

# O USO CLÍNICO DAS PENTAMIDINAS COM ESPECIAL REFERÊNCIA NAS LEISHMANIOSES.

Jackson Mauricio L COSTA <sup>1</sup>

**RESUMO** — O autor apresenta uma ampla revisão da literatura sobre as diamidinas aromáticas (Pentamidinas), dando ênfase à terapêutica das leishmanioses, considerando a possibilidade desta droga ser usada como segunda opção no tratamento das mesmas. Destaca aspectos relacionados à farmacodinâmica e efeitos adversos quando do uso clínico do referido medicamento.

**Palavras Chaves:** Pentamidinas, Leishmanioses, Uso Clínico.

Clinical Use of the Pentamidines with Special Reference to the Leishmaniasis

**ABSTRACT** — The author presents an extensive literature review about aromatic diamidines (Pentamidines), giving emphasis therapeutic of the leishmaniasis, considering the possibility of this drug to be used as second line in the treatment of this disease. Detach aspects of pharmacodynamic and side effects in clinic use of this drug.

**Key Words:** Pentamidines, Leishmaniasis, Clinical Use.

## INTRODUÇÃO

A descoberta de atividade antiprotozoária no grupo das drogas diamidínicas, do qual as pentamidinas fazem parte, foi totalmente fortuita. Na década de 1920, desenvolveu-se metodologia capaz de manter tripanosomas vivos *in vitro*. Observou-se ser a glicose de fundamental importância para a sobrevivência destes protozoários, fato este, sugerindo que agentes hipoglicemiantes tivessem efeito tripanossomicida.

A demonstração de que a diguanidina decametileno (**synthalin**), hipoglicemiante oral, possuía atividade terapêutica contra infecções murin causadas pelo *Trypanosoma brucei*, levaram YORK *et al.* (1940), a

descreverem atividade tripanossomicida dosynthalin, juntamente as investigações iniciais sobre a ação das amidinas aromáticas em relação aos tripanosomas. Entre elas, a 4,4' diamidino difenoxipentano (pentamidina), como um dos 3 agentes descobertos, que demonstrava ação curativa contra o *T. rhodesiense* em camundongos infectados. Estas observações foram estendidas a trabalho de campo havendo demonstrações de que a 4,4' diamidino diphenoxipropano (Propamidine) e a 4,4' diamidino stilbene (Stilbamidine) eram eficazes contra os 3 agentes da tripanosomíase africana (*T. rhodesiense*, *T. gambiense*, *T. congolense*) SHOENBACH *et al.* (1948), KIRK *et al.* (1944), KING *et al.* (1938, 1944), SAUNDERS (1941).

<sup>1</sup> Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão, disciplina Doenças Infecciosas e Parasitárias. Praça Madre Deus, nº 02 (Pavilhão Pedagógico). CEP 65.025-560 - São Luis (MA), Brasil.

ELSON (1945), demonstrou que a propamidina em baixas concentrações possuía atividade fungistática contra *B. dermatitides*, *S. schenkii* e outros dermatófitos. Quanto às leishmanioses os primeiros relatos são de ADAMS (1941), tratando criança portadora de calazar com sucesso. Sendo que o isotionato de hidroxiestilbamidina (diisetonato de 2-hidroxi-4-4'-diamidino estilbeno, foi a medicação de escolha por um longo período no tratamento do calazar na África Oriental (LOURIE *et al.*, 1939), MANSON-BAHR (1953).

### Estrutura e Família

As pentamidinas pertencem ao grupo das diamidinas aromáticas, compostos orgânicos que se caracterizam por possuírem uma cadeia alcano central inerte unida através de ligação éter ao grupo amidino polar terminal. Estruturalmente variam no comprimento da cadeia central, com a ligação molecular e na substituição da posição do carbono 2. A Figura 1, representa a fórmula estrutural do synthalin e das diamidinas aromáticas (Stilbamidine, 2-hydroxystilbamidine, propamidine e pentamidinas). CENTERS FOR DISEASE CONTROL (1984).

