

## Tratamento da leishmaniose cutânea difusa (LCD) com a associação antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) e sulfato de paramomicina (Gabbrox®) \*

Jackson Maurício. L. Costa <sup>1</sup>

Sandra Mendes <sup>2</sup>

Luciana S. Melo <sup>3</sup>

Ivan Figueredo <sup>4</sup>

José Manuel M. Rebêlo <sup>5</sup>

Ana Cristina R. Saldanha <sup>6</sup>

Mônica Elinor Alves Gama <sup>7</sup>

Aldina Barral <sup>8</sup>

**Resumo:** A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é considerada forma rara da leishmaniose tegumentar (LT), estimando-se que existam aproximadamente 350 casos descritos na literatura mundial. Até o momento, no Brasil, foram descritos 31 casos, correspondendo a 8,9% da casuística mundial, tendo o Estado do Maranhão contribuído com dez (32,3%) descrições nacionais. Recentemente houve oportunidade de acompanhar dois casos novos de LCD, ambos do interior do estado, elevando a casuística para 12 casos. O parasita responsável pela doença foi a *Leishmania L. amazonensis*, reiterando os dados disponíveis de que essa é a única espécie a produzir essa forma da doença nesse Estado. Como tratamento foi utilizada a associação de antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®, via sistêmica), com sulfato de paramomicina (Gabbrox®, por via oral), durante 90 dias, que mostrou boa tolerância, com resposta terapêutica favorável, constituindo mais uma opção terapêutica para a forma LCD, que, até o presente momento, se demonstrava num desafio para a ciência.

**Palavras-chave:** Brasil; leishmaniose cutânea.

**Summary:** Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) is a rare form of tegumentary leishmaniasis (TL) and 350 cases have been reported world wide. Presently in Brazil, there were 31 cases reported corresponding to 8.9% of the world cases. The state of Maranhão contributed with ten cases (32.3%) of national reports. Recently the authors had opportunity to follow two new cases of DCL, both from the countryside of that state totaling 12 cases. The parasite *Leishmania L. amazonensis* was incriminated in the disease, confirming the available data as being the unique species to produce DCL in this state. The therapy associating meglumine antimoniate with paramomicine sulphate (Gabbrox®) during 90 days, showed good tolerance and favorable response, being another option for this form of DCL that constituted a challenge to science so far.

**Key words:** Brazil; leishmaniasis, cutaneous.

Recebido em 22.4.98.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 06.01.99.

\* Trabalho realizado no Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>1</sup> Doutor em Medicina, Universidade Federal de São Paulo-SP. Professor Adjunto, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>2</sup> Enfermeira, Universidade Federal do Maranhão-UFMA, Secretaria Municipal de Saúde do Município de Pinheiro-Maranhão

<sup>3</sup> Médica, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>4</sup> Especialista em Dermatologia, Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, RJ. Professor Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina I, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>5</sup> Doutor em Zoologia, Universidade Estadual de São Paulo-UNESP-SP. Professor Titular da Faculdade de Biologia, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>6</sup> Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Nacional de Brasília, DF. Professor Assistente do Departamento de Medicina I, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>7</sup> Doutorando do curso de Pós-graduação da Universidade de São Paulo-USP. Médica, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Maranhão-UFMA.

<sup>8</sup> Doutora em Medicina, Universidade Federal da Bahia, BA. Professor Adjunto do Departamento de Imunologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia-UFBA.

©1999 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 74(1):63-67, jan./fev. 1999.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é considerada forma rara da leishmaniose tegumentar (LT) e se encontra distribuída em alguns países das Américas, África e Ásia. Na América é causada pelo subgênero *Leishmania*, espécies *mexicana*, *pifanoi* e *amazonensis*, transmitida, no Brasil, pelo *Lutzomyia flaviscutellata*, mosquito considerado pouco antropolítico.<sup>1,2,3</sup>

