

TRATAMENTO DA FORMA MUCOSA DE LEISHMANIOSE SEM RESPOSTA A GLUCANTIME, COM ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio e Phillip Davis Marsden

Tratamos com ambisome (2 a 5g totais de dose) seis pacientes com leishmaniose mucosa sem resposta a tratamento com glucantime (20mg SbV/kg/dia). A dose diária usada foi 2 a 3mg/kg/dia, aplicada por um mínimo de 20 dias. Após 26 a 38 meses de acompanhamento, cinco pacientes estão clinicamente curados. Um recidivou aos 6 meses. Não foram observados efeitos colaterais além de cefaléia, após a injeção. O ambisome constitui uma opção terapêutica para os pacientes com leishmaniose mucosa sem resposta aos antimoniais.

Palavras-chaves: Leishmaniose mucosa. Leishmania (Viannia) braziliensis. Anfotericina B liposomal.

A forma mucosa da LTA em nosso país é geralmente causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L(V)b*. Esta cepa se caracteriza por alta agressividade aos tecidos cutâneos mucosos, escassez e difícil isolamento dos parasitos nos tecidos e resistência ao tratamento por antimoniais, podendo ocorrer, freqüentes recidivas da doença. Cinco por cento dos pacientes com lesões mucosas evoluem para morte, por complicações¹².

As drogas usadas na segunda linha de tratamento são tóxicas, de baixa tolerância e podem apresentar resistência^{14 16 17}. A anfotericina B liposomal (ABL) foi usada com sucesso no calazar resistente a tratamento^{3 20} e também na leishmaniose dérmica pós-calazar no Sudão⁷.

Nosso objetivo foi testar a tolerância e eficácia da ABL (ambisome) em pacientes com forma mucosa de leishmaniose sem resposta ao antimonial pentavalente (glucantime).

MATERIAL E MÉTODOS

Tratamos seis pacientes com forma mucosa de leishmaniose, que variavam de leves a

graves e que não responderam a tratamento prévio com antimonial pentavalente (20mg SbV/kg/dia) e cujas faixas etárias variaram de 15 a 30 anos. Excluímos grávidas e pacientes com doenças hepáticas, cardíacas e renais.

O ambisome foi aplicado na dose de 2mg/Kg/dia diluído em 5% de dextrose, na veia durante 30-60 minutos diariamente, por um período médio de 22 dias. Cada frasco contém 50mg de anfotericina B liposomal e todos foram mantidos em refrigerador à temperatura de 2° a 8°C. Antes do uso, foram aquecidos em banho-maria durante 10 minutos a 65°C e agitados vigorosamente para dispersar o conteúdo.

Todos pacientes foram submetidos aos seguintes exames: pesquisa de amastigotas por esfregaço realizado por aposição em lâmina corada pelo método de Giemsa, cultura para leishmânia em meio bifásico de ágar sangue (NNN), inoculação em hamster, biópsia para exame histopatológico, intradermoreação de Montenegro (IRM), pesquisa direta de anticorpos por imunofluorescência (IFA).

Estes procedimentos foram realizados antes e ao fim do tratamento em todos os pacientes. A IFA foi realizada também a cada seis meses após o tratamento. Os pacientes foram submetidos regularmente, aos exames parasitológicos citados, após tratamento.

Os pacientes foram tratados internados e submetidos a rotina normal de exames e além destes, foram observados especificamente as provas de função renal (uréia, creatinina e

Laboratório de Dermatocologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Apoio Financeiro: Organização Mundial de Saúde, Projeto nº 910722 e CNPq, Projeto nº 401477/92-4.

Endereço para correspondência: Profª Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio. Deptº de Clínica Médica/FCS/UnB, Campus Universitário, Asa Norte, 70910-900 Brasília, DF, Brasil.

Recebido para publicação em 26/03/96.

clearance de creatinina), provas de função hepática (transaminase glutâmico oxalacética, transaminase glutâmico pirúvica e fosfatase alcalina), dosagem de potássio, cálcio, colesterol, glicose, fundo de olho, campimetria e avaliação eletrocardiográfica. Estes exames foram realizados antes, durante e ao fim do tratamento.

RESULTADOS

Todos pacientes tiveram IRM positiva e a IFA com títulos que variaram de 1:20 a 1:60. Dois tiveram a inoculação em hamster positiva. Todas biópsias analisadas apresentaram infiltrado inflamatório linfoplasmohistiocitário, compatível com leishmaniose tegumentar. Em um caso, a cultura foi positiva e o parasito identificado por anticorpos monoclonais, como *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

Cinco pacientes foram considerados curados, com regressão dos sintomas e das lesões cutâneo-mucosas em um período de acompanhamento de 26 a 38 meses (Figuras 1 e 2). Um paciente melhorou durante o uso de ambisome e retornou aos 6 meses após o tratamento, com considerável aumento das lesões cutâneo-mucosas (Tabela 1) e, nesta ocasião, os exames parasitológicos e imunológicos



Figura 1 - Paciente (307186) com infiltração e ulceração do lábio superior, boca, orofaringe e laringe antes do tratamento com ambisome.