Em relação às pentamidinas, 2 sais, o isotionato di (B-hidroxietanosulfonato) e mesilato di (B-hidroximetilsulfonato) são comercialmente usados em humanos. MURDOCK *et al.* (1983). Nos Estados Unidos da America apenas o isotionato é comercializado, enquanto na Europa tem-se tanto o mesilato

(Lomidine) quanto o isotionato (Pentam, Pentacarinat). No Brasil a droga ainda não foi comercializada, sendo importada principalmente do laboratório May & Baker Rhône Poulenc Group (Inglaterra). A Tabela 1, traz as diferenças entre o isotionato e o mesilato de pentamidina.

### Mecanismo de ação

Segundo SANDS *et al.* (1985), o mecanismo de ação das pentamidinas ainda não foi totalmente estabelecido, podendo diferir conforme o micro-organismo contra os quais forem

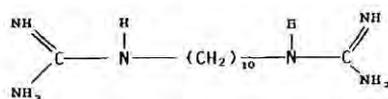
Tabela 1. Diferenças existentes entre a pentamidina (Isotionato e Mesilato).

Características	Isotionato Pentamidina *		Mesilato Pentamidina †
	A	B	
Aparência física	Lampião seco/Pó Branco	Pó branco	Solução
Conteúdo ampola	300 mg/sal	200 mg/sal	120 mg base/3 ml
Dose (mg/kg/simples injeção)	4 mg/kg sal	4 mg/sal	2,4 mg/kg/base
Dose máxima diária	300 mg/sal	300 mg/sal	180 mg/base

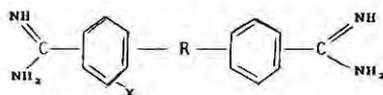
\* (A) Isotionato de pentamidina produzida pelo laboratório Aldrich Chemical (mil wauker).

(B) Isotionato de pentamidina produzida pelo Laboratório May & Rhône Poulenc Group, Inglaterra.

† Produzido pelo Laboratório Specia, França.



DIGUANIDINA DECAMETILENO  
(*syntalin A*)



	R	X
STILBAMIDINA	CH = CH	H
2-Hydroxystilbamidina	CH = CH	OH
PROPAMIDINA	O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O	H
PENTAMIDINA	O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -O	H

Figura 1. Detalhes da estrutura química do synthalin e das diamidinas aromáticas.

utilizadas. "In vitro" foi observada ação das mesmas em bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, tendo como provável mecanismo de ação a interferência no transporte de aminoácidos no metabolismo desses microorganismos. WARING (1965), GALE *et al.* (1967). Quanto aos tripanossomos, exercem ação tripanosomicida, através da interação destes compostos catiônicos com o DNA ou nucleotídeos e seus derivados, podendo ainda interferir na captação ou na função das poliaminas, inibição enzimática e da síntese de DNA, RNA, proteínas e fosfolípidos, interferindo na respiração aeróbica e anaeróbica do microorganismo. MESHNICK *et al.* (1984), AL CHALABI *et al.* (1977).

Em relação ao *Pneumocystis carinii*, o mecanismo não está claro, contudo, a destruição do microorganismo não tem relação com a síntese do DNA ou com a inibição do metabolismo da glicose. As pentamidinas inibem a atividade da enzima dehidrofolato redutase quando testados contra extratos enzimáticos do fígado e do rim de ratos infectados. AL CHALABI *et al.* (1977), PERSANTI (1980; 1981).

Na leishmaniose, estudos ultraestruturais em relação à infecção por *L. tropica* de um paciente antes e após terapêutica com pentamidina, mostrou modificações morfológicas no cinetoplasto, mitocôndria e ribossomas, com desintegração do cinetoplasto e uma rede filamentosa, alargamento mitocondrial com desaparecimento das cristas e uma diminuição do número de

grânulos ribossomais. STECK *et al.* (1981), HENTZER *et al.* (1977). Na *Leishmania amazonensis*, em presença da pentamidina (in vitro), mostrou extensa ruptura da mitocôndria com fragmentação da membrana e crista e inibição da transformação de amastigota em promastigota. CROFT *et al.* (1982).