Costa et al.,<sup>4</sup> com o objetivo de conhecer a realidade brasileira da LCD, realizaram levantamento de todos os casos publicados desde 1945, época em que foi descrito o primeiro paciente com LCD, no Estado da Bahia. Os referidos autores avaliaram 30 casos de LCD, procedentes dos seguintes estados: Maranhão 10 (32,3%); Pará 8 (25,8%); Bahia 5 (16,1%); Mato Grosso 3 (9,7%); Acre 1 (3,2%); Amazonas 1 (3,2%); Espírito Santo 1 (3,2%); Pernambuco 1 (3,2%). A *Leishmania L. amazonensis* foi o agente incriminado como responsável pela doença em 93,3% dos casos em que foi realizado o isolamento. Em apenas um foi isolada *L. V. braziliensis*, na década de 1950.<sup>5</sup>

No que diz respeito ao tratamento, há inúmeras citações do emprego de antimoniais trivalentes (tártaro emético, fuadina, neostibosan, reprodal), seguidos por antimoniais pentavalentes (Glucantime<sup>®</sup>), associação destes últimos com imunoterápicos (interferon gama e alfa), as consideradas drogas de segunda escolha – anfotericina B e pentamidinas (isotionato e mesilato)–, drogas alternativas, como o sulfato de aminosidina, e imunoterápicos, usados como drogas isoladas, tendo a evolução mostrado refratariedade com todos os esquemas realizados.<sup>4</sup>

O Estado do Maranhão, desde a década de 1960, vem apresentando casos de LCD. Até o momento tem-se registros de dez, representando 32,3% da casuística nacional<sup>3,4</sup>. Recentemente os autores tiveram a oportunidade de diagnosticar dois novos casos de leishmaniose cutânea difusa (LCD), cujas características clínicas, laboratoriais e evolutivas são relatadas, além das dificuldades de reconhecimento da doença pela equipe médica anterior, retardando o diagnóstico correto e trazendo grandes dificuldades no tratamento desses pacientes.

## RELATO DOS CASOS

### Caso nº 1

M.A.F., 16 anos, do sexo feminino, negra, solteira, natural do Município de Buriticupu, MA, e residente em Pindaré-Mirim. Há aproximadamente 12 anos, vinha apresentando placas infiltradas disseminadas pelos membros, múltiplas lesões vegetantes com superfície verrucosa, nódulos e tubérculos dispersos pelo corpo, com predomínio das erupções na face, pavilhões auriculares e membros (Figuras 1 e 2). Fez vários esquemas terapêuticos à base de meglumina antimoniato (Glucantime<sup>®</sup>), havendo boa resposta inicial e posterior agravamento do quadro. Em julho de 1997 internou-se no Hospital da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), apresentando lesões disseminadas pelo corpo associadas a infecção secundária. Realizados os

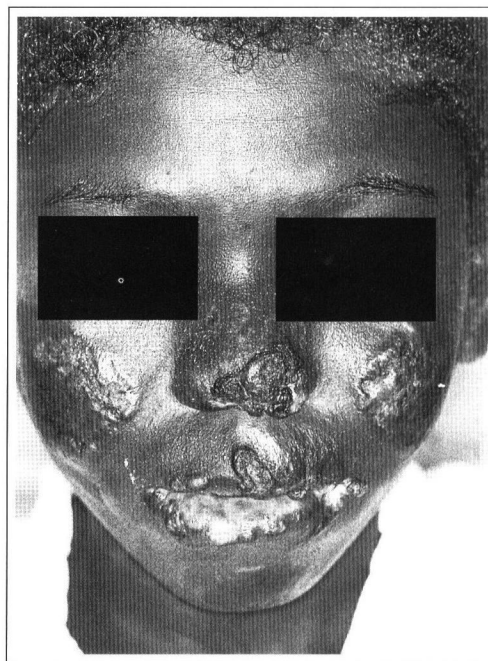


Figura 1: Caso nº 1 apresentando lesões exulceradas com crostas, associadas a placas infiltradas, comprometendo seios da face, nariz e lábios

exames complementares para diagnóstico da doença (Tabelas 1 e 2), foi submetida a associação medicamentosa à base de meglumina antimoniato 20mg/Sb<sup>v</sup>/Kg/peso/dia por via intravenosa e sulfato de paramomicina (Gabbro<sup>®</sup>) na dose de 30 mg/kg/dia/ por via oral durante 90 dias, havendo melhora relativa do quadro clínico. Obteve alta hospitalar, com melhora clínica e involução das lesões. Após 12 meses de evolução encontra-se em remissão clínica, estando sob controle ambulatorial pela equipe médica, com visitas bimensais.