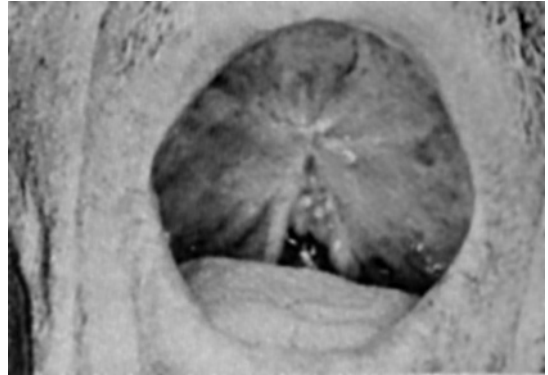


Figura 2 - Paciente (307186) depois do tratamento com ambisome.

apresentaram crescimento de lesão no hamster e títulos de IFA inalterados.

Todos pacientes foram acometidos, durante o tratamento, de cefaléia de intensidade e duração variáveis, mas tolerável. Não houve alterações da campimetria ocular, nem cárdio- nefro-hepato-toxicidade.

Tabela 1 - Pacientes com forma mucosa de leishmaniose, sem resposta aos antimoniais pentavalentes, tratados com ambisome na dose de 2 a 3mg/kg/dia.

Nº do paciente	Idade/sexo	Dose total	mg/kg/dia total	Cura/acompanhamento (meses)
307186	56/M	5100	106	Sim (38)
403527	27/M	5300	74	Sim (37)
113492	56/M	3600	69	Não (36)
014201	31/M	2000	31	Sim (29)
221018	19/M	2000	40	Sim (27)
003221	32/M	2000	31	Sim (26)

DISCUSSÃO

Na década de 80, tratamos um grupo de pacientes com forma mucosa de leishmaniose, com antimomial pentavalente (glucantime) na forma seriada e obtivemos 54% de cura após um ano de acompanhamento¹⁵. Acreditamos que com o decorrer dos anos este percentual seria bem mais baixo.

Na década de 90, com o uso de antimomial pentavalente em esquemas contínuos, ou sem interrupção, estes índices passaram a variar de 63 a 75%^{5,8}.

Este fato demonstra a necessidade de aprofundar os estudos com as drogas de segunda linha e pesquisar novas drogas na leishmaniose.

Temos como segunda linha, a anfotericina B convencional e alguns estudos têm sido realizados com o uso de antimonial pentavalente associado a alopurinol, aminosidina e pentamidina^{2 13 16}.

A anfotericina B clássica é efetiva na forma mucosa de leishmaniose, mas muito tóxica e também passível de recidiva¹⁷. Seu uso é limitado por suas reações adversas, incluindo anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos pacientes¹.

A vantagem do uso da anfotericina B associada a liposoma fundamenta-se no fato dos liposomas serem fagocitados pelos macrófagos, sítio da infecção intracelular, interagindo diretamente com o ergosterol do parasita e reagindo menos com o colesterol da célula do hospedeiro, aumentando assim a eficácia da droga e sua tolerabilidade^{10 11}.

A ABL foi usada com êxito no tratamento do calazar⁴, na coinfeção desta doença com o vírus da Imunodeficiência humana¹⁹ e também nas formas de calazar resistentes a antimonial pentavalente^{3 20}.

Neste relato original, apresentamos os resultados do uso de ABL em seis pacientes com forma mucosa de leishmaniose que não responderam a glucantime, cinco estão clinicamente curados e um melhorou, tendo piorado posteriormente. Este paciente já não havia respondido a uma dose adequada de antimonial, não respondeu satisfatoriamente a ambisome, e posteriormente submetido a tratamento com aminosidina (gabbromicina) também melhorou, para depois voltar a agravar as lesões, estando hoje com recidiva após ser submetido a tratamento com pentamidina. Isto nos leva a difícil abordagem da resistência dos parasitos causadores da leishmaniose às drogas, em que parece pesar duas questões, como foi demonstrado por Grogg⁶: resistência do parasita e questões relativas a resposta do hospedeiro. Em relação ao nosso doente, temos uma forte tendência a aceitar que possivelmente se tratasse de resposta do hospedeiro, levando em consideração a falta de resposta às várias drogas citadas.

A dose total da ABL variou com a gravidade da forma clínica, tendo sido as formas mais

graves tratadas com doses mais elevadas. O período de acompanhamento dos doentes, após tratamento, variou de 2 a 3 anos. Nos exames parasitológicos e IFA realizados após tratamento, apenas o paciente em que houve falha terapêutica apresentou pesquisa de amastigota positiva no hamster inoculado, após tratamento e os títulos de IFA desse paciente permaneceram inalterados.