## Farmacocinética

### Absorção, destino e excreção

O isotionato de pentamidina é bem absorvido após administração parenteral. Poucos são os relatos sobre a farmacocinética da droga, estando mais concentrado em modelos animais. WAALKES *et al.* (1970). Com o advento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS), a droga foi melhor estudada em humanos. Hoje, sabe-se que após uma única dose em pacientes com SIDA, a droga desaparece do plasma com meia vida aparente de 6 horas. Sendo eliminada lentamente na urina sob a forma inalterada, a sua depuração renal é de apenas 2% da depuração plasmática. CONTE *et al.* (1987), DONNELLY *et al.* (1988), SNAPPER *et al.* (1951)

WAALKES *et al.* (1970) observaram que: após aplicação da dose standard de 4mg/kg/peso do sal isotionato em humanos, os mesmos apresentaram níveis plasmáticos variáveis entre 0,3 - 1,4 ug/ml. O pico máximo alcançado ocorreu aproximadamente 1 hora após injeção intramuscular. Com doses sucessivas houve

pouca ou nenhuma elevação dos níveis da droga no soro. Aproximadamente 15 a 20% da dose diária era excretada na urina, com concentração urinária da droga aproximada de 20 - 25 ug de pentamidina base/ml. Após cessar terapia ocorre diminuição dos níveis da droga podendo ser detectada na urina até 6 a 8 semanas.

DONNELLY *et al.* (1988), observaram em pacientes com SIDA, que após sucessivas doses por via parenteral, fígado, rins, suprarenais, baço, continham as maiores concentrações da droga, enquanto o cérebro só apresentava diminutas quantidades. Os pulmões destes pacientes continham concentrações intermediárias. Deve-se obter concentrações pulmonares mais elevadas através da inalação de aerossóis de pentamidina na profilaxia ou no tratamento adjuvante da pneumonia por *P. carinii* de grau leve a moderado, a administração da droga por esta via resulta em pouca absorção sistêmica e toxicidade. MONTGOMEY *et al.* (1988, 1989), O'DOHERTY *et al.* (1988).

WALMAN *et al.* (1973), usando pentamidina aerossol em animais experimentais (ratos), observaram níveis significativos da droga no tecido pulmonar, mas nos rins, e no fígado diminutos níveis foram encontrados.

#### **Uso terapêutico, vias de administração e posologia**

O isotionato de pentamidina é geralmente administrado por via parenteral, em injeções intramusculares ou infusões intravenosas lenta (60

minutos), em doses diárias ou dias alternados de 4mg/kg/peso corporal. No tratamento da tripanosomíase africana de estágio inicial, deve-se administrar um curso de 10 injeções.

No tratamento da leishmaniose visceral tem sido utilizada com êxito em cursos de 12 a 15 doses. Um segundo tratamento, administrado depois de um intervalo de 1 a 2 semanas, pode ser necessário em áreas onde a infecção responde bem menos ao tratamento como foi observado no Quênia. BRYCESON *et al.* (1968, 1969, 1985), CHULAY *et al.* (1984).

JHA (1983), relatou sucesso no tratamento de 81 dos 82 casos de calazar resistentes aos antimoniais usando pentamidina no Norte Bihar, Índia. Na Leishmaniose cutânea, é considerada como droga de segunda escolha, usado em casos que não responderam aos antimoniais pentavalentes; temos observações em vários países africanos. NAVIN *et al.* (1984), BERMAN (1988). Nas Américas, poucos ensaios foram realizados tanto na forma cutânea, como na cutâneo mucosa, de um modo geral as respostas foram consideradas satisfatórias. TALHARI *et al.* (1985), SAMPAIO *et al.* (1988). PRADINAUD *et al.* (1985), SNAPPER (1952).

Na leishmaniose cutânea difusa (LCD), foi inicialmente utilizada por BRYCESON (1970) na Etiópia, quando tratou 33 pacientes com a forma mesilato de pentamidina, obtendo bons resultados quando comparados aos outros medicamentos utili-

zados. No Brasil, MORAES (1993), utilizando o isotionato de pentamidina na LCD, produzida por *Leishmania amazonensis*, obteve bons resultados iniciais, mas com o seguimento de 12 meses dos pacientes todos apresentaram recidivas das lesões.