### Caso nº 2

A.M.C.F., 13 anos, do sexo feminino, negra, natural e residente em Pinheiro, MA, analfabeta. Há aproximadamente seis anos, surgiram pequenas lesões papulosas, dispersas pelo corpo, especialmente na face, pavilhões auriculares, membros superiores e inferiores, que evoluíram com formação

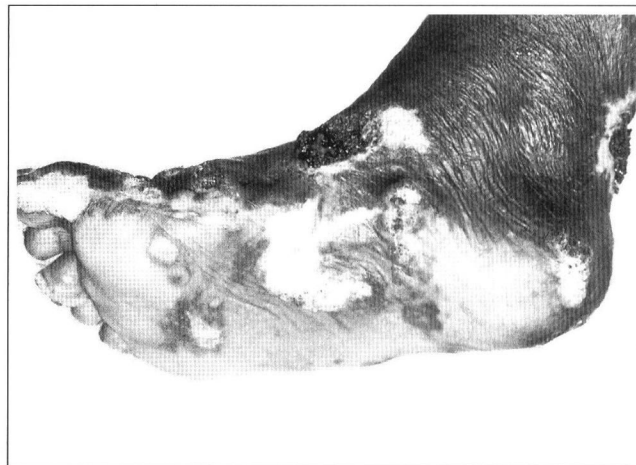


Figura 2: Caso nº1 apresentando extensas lesões exulceradas com crostas, extensa placa infiltrada na região plantar do pé direito

*Tabela 1: Hemograma e enzimas séricas dos pacientes portadores de LCD (Dia 0, 30 e 180) do tratamento à base de Sb<sup>v</sup> + Sulfato de paramomicina (Gabbrox<sup>®</sup>)*

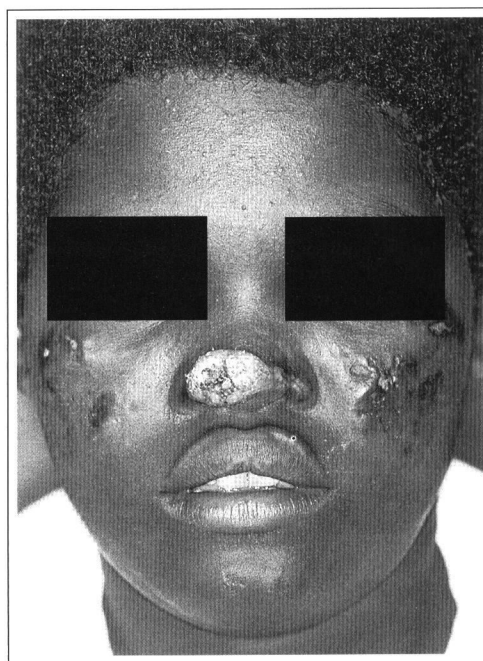
| Exames realizados          | Pacientes | Exames laboratoriais |           |           |
|----------------------------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
|                            |           | Dia<br>0             | Dia<br>30 | Dia<br>80 |
| Hemograma                  |           |                      |           |           |
| Eritrócitos                | M.A.F.    | 5,39                 | 5,07      | 5,02      |
| (milhões/mm <sup>3</sup> ) | A.M.C.F.  | 4,13                 | 4,02      | 5,07      |
| Hemoglobina                | M.A.F.    | 10,3                 | 10,2      | 11,6      |
| (g/dl)                     | A.M.C.F.  | 10,13                | 10,3      | 11,8      |
| Hematócrito                | M.A.F.    | 33,0                 | 10,4      | 31,6      |
| (%)                        | A.M.C.F.  | 33,5                 | 10,5      | 39,1      |
| Leucócitos/mm <sup>3</sup> | M.A.F.    | 6,4                  | 10,6      | 6,45      |
|                            | A.M.C.F.  | 5,32                 | 10,7      | 6,36      |
| Linfócitos                 | M.A.F.    | 36,8                 | 10,8      | 41,2      |
| (%)                        | A.M.C.F.  | 24,4                 | 10,9      | 47,3      |
| Eosinófilos                | M.A.F.    | 17,7                 | 10,10     | 17,5      |
| (%)                        | A.M.C.F.  | 10,1                 | 10,11     | 3         |
| Enzimas Séricas            |           |                      |           |           |
| AST                        | M.A.F.    | 32                   | 74        | 31        |
| (UK)                       | A.M.C.F.  | 31                   | 24        | 27        |
| ALT                        | M.A.F.    | 19                   | 36        | 32        |
| (UK)                       | A.M.C.F.  | 21                   | 15        | 17        |
| Amilase                    | M.A.F.    | 97                   | 82        | 83        |
| (U/dl)                     | A.M.C.F.  | 106                  | 96        | 87        |
| Lipase                     | M.A.F.    | 1,7                  | 2,5       | 2,6       |
| (U/dl)                     | A.M.C.F.  | 1,3                  | 1,4       | 1,3       |