Todos pacientes, apresentaram cefaléia em intensidade variável e não houve nenhum sinal de cárdio-nefro-hepato-toxicidade, resultados estes semelhantes a outros obtidos em tratamentos do adulto^{19 20}. Efeito adverso grave, como reação anafilática ocorrida em adulto, é citado na literatura⁹.

Em conclusão a ABL (ambisome) foi usada com segurança e boa eficácia no tratamento da forma mucosa de leishmaniose, causada por *Leishmania (V) braziliensis*. A cepa de um dos pacientes foi identificada e 80% de nossa casuística hospitalar corresponde a essa espécie.

O estudo deveria se estender a maior número de pacientes com lesão mucosa, visando estabelecer dose diária e total mínima eficaz. São necessários estudos comparativos desta droga com outras já existentes. Convém comentar, entretanto, que a droga é de difícil manejo e muito cara (R\$ 250,00 a ampola).

SUMMARY

We treated six patients with mucosal leishmaniasis who failed to respond to glucantime (20mg/kg/day) with ambisome (2-5 grams total dose). The daily dose was 2-3mg/kg/day given for a minimum of 20 days. After 26-38 months of follow up, five patients were clinically cured. One relapsed after six months. No side effects of therapy were observed apart from headache after injection. Ambisome is a therapeutic option for patients with mucosal leishmaniasis unresponsive to antimonials.

Key-words: Mucosal leishmaniasis. Leishmania (Viannia) braziliensis. Amphoterin B liposome.

AGRADECIMENTOS

Aos estudantes Alberto Luiz Behr da Rocha, André Luiz Lopes Sampaio, Luciana Villas Boas e Márcia Schramm, que ajudaram na coleta destes dados e também a acompanhar estes pacientes, após o tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bryceson ADM. Therapy in man *In*: Peters W, Killick-Kendrick R (ed). The leishmaniasis. Biology and Medicine, Academic Press, p. 848-907, 1987.
2. Correia Filho D. Estudo comparativo entre antimoniato de meglumina, isotianato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis L(V)b*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 27:187, 1994.
3. Davidson RN, Croft SL, Scott A, Maini M, Moody AH, Bryceson ADM. Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. *The Lancet* 337:1061-1062, 1991.
4. Dietze R, Milan EP, Berman JD, Grogl M, Falqueto A, Feitosa TF, Luz KG, Suassuna FAB, Marinho LAC, Ksionski G. Treatment of brazilian kala-azar with a short course of amphocil (amphotericin B cholesterol dispersion). *Clinical Infectious Diseases* 17:1-6, 1993.
5. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosalez 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.
6. Grogl M, Thomason TN, Frank ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 47:117-126, 1992.
7. Hashim FA, Khalil EAG, Ismail A, El Hassan AM. Apparently successful treatment of two cases of kala-azar dermal leishmaniasis with amphotericin B. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 89:440, 1995.
8. 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.
9. Laing RBS, Milne LJR, Leen CLS, Malcolm GP, Steers AJW. Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin. *The Lancet* 344:682, 1994.
10. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Fainstein V, Keating M, Frankel LS, Zelluf B, Gentry L, Mehta K. Treatment of systemic fungal infections with liposomal amphotericin B. *Archives of Internal Medicine* 149:2533-2536, 1989.
11. Lopez-Berestein G, Bodey GP, Frankel LS, Mehta K. Treatment of hepatosplenic candidiasis with liposomal-amphotericin B. *Journal of Clinical Oncology* 5:310-317, 1987.
12. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("Espundia", Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene* 80:859-876, 1985.
13. Pradinaud R, Servana G. La leishmaniose tégumentaire et son traitement par la pentamidine en Guyane Française. *Médecine et Hygiène* 49:726-732, 1991.
14. Sampaio RNR, Mércan EM, Vexenat A, Tristão RJ, Marsden PD. Combined antimonial allopurinol therapy in mucosal leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 85:373-374, 1990.
15. Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose tegumentar americana. Casuística do Hospital Escola da UnB. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 55:69-76, 1980.
16. Sampaio RNR, Soares SKP, Rosa AC, Netto EM, Magalhães EV, Marsden PD. Tratamento com pentamidina de seis casos de forma mucosa de leishmaniose tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 63:439-442, 1988.
17. Sampaio SAP, Castro RM, Dillon NL, Martins JEC. Treatment of cutaneous leishmaniasis with amphotericin B. A report of 70 cases. *International Journal of Dermatology* 10:179-181, 1991.
18. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, Jong J, Wilde E, Sondorp E, Davidson R. Liposomal amphotericin B (ambisome) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clinical Infectious Diseases* 21:188-193, 1995.
19. Torres-Cisneros J, Villanueva JL. Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 20:191, 1995.
20. Torres-Cisneros J, Villanueva JL, Kindelan JM, Jurado R, Sanchez-Guijo P. Successful treatment of antimony-resistant leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 17:625-627, 1993.