Juntamente com o sulfametoxazol-trimetropin, as pentamidinas constituem-se como droga de escolha do tratamento da pneumonia por *P. carinii*, a infecção oportunistica mais comum nos pacientes com SIDA. Os pacientes portadores de pneumonia por *P. carinii*, devem ser tratados com doses diárias de 4mg/kg/via intramuscular ou intravenosa durante 14 dias. A droga deve ser infundida por via intravenosa em 50 a 250ml de dextrose a 5%, durante 60 minutos, a fim de evitar reações tóxicas imediatas. NAVIN *et al.* (1984), SANDS (1985). Se o tratamento for eficaz, a melhora clínica deve ser observada dentro de 4 a 6 dias após a 1ª injeção. Pode-se esperar uma elevada proporção de curas, dependendo da terapia de apoio e, se possível, da eliminação das condições predisponentes. O prognóstico é menos favorável em pacientes debilitados com alterações da imunidade ou com doença neoplásica, que podem necessitar mais de um curso terapêutico. A pentamidina pode ser ainda inalada sob a forma de aerossóis principalmente nos casos de SIDA. Ainda não foram estabelecidos esquemas posológicos ótimos, conseguindo-se profilaxia satisfatória mediante inalação mensal de 300mg da droga em solução aquosa nebulizando durante 30

a 45 minutos. ARMSTRONG (1988), GOLDEN (1989).

Em relação às micoses, observou-se bons resultados com o uso da hidroxistilbamidine no tratamento da loprotricosose quando localizada na pele ou na forma linfangítica, os quais não responderam à terapia com iodo. Foi usado ainda no tratamento da coccidioomicose e nocardise com bons resultados. HARREL *et al.* (1954), BOCOBO *et al.* (1953), PEABODY *et al.* (1960).

### Toxicidade e efeitos colaterais

Quando administrada a pentamidina, o clínico terá de acompanhar o paciente e observar complicações imediatas e tardias que poderão advir. Segundo WALZER *et al.* (1974) e SANDS (1985), às complicações poderiam ser consideradas leves, como um simples mal estar, até mais graves como taquicardia ventricular. A injeção intravenosa de pentamidina (e outras diamidinas), pode ser rapidamente seguida de reações alarmantes e por vezes perigosas. Incluem apnéia, taquicardia, tontura ou desmaio, cefaléia e vômitos. SANDS (1985), BRIGGAMAN (1977). É possível que tais reações estejam relacionadas à súbita baixa da pressão sanguínea que ocorre após a administração intravenosa demasiadamente rápida, podendo ser decorrentes em parte, da liberação de histamina. Quando soluções de pentamidina não podem ser administradas lentamente por via intravenosa, a droga é bem tolerada após injeção, embora

possa haver desenvolvimento de abscessos estéreis locais. O provável mecanismo seria a atuação da pentamidina como um hapteno, concentrando ácidos nucleicos no tecido local fazendo com que ocorra uma resposta imune local. NAVIM *et al.* (1984), SANDS (1985).

Acredita-se que as diamidinas aromáticas sejam consideradas libertadoras direta de histamina agindo nas células mães. Fica a dúvida sobre o porque de os antihistamínicos bloquearem parcialmente a reação. O isotionato de pentamidina não parece causar neuropatias tardias como as descritas frequentemente após tratamento com a estilbamidina. A pancreatite pode ocorrer, não sendo até o presente momento esclarecida; anormalidades no metabolismo da glicose podem ocorrer, havendo hipoglicemia seguida de hiperglicemia. O mecanismo da resposta bifásica ainda não está esclarecido, mas existem relatos de ser similar a ação do estreptozotocin e o N-3-piridil-N-p-nitrourea, podendo induzir a uma citólise das células beta do pâncreas. Na fase inicial haveria liberação em excesso de insulina e hipoglicemia, seguida por uma diminuição da liberação de insulina, elevando os níveis glicêmicos, podendo evoluir para um quadro de diabetes melitus devido ao efeito tóxico sobre as células beta. WASKIN *et al.* (1988), BRYCESON (1969), KWAIME (1984).

Segundo BOUCHARD *et al.* (1982), o efeito diabetogênico pode ser cumulativo e dose dependente. Em muitos casos com déficit renal pré-

existentes, OSEI *et al.* (1984), demonstraram “in vivo” que após aplicação da pentamidina as concentrações de glicose tendem a: 1) ocorrer aumento da concentração da glicose em poucos minutos, a qual é bloqueada pelos derivados da ergotamina, sendo atribuído a uma reação adrenérgica; 2) um subsequente período de hipoglicemia durante várias horas, sendo que após 5 a 17 horas ocorre hiperglicemia.

O efeito diabetogênico da pentamidina pode ser retardado, tão logo quanto 5 a 8 meses após terapia em alguns pacientes. COLLINS *et al.* (1989), BELEHU *et al.* (1982), JHA *et al.* (1984).

