

## Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento

Mucosal leishmaniasis treatment with aminosidine sulfate: results of two year follow-up

Gustavo A.S. Romero, Hélio A. Lessa, Maria G.O. Orge,  
Vanize O. Macêdo e Philip D. Marsden†

**Resumo** Em 1996 foram avaliados clinicamente 20 dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa, tratados em 1994 com sulfato de aminosidine 16mg do sal/kg/dia, intramuscular, por 20 dias. Um paciente foi a óbito por causas não relacionadas com a leishmaniose mucosa. Dos 14 pacientes (66,7% N = 21) que inicialmente alcançaram a remissão completa dos sinais e sintomas durante os três primeiros meses de seguimento, sete (50% N = 14) permaneceram livres de doença por 24 meses e sete pacientes apresentaram recidiva neste período. O acompanhamento sorológico mostrou pobre correlação com a avaliação clínica.

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

**Abstract** In 1996, 20 of 21 patients with mucosal leishmaniasis, treated in 1994 with aminosidine sulfate, 16mg/kg/day salt, by intramuscular injection for 20 days, were clinically evaluated. One patient died due to disease not related to mucosal leishmaniasis. Seven of 14 patients (66,7% N = 21) who achieved complete remission three months after treatment remained clinically cured 24 months later and seven relapsed in the same period (50% N = 14). Sorological follow-up showed poor correlation with the results of clinical examination.

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

---

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

Órgão financiador: Fundo de Auxílio a Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF)

Endereço para correspondência: Dr. Gustavo A.S. Romero. Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição/UnB. Caixa Postal 04-671, 70919-970 Brasília, DF.

Fax: (061) 273-2811.

e-mail: gromero @guarany.cpd.unb.br

Recebido para publicação em 25/09/97.

† In memoriam.

O sulfato de aminosidine é um aminoglicosídeo com atividade leishmanicida<sup>7</sup> que tem sido utilizado nas diversas formas de leishmaniose, com eficácia variável<sup>2 13 14</sup>. Em 1994 foi realizado um estudo terapêutico aberto em 21 pacientes com leishmaniose mucosa (LM) ativa em área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis* (LVb)<sup>11</sup>. Os resultados iniciais mostraram que 66,7% (14/21 pacientes) alcançaram a remissão completa dos sinais e sintomas da doença durante os três primeiros meses de acompanhamento. A avaliação trimestral durante o primeiro ano mostrou que quatro, dos 14 pacientes com boa resposta inicial, apresentaram recidiva. A taxa de cura clínica, definida como a ausência de sinais e sintomas da doença durante o primeiro ano de acompanhamento foi 48% (10/21 pacientes)<sup>10</sup>. Pelas evidências que sugerem que a infecção por LVb pode persistir indefinidamente no hospedeiro humano<sup>3 6 12</sup> e pela observação de episódios de recidiva da doença mucosa, anos após a cura clínica<sup>8 9</sup>, realizou-se a procura ativa dos 21 pacientes tratados com sulfato de aminosidine dois anos após o tratamento com o objetivo de detectar possíveis recidivas e completar a avaliação sorológica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Em 1996 foram avaliados 20 dos 21 pacientes com LM tratados em 1994 com sulfato de aminosidine, 16mg do sal/kg/dia por 20 dias, intramuscular. Realizou-se a avaliação clínica para estabelecer a atividade da doença mucosa utilizando-se como critério de atividade a presença de edema, ulcerações e/ou infiltração granulosa ou vegetante da mucosa das vias aéreas superiores. Foi realizada a pesquisa de anticorpos anti-leishmania no soro com a técnica de imunofluorescência indireta (IFI) utilizando-se como antígeno *Leishmania (Leishmania) amazonensis* MHOM/BR/86/BA125<sup>1</sup>. Durante os dois anos de acompanhamento todas as reações sorológicas foram realizadas com a mesma técnica pelo mesmo observador, diminuindo desta forma as potenciais variações na interpretação da prova.

