

Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana

A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis

Carmen Déa Ribeiro de Paula¹, João Herman Duarte Sampaio²,
Danielle Rizzo Cardoso¹ e Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio³

Resumo Setenta e nove pacientes com leishmaniose tegumentar americana, forma cutânea, foram divididos em dois grupos: o grupo experimental (I), formado por 38 pessoas que receberam isotionato de pentamidina, 4mg/kg/dia, três aplicações, IM, durante uma semana, e o grupo controle (II), formado por 41 doentes tratados com N-metilglucamina, 20mgSbV/kg/dia por 20 dias, EV. Foram identificados, por técnica de anticorpos monoclonais, 21 isolados com predominância de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Encontrou-se cura clínica em 71,05% do grupo experimental e 73,17% do grupo controle ($p=0,47$). Alterações de ECG foram mais frequentes utilizando antimonial pentavalente, com significância ($p<0,05$). O tratamento com a pentamidina mostrou eficácia semelhante quando comparado ao antimonial e apresenta vantagens como duração reduzida de tratamento e baixa toxicidade cardiológica.

Palavras-chaves: Leishmaniose tegumentar americana. Pentamidina. N