A droga é nefrotóxica, mas, segundo SANDS *et al.* (1985), é reversível, não sendo conhecidos até o presente momento o mecanismo provável de agressão renal. Concentrando-se nos rins, com aparente presença em toda área anatômica sendo conhecidas as interações com os ácidos nucleicos e inibição da enzima dehidrofolato redutase. Doses tóxicas de pentamidina produzem edema e degeneração dos tubulos renais em animais experimentais. Centers for Disease Control (1984), BOUCHARD *et al.* (1982). Pode ocorrer ainda leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, alterações hepáticas, rash cutâneo, alopecia, hipocalcemia, diminuição dos níveis de folato e indução de febre. MURPHEY *et al.* (1991), TONEKINS *et al.* (1972), SANDS *et al.* (1985), BOUCHARD *et al.* (1982).

As alterações cardíacas com o uso das pentamidinas são por ordem de frequência: taquicardia, hipotensão, modificações no seguimento ST e onda T no eletrocardiograma. Existem poucos relatos de morte após uso da pentamidina. TOMKINS *et al.* (1972),

## Bibliografia Citada

- ADAMS, A. R. D. 1941. Studies in chemotherapy. XXVI. A case of indian Kala-azar treated with 4:4'-diamidino diphenoxypentane. *Annals Tropical Medicine Parasitology*, 35:53-54.
- ALCHALABI, K.; GUTTERRIDGE, W. E. 1977. Presence and properties of thymidylate synthetase in trypanosomatids. *Biochemistry Biophysical Acta*, 481:71-79.
- ARMSTRONG, D.; BERNARD, E. 1988. Aerosol pentamidine. *Annals of Internal Medicine*, 109:852-854.
- BELEHU, A., NAAFS, B. 1982. Diabetes Mellitus associated with pentamidine mesylate (letter). *Lancet*(1):1463:1464.
- BERMAN, J. D. 1988. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Reviews of Infectious Diseases*, 10:560-586.
- BOCOBO, F.; CURTIS, A.; HANREL, E. R. 1953. In vitro fungistatic activity of stilbamidine, propamidine, pentamidine and diethylstilbestrol. *Journal Investigation Dermatology*, 21:149.
- BOUCHARD, P., SAL, P., REACH, G.; CANBARRERE, I., GANEVAL, D.; ASSAN, R. 1982. Diabetes mellitus following pentamidine induced hypoglycemia in humans. *Diabetes*, 31:40-4
- BRIGGMAN, R. A. 1977. The aromatic Diamidines. *International Journal of Dermatology*, 16(3):155-162.
- BRYCESON, A. 1968. Pentamidine-induced diabetes mellitus. *East African Medical Journal*, 45:110-117.
- BRYCESON, A.; WOODSTOCK, L. 1969. The cumulative effect of pentamidine dimethanesulphonate on the blood sugar. *East African Medical Journal*, 46(3):170-173.
- BRYCESON, A. D. M. 1970. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia: II Treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*, 64(3):369-379.
- BRYCESON, A. D. M.; CHULAY, J. D.; MUGAMBI, M.; WERE, J. B.; GACHIHI, G.; CHUNGE, C. N.; MIGAI, R.; BHATT, S. M.; HOM.; SPENCER, H. C.; MEME, J.; ANABE WANI, G. 1985. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79:705-714.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL US. 1984. Manufactured pentamidine isethionate cleared for investigational use. *MMWR*, 33:270.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1984. Severe neutropenia during pentamidine treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. New York City. *MMWR*, 31:40-45.
- COLLINS, R. J.; PIEN, F. D.; HOUK, J. H. 1989. Case report: insulin-dependent diabetes mellitus associated with pentamidine. *American Journal of Medicine and Science*, 297:174-175.
- CONTE, J. E.; UPTON, JR., R. A.; LEN, E. T. 1984. Pentamidine pharmacokinetics in patients with AIDS with impaired renal function. *Journal Infectious Diseases*, 156:885-890.
- CHULAY, J. D., MANSON-BAHR, P. E. C. 1984. Visceral Leishmaniasis (KALA-