Um paciente foi a óbito 3 meses antes de completar os dois anos de seguimento por problemas não relacionados com a doença mucosa. Este paciente encontrava-se sem doença ativa na avaliação realizada um ano após o tratamento com aminosidine.

Os pacientes que não apresentaram remissão completa da doença durante os três primeiros

meses de acompanhamento ou que recidivaram durante o primeiro ano, receberam tratamento com antimonial pentavalente (20mg de SbV/kg/dia por 30 dias). Uma paciente teve indicação de tratamento hospitalar com anfotericina B por falta de resposta adequada ao tratamento com antimonial.

Realizou-se a análise estatística dos títulos da IFI após a transformação logarítmica dos valores recíprocos e as comparações foram realizadas com a prova de T de student pareada. Consideraram-se significativos títulos maiores que 1:16 e na transformação logarítmica, os negativos (a primeira diluição do soro avaliada foi 1:16) receberam um valor de três para que análise não fosse prejudicada pela diminuição significativa de três diluições em pacientes que permaneceram com títulos negativos. Calculou-se a concordância entre a atividade clínica da doença e os resultados da IFI utilizando o coeficiente Kappa. Utilizou-se a análise não paramétrica de Kruskal Wallis para dois grupos (KWH) na comparação de médias quando as variâncias não foram homogêneas pela prova de Bartlett.

## RESULTADOS

A Figura 1 mostra a evolução dos 14 pacientes que alcançaram a remissão completa no período de três meses após o tratamento e o índice acumulado de recidiva durante os 24 meses de acompanhamento. A taxa de cura clínica 24 meses após o tratamento com sulfato de aminosidine foi 33,3% (N = 21) e a taxa de recidiva 50% (N = 14).

As médias geométricas (MGT) dos valores recíprocos da IFI, incluindo os pacientes que receberam tratamento com antimonial pentavalente ou anfotericina B, foram 64,0; 18,9; 16,0; 28,0; 20,8 e 17,5 zero, três, seis, nove, doze e vinte e quatro meses após tratamento. Houve diminuição significativa entre zero e três meses ( $t = 6,52$   $p < 0,005$ ). A Figura 2 mostra estes resultados em escala logarítmica com os respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%).

As MGT calculadas excluindo os pacientes que receberam tratamentos alternativos foram 64,0; 18,9; 15,1; 24,9; 24,2 e 14,9 zero, três, seis, nove, doze e vinte e quatro meses após tratamento. Houve uma diminuição significativa entre zero e três meses ( $t = 6,52$   $p < 0,005$ ); aumento significativo entre seis e nove meses  $t = -3,59$   $p < 0,005$  e diminuição significativa entre 12 e 24

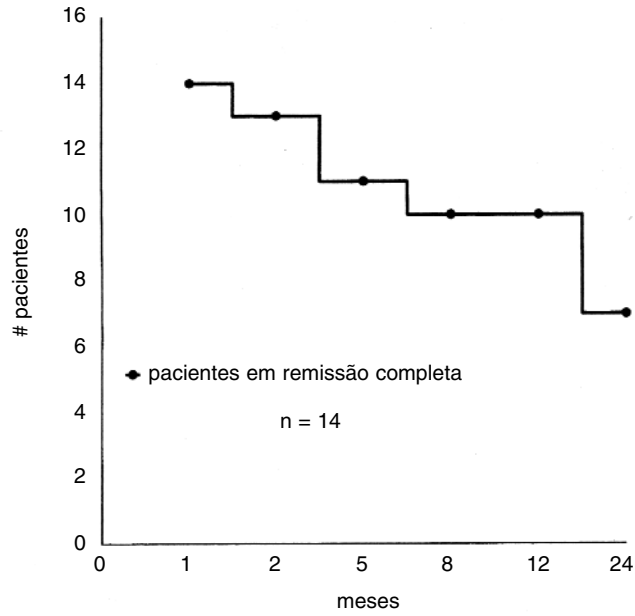


Figura 1 - Evolução dos 14 pacientes que alcançaram a remissão completa após tratamento com sulfato de aminosidina durante os 24 meses de acompanhamento.