de lesões vegetantes com superfície verrucosa, algumas associadas a exulcerações, nódulos e tubérculos (Figuras 3 e 4).

Em 1994 procurou serviço médico no município de residência, quando foi diagnosticado como hanseníase virchowiana, sendo então tratada com multidrogaterapia hanseniana por dois anos, sem obter melhoria do quadro.

Nesse período houve afastamento completo dos familiares e da comunidade em relação à paciente, ficando a mesma isolada em um pequeno espaço, sem ter contato com outras pessoas. Em julho de 1997 internou-se no Hospital da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), com estado geral grave, e as lesões descritas associadas a infecção secundária. Feito diagnóstico (clínico e laboratorial) de LCD (Tabelas 1 e 2), instituiu-se tratamento à base de meglumina antimonioato 20 mg/Sb<sup>v</sup>/Kg/dia/ por via intravenosa durante 30 dias associada a cefalexina, com o que se obteve resposta satisfatória imediata.

A paciente porém adquiriu infecção nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococos faecalis*, necessitando fazer uso de Imipenem na dose de 50mg/kg/dia/ por via intravenosa durante 30 dias, conforme resultado mostrado no antibiograma. Após 30 dias do controle da infecção hospitalar introduziu-se a terapêutica à base de

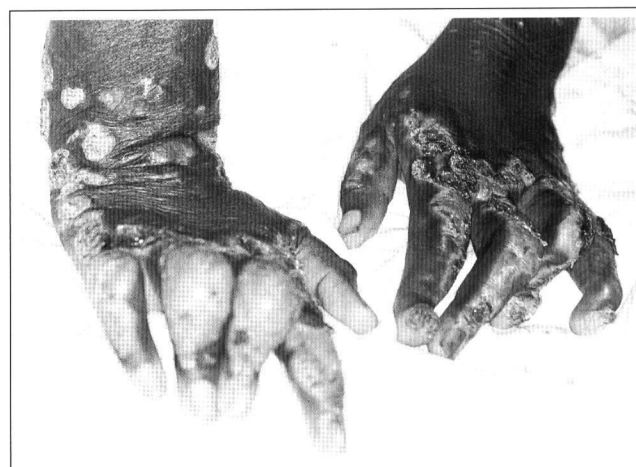


*Figura 3: Caso nº 2 apresentando placas infiltradas nos seios da face, exulceração na região peri-nasal*

meglumina antimonioato (Glucantime<sup>®</sup>) 20 mg/Sb<sup>v</sup>/kg/dia/por via intravenosa associada ao sulfato de paramomicina (Gabbrox<sup>®</sup>) 30 mg/kg/dia/ por via oral durante 90 dias. Obteve alta hospitalar, clinicamente melhor, e, ao longo dos 10 primeiros meses de evolução, pós-terapia, vem apresentando remissão clínica de todas as lesões.