- AZAR). In: STRICEAND GT, (ed.) *Hunter's Tropical Medicine*, 6 th. ed. Philadelphia: WB Saunders. p.578-585.
- CROFT, S. L.; BRAZIL, R. P. 1982. Effect of pentamidine isethionate on the ultrastructural and morphology of *Leishmania mexicana amazonensis* in vitro. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 76(1):37-43.
- DONNELLY, H.; BERNARD, E. M.; ROTHKOTTER, H.; GOLD, J. W. M.; ARMSTRONG, D. 1988. Distribution of pentamidine in patients with AIDS. *Journal of Infectious Diseases*, 157:985-989.
- ELSON, W. 1945. Antibacterial and fungistatic properties of propamidine. *Journal of Infectious Diseases*, 76:193.
- GALE, E. F.; FOLKES, J. P. 1967. Actions of pentamidine on the metabolism of *Staphylococcus aureus*. *Biochemistry Biophysics Acta*, 144:467-470.
- GOLDEN, J. A.; CHERNOFT, D.; HOLLANDER, H.; FEIGAL, D.; CONTE, J. E. 1989. Prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia by inhaled pentamidine. *Lancet*, 1:654-657.
- HARREL, E. R.; BOCOBO, F. C.; CURTIS, A. C. 1954. Sporotrichosis successfully treated with stilbamidine. *Archives of International Medicine*, 93:162.
- HENTZER, B.; KOBAYASI, T. 1977. The ultrastructural changes of leishmania tropica after treatment with pentamidine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 71(2):157-166.
- JHA, T. K. 1983. Evaluation of doamidine compound (pentamidine isethionate) in the treatment of resistant cases of KALA-AZAR occurring in North Bihar, India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(3):167-170.
- JHA, T. K., SHARMA, V. K. 1984. Pentamidine-induced diabetes mellitus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78:252-253.
- KING, H.; LOURIE, E. M.; YORKE, W. 1938. Studies in chemotherapy. XIX. Further report on new trypanocidal substances. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 32:177-192.
- KIRK, R.; HENRY, A. 1944. Observations on the toxicity of stilbamidine. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 38:99.
- KWAME, O.; FALKO, J. M.; NELSON, K. P.; STEPHENS, R. 1984. Diabetogenic effect of pentamidine. In vitro and in vivo studies in a patient with malignant insulinoma. *American Journal of Medicine*, 74: 46.
- LOURIE, E. M.; YORKE, W. 1939. Studies in chemotherapy. XXI. The trypanocidal action of Certain aromatic diamidines. *Annals of Tropical Medicine Parasitology*, 33:289-304.
- MANSON-BAHR, P. E. C. 1959. East african KALA-AZAR with special referenceto the pathology, prophylaxis and treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 53:123-137.
- MONTGOMERY, A. B.; DEBS, R. J.; LUCE, J. M.; CORKERY, K. J.; TURNER, J.; BRUNETTE, E. N.; LIN, E. T.; HOPEWELL, P. C. 1988. Selective delivery of pentamidine to the lung by aerosol. *American Review Respiratory Disease*, 137:477-478.
- ..... Aerosolized pentamidine as second line therapy in patients with AIDS an *Pneumocistis carinii* pneumonia. *Chest*, 95:747-750.
- MORAES, M. S. C. 1993. *Ensaio terapêutico com Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat) em pacientes portadores de LCD no estado do Maranhão-Brasil*. Monografia de conclusão do curso de Medicina. 101p.
- MURDOCK, J. K.; KEYSTONE, J. S. 1983. Two forms of pentamidine. *Canadian Medical Association Journal*, 128(1):508.
- MURPHEY, S. A.; JOSEPHS, A. S. 1981. Acute pancreatitis associated with