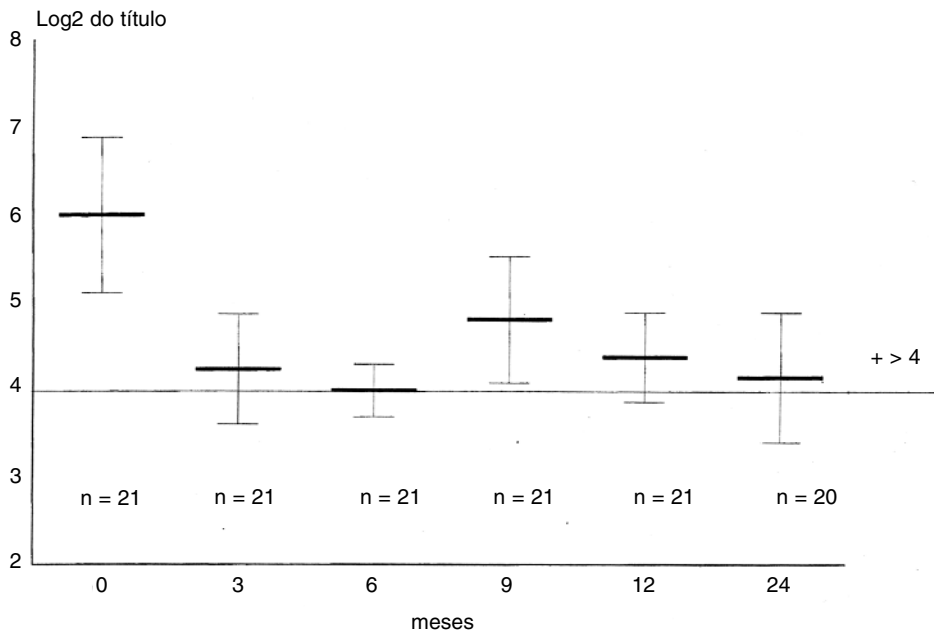


Figura 2 - Evolução sorológica dos 21 pacientes durante os 24 meses de acompanhamento. Média dos títulos da IFI (log2 do recíproco do título) com intervalo de confiança 95% como valores máximo e mínimo.

meses ( $t = 3,28$   $p < 0,005$ ). A Figura 3 mostra estes resultados com os respectivos intervalos de confiança 95% (IC95%).

A análise da concordância entre os títulos da IFI e a avaliação clínica mostrou que não existe uma boa correlação (Coeficiente Kappa = 0,25).

A Figura 4 mostra graficamente a distribuição dos valores dos títulos da IFI em relação com a atividade da doença.

Os títulos da IFI nas avaliações 12 e 24 meses após tratamento foram significativamente maiores em pacientes que apresentaram doença