## DISCUSSÃO

No levantamento dos 30 casos de leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Brasil, realizado por Costa et al.,<sup>4</sup> pôde-se observar que os pacientes apresentaram evolução crônica. A maioria (74,2%) deles tinha tempo de doença superior a um ano de evolução quando do diagnóstico conclusivo de LCD.



*Figura 4: Caso nº 2. Detalhes do comprometimento das mãos, com exulceração e destruição de falanges distais dos quirodáctilos Paramomicina (Gabbrox<sup>®</sup>)*

Tabela 2: Intradermoreação de Montenegro (IDRM), imunofluorescência indireta (IFI), Blastogênese, Histopatologia e cepa da *Leishmania* de dois pacientes portadores de LCD submetido ao ensaio terapêutico a base de Sb<sup>v</sup>+Sulfato de Paramomicina (Gabbrox®)

| Exames realizados                           | Pacientes | Exames Laboratoriais            |                    |
|---------------------------------------------|-----------|---------------------------------|--------------------|
|                                             |           | Dia 0                           | Dia 30             |
| IDRM                                        | M.A.F.    | 4 x 4 mm                        | 0 x 0 mm           |
|                                             | A.M.C.F.  | 3 x 4 mm                        | 7 x 9 mm           |
| IFI                                         | M.A.F.    | 740                             | 360                |
|                                             | A.M.C.F.  | 1480                            | 740                |
| Blastogênese                                | M.A.F.    | Negativo                        | NRA                |
|                                             | A.M.C.F.  | Negativo                        | NRA                |
| Histopatologia                              | M.A.F.    | Padrão macrofágico              | Padrão macrofágico |
|                                             | A.M.C.F.  | Padrão macrofágico              | Padrão macrofágico |
| Isolamento de cepa (anticorpos monoclonais) |           | <i>Leishmania amazonensis</i> * |                    |

Chave para localização: IDRM: Intradermoreação de Montenegro; IFI: Imunofluorescência Indireta; NRA: Não realizado

\* Cepa isolada no laboratório de Imunologia da UFBA

Aqueles autores justificaram o fato pelo desconhecimento da doença por parte da classe médica e porque, diante da ausência de resposta aos diversos tratamentos instituídos, os casos passavam então a ser mais bem investigados, alcançando-se, conseqüentemente, o diagnóstico correto. Tal fato ocorreu nos casos apresentados neste trabalho, tendo uma das pacientes sido tratada erroneamente por um período de dois anos com medicamentos para hanseníase.

No exame físico das pacientes notou-se a presença de algumas lesões com características de franca ulceração, demonstrando a possibilidade de haver esboço de resposta imune celular. Bittencourt et al.<sup>6</sup> referiram que a ocorrência das lesões ulceradas em pacientes portadores de LCD pode estar relacionada à elevada infiltração eosinofílica encontrada nas úlceras dos pacientes (muitas dessas células exibindo degranulação) e que sua associação a macrófagos parasitados, lisados e parasitos mortos poderia indicar o papel parasiticida do eosinófilo na definição da lesão.

Observou-se, ainda, deformação das extremidades e comprometimento ósseo nos quirodáctilos das pacientes, fatos também observados por Saldanha et al.<sup>7</sup> quando do estudo de dois pacientes portadores de LCD. Aqueles autores acreditavam que tal ocorrência fosse uma condição secundária à fibrose da pele e de partes moles, estando relacionada à intensa proliferação fibroblástica, com acentuada retração cicatricial e determinação de uma espécie de encarceramento ósseo local.