- pentamidine therapy. *Archives Internal Medicine*, 141:56-58.
- NAVIN, T. R. & FONTAINE, R. E. 1984. Intravenous versus intramuscular administration of pentamidine. *New England Journal of Medicine*, 311:1701-1702.
- O'DOHERTY, M. J.; THOMAS, S.; PAGE, C.; BARBOW, D.; BRADBEERL, C.; NUNAN, T. O.; BATEMANI, N. T. 1988. Differences in relative efficiency of nebulisers for pentamidine administration. *Lancet*, 2:1283-1286.
- OSEI, K.; FALKO, J. M.; NELSON, K. P.; STEPHENS, R. 1984. Diabetogenic effect of pentamidine. *American Journal of Medicine*, 77:41-46.
- PEABODY, J.; SEABURY, J. 1960. Actinomycosis and Nocardiosis. *American Journal of Medicine*, 28:99.
- PERSONTI, E. 1980. In vitro effects of antiprotozoan drugs and immune serum on *Pneumocystis carinii* in vitro. *Journal of Infectious Diseases*, 141:775-780.
- PERSONTI, E.; COX, C. 1981. Metabolic and synthetic activities of *Pneumocystis carinii* in vitro. *Infection immunity*, 34:908-914.
- PRADINAUD, R.; GIRARDEU, I.; SAINTE-MARIE, D. 1985. Pentamidina. Excelente terapêutica da leishmaniose cutânea. Esquema de tratamento idealizado na Guiana Francesa em dose única. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 60(6):385-387.
- SAMPAIO, R. N. R.; SOARES, S. K. P.; ROSA, A. C.; NETTO, E. M.; MAGALHÃES, A. V.; MARSDEN, P. D. 1988. Tratamento com pentamidina de seis casos da forma mucosa da leishmaniose tegumentar. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 63(6):439-442.
- SANDS, M.; KRON, M. A.; BROWN, R. B. 1985. Pentamidine: a review. *Reviews of Infectious Diseases*, 41:187-194.
- SAUNDERS, G. F. T. 1941. Preliminary report on the treatment of sleeping sickness by 4:44' diamidino diphenoxypentane. *Annals Tropical Medicine and Parasitology*, 35:169-174.
- CHOENBACH, E. B.; GREENSPAN, E. M. 1948. The pharmacology, mode of action and therapeutic potentialities of Stilbamidine, pentamidine, propamidine and other aromatic diamidines. A Review. *Medicine (Baltimore)*, 27:327-377.
- SNAPPER, I.; LIEBEN, R.; GREENSPAN, E.; SCHNEID, D. 1951. Determination of stilbamidine and a hydroxystilbamildine, deposited in parenchymatous organs and tumours. *Cancer*, 4:1246.
- SNAPPER, J. 1952. American mucocutaneous leishmaniasis successfully treated with 2-hydroxystilbamidine. *American Journal of Medicine*, 13:655.
- STECK, E. A.; KINNAMON, K. E.; RANE, D. S.; HANSON, W. L. 1981. *Leishmania donovani*, *Plasmodium berghei*, *Trypanosoma rhodesiense*: Antiprotozoal effects of some amidine types. *Experimental Parasitology*, 52:404-413.
- TALHARI, S.; SARDINHA, J. C. G.; SCHETTINNI, A. P. M.; ARIAS, J.; NAIFF, R. D. 1985. Tratamento da Leishmaniose tegumentar americana. Resultados preliminares com a pertamidina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 60(6):361-364.
- TOMKINS, A.; BRYCESON, A. 1972. Ocular leishmaniasis and pentamidine diabetes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66:948-949.
- WAALKES, T. P.; DE VITA, B. T. 1970. The determination of pentamidine (4,4'-diamidinophenoxy-pentane) in plasma, urine, and tissue. *Journal of Laboratory Clinical Medicine*, 75:871-878.
- WAALKES, T. P.; DENHEM, C.; DE VITA, V. T. 1970. Pentamidine: Clinical pharmacologic correlation in man and mice. *Clinical Pharmacological Therapy*, 11:505-512.
- WALMAN, R.; PEARCE, D.; MARTIN, R. 1973. Pentamidine isethionate levels in

- lungs, livers and kidneys of rats after aerosol or intramuscular administration. *American Review Respiratory Disease*, 108:1004-1006.
- WARING, M. J. 1965. The effects os antimicrobial agents on ribonucleic acid polymerase. *Molecular Pharmacology*, 1:1-13.
- WASKIN, H.; STEHR-GREEN, J. K.; HELMICK, C. G.; SATTTLER, F. P. 1988. Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for pneumocystis pneumonia. *Journal of American Medical Academy*, 260:345-347.
- WESTERN, K. A.; PERERA, D. R.; SCHULT, M. G. 1970. Pentamidine isethionate in the treatment of *Pneumocistis carinii* pneumonia. *Annals of Internal Medicine*, 73:695-702.
- YORKE, W. 1941. Recent work on the chemotherapy of protozoal infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 33:463-472.

Aceito para publicação em 29/12/1993