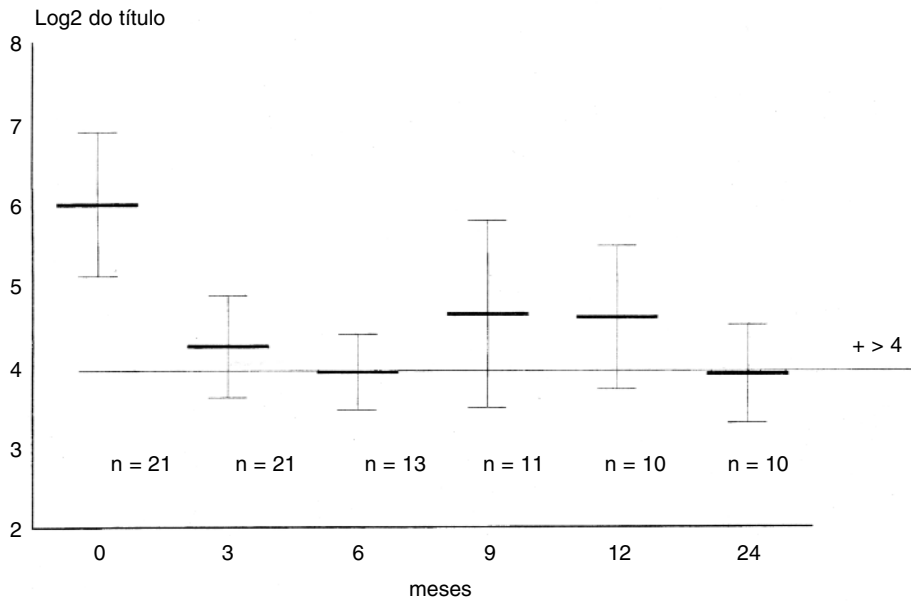


Figura 3 - Evolução sorológica dos 21 pacientes excluindo progressivamente os tratados com outras drogas por falha terapêutica ou recidiva. Média dos títulos da IFI (log2 do recíproco do título) e intervalo de confiança 95% como valores máximo e mínimo.

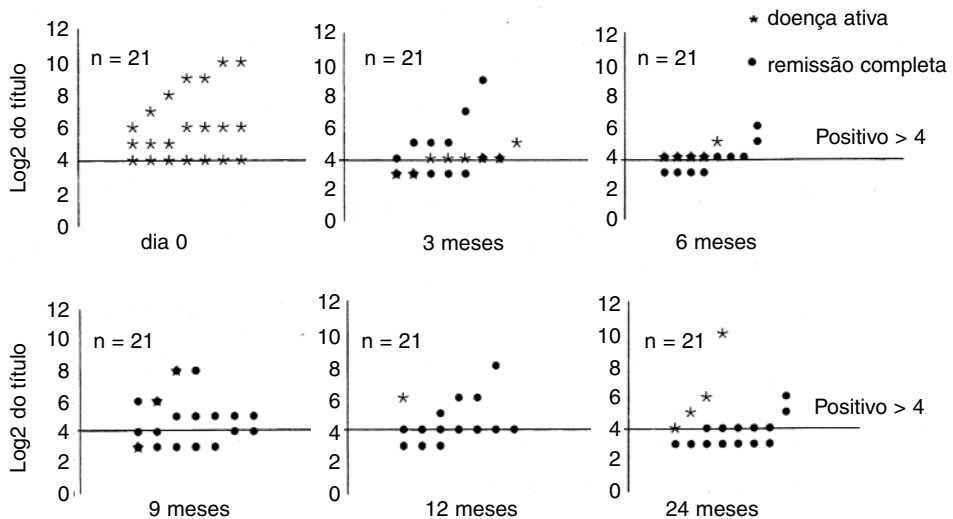


Figura 4 - Distribuição do Log2 dos valores recíprocos dos títulos da IFI correlacionados com a atividade da doença durante os dois anos de acompanhamento.

ativa na avaliação de 24 meses (KWH = 6,3; p = 0,01 aos 12 meses e KWH = 6,6; p = 0,01 aos 24 meses) porém, o número de pacientes com doença ativa na avaliação final foi baixo (quatro pacientes) para estabelecer conclusões.