O encontro dos títulos elevados na imunofluorescência indireta e observados em dois momentos da evolução do quadro das pacientes (Tabela 2) mostra que em todas as formas da leishmaniose tegumentar há produção de anticorpos, não sendo sua presença e a magnitude dos títulos relacionadas à proteção do hospedeiro.<sup>8,9</sup> Estudos experimentais têm referido que a titulação de anticorpos anti-*Leishmania* seja inversamente proporcional à atividade

macrofágica, proporcionando formas mais graves, semelhantes ao que ocorre em humanos, podendo os mesmos desenvolver a LCD ou a leishmaniose visceral.<sup>9,10</sup>

Quanto à terapia da LCD, ela continua sendo um desafio, pois, de modo geral, as respostas iniciais mostram-se favoráveis, mas há recidivas das lesões meses ou anos após a suspensão do tratamento. Tecklemariam et al.<sup>10</sup> referiram sucesso no tratamento da LCD após uso combinado de estibogluconato de sódio associado ao sulfato de aminosidina, em dois pacientes, com evolução prolongada da doença. A dose do sulfato de aminosidina utilizada pelos autores foi de 14mg/kg/peso/dia via intramuscular e a do estibogluconato de sódio foi de 10mg/Sb<sup>v</sup>/kg/dia via intravenosa por 60 dias, sendo mantidas por dois meses após a cura parasitológica. Recentemente Costa<sup>11</sup> referiu ter tratado cinco pacientes portadores de LCD com sulfato de aminosidina (Gabbromicina®) na dose de 18mg/kg/dia durante 30 dias, estando um dos pacientes em total remissão clínica há 36 meses.

O uso da associação meglumina antimoníato 20mg/Sb<sup>v</sup>/kg/dia via intravenosa e sulfato de paramomicina (Gabbrox®) 30 mg/kg/dia via oral durante 90 dias nessas duas pacientes permite avaliar a eficácia dessa associação, tendo em vista que o sulfato de paramomicina é antibiótico aminoglicosídico indicado em algumas protozooses e já utilizado na leishmaniose tegumentar com relativo sucesso.<sup>11,12</sup> A utilização desta medicação por via oral mostrou eficácia, qual seja: a boa tolerância da droga pelas pacientes, representando a possibilidade de um avanço na terapia da leishmaniose tegumentar, pois, até o presente momento, as lesões das pacientes encontram-se em total remissão, embora necessitando de mais tempo para reavaliação dos casos. □

## REFERÊNCIAS

1. Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, et al. AJ. The clinical and immunopatological spectrum of american cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993;87:444-8.
2. Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia III. Immunological studies. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1970;64:380-1.
3. Costa JML, Saldanha ACR, Silva ACM, Serra-Netto A, Galvão CES, Silva CMP. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão: aspectos epidemiológicos, clínico-evolutivos. *Rev Soc Bras Med Trop* 1992;25:115-23.
4. Costa JML, Cunha AK, Gama MEA, Saldanha ACR. Leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Brasil: Revisão. *An bras Dermatol* 73(6):565-76.
5. Nery-Guimarães FV. Leishmaniose experimental IV - reprodução em hamster (*Cricetus auratus*) de uma leishmaniose cutânea nódulo-tumoral oriunda da Amazônia (histiocitoma leishmaniótico). *O Hospital* 1951;40:11-24.
6. Bittencourt AL, Barral A, Costa JML, Saldanha ACR, Badaró F, Barral-Netto M, Freitas LAR. Diffuse cutaneous leishmaniasis with atypical aspects. *Int J Derm* 1992;31:568-70.
7. Saldanha ACR, Malheiros TS, Rodrigues CCR, Balby ITA, Costa JML. Alterações ósseas observadas na leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995;28:55-6.
8. Barral-Netto M, Badaró R, Barral A, Carvalho EM. Imunologia da leishmaniose tegumentar. Revisão. *Rev Soc Bras Med Trop* 1986;19:173-91.
9. Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam<sup>®</sup>) and review of pertinent clinical studies. *A J Trop Med Hyg* 1992;296-306.
10. Teklemarian S, Hiwot AG, Frommel D, Miko TL, Ganlow G, Bryceson A. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopica*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1984;78:391-8.
11. Costa JML. Estudo da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão-Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares. Tese. São Paulo-SP: UFSP/Escola Paulista de Medicina, 1998;186.
12. Woolfe G. The chemotherapy of amoebiasis. In: Progress in drug research. (Jucker, E., ed) Birkhäuser Verlag, Basel, 1965;8:11-52.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Jackson M. L. Costa  
Praça Madre Deus, 2  
São Luiz MA 65025-560