## DISCUSSÃO

As características gerais dos pacientes estudados aparecem em detalhe na publicação dos resultados do primeiro ano de acompanhamento<sup>10</sup>. Os resultados obtidos durante os dois anos de seguimento mostraram que a eficácia do tratamento da LM com uma série de 20 dias de sulfato de aminosidine é baixa (33,3%) e que está indicado o acompanhamento prolongado dos pacientes com este tipo de doença, pela possibilidade de recidiva. A observação qualitativa dos dados mostrou que seis dos sete pacientes que apresentaram recidiva não tinham sido tratados com drogas leishmanicidas antes do uso do sulfato de aminosidine e que os quatro pacientes com lesões múltiplas que atingiram nariz, faringe e laringe apresentaram também este tipo de evolução. Estas observações podem sugerir que existe a possibilidade de efeito cumulativo das drogas leishmanicidas e que o período em que o efeito poderia ser observado é maior que os três meses estabelecidos nos critérios de inclusão deste trabalho para eliminar a interferência de outras drogas na ação terapêutica do sulfato de aminosidine. Os pacientes que não recidivaram poderiam ter uma carga parasitária menor por efeito residual de outros tratamentos. O acometimento múltiplo, pela sua gravidade, também poderia apresentar uma resposta menos satisfatória.

Os resultados da IFI mostraram pobre correlação com a atividade da doença, achado que limitou a interpretação dos resultados durante o seguimento. Embora o estudo não fosse especialmente planejado para obter conclusões sobre o comportamento sorológico, os resultados sugerem que a interpretação da sorologia deve ser cautelosa nestes pacientes.

Os estudos terapêuticos da LM com antimonial pentavalente têm mostrado resultados variáveis e até hoje não permitem saber com certeza qual é a eficácia da droga neste tipo de apresentação clínica<sup>4 5</sup>. O pequeno número de casos de LM observado dificulta a realização de estudos comparativos que permitam obter conclusões sobre a eficácia das drogas

alternativas. Consideramos que um estudo multicêntrico poderia resolver as incógnitas que prevalecem até hoje. O uso de mais de uma série de tratamento com aminosidine possui uma limitação importante pela toxicidade renal e auditiva. O uso combinado ou sequencial desta droga junto ao antimonial pentavalente constitui a próxima abordagem no estudo deste medicamento na doença mucosa.

Sugerimos que o sulfato de aminosidine seja utilizado como alternativa terapêutica quando exista falta de resposta ou contra-indicação para o uso de antimonial pentavalente

## AGRADECIMENTO

Ao Sr. Ednaldo Lago da Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, pela ajuda na procura ativa dos pacientes.

## 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. Correia D, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, Abreu MVA, Orge MGO, Marsden PD. Estudo comparativo entre antimonialato de meglumina, isotonato de pentamidina e sulfato de aminosidine, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* (L(V)b). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 29:447-453, 1996.
3. Delgado O, Guevara P, Silva S, Belfort E, Ramírez JL. Follow-up of a human accidental infection by *Leishmania (Viannia) braziliensis* using conventional immunologic techniques and polymerase chain reaction. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 55:267-272, 1996.
4. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria JE, Cruz MF, 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.
5. 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.
6. Guevara P, Ramírez JL, Rojas E, Scorza JV, González N, Añez N. *Leishmania braziliensis* in blood

- 30 years after cure. The Lancet 341:1341, 1993.
7. Neal RA. The effect of antibiotics of the neomycin group on experimental cutaneous leishmaniasis. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 62:54-62, 1968.
  8. Netto EM, Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba CC, Barreto AC, Badaró R, Johnson WD, Jones TC. Long-term follow-up of patients with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection and treated with Glucantime. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84:367-370, 1990.
  9. Oliveira MRF, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, Abreu MVA, Orge MGO, Lessa HÁ, Marsden PD. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7-17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:325-332, 1995.
  10. Romero GAS, Lessa HÁ, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, Orge MGO, Abreu MVA, Marsden PD. Estudo terapêutico aberto com sulfato de aminosidine na leishmaniose mucosa causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 29:557-565, 1996.
  11. 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.
  12. Saravia NG, Weigle K, Segura I, Giannini SH, Pacheco R, Labrada LA, Gonçalves A. Recurrent lesions in *Leishmania braziliensis* infection-reactivation or reinfection? The Lancet 336:398-402, 1990.
  13. Soto J, Grogl M, Berman J, Olliaro P. Limited efficacy of injectable aminosidine as single-agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 88:695-698, 1994.
  14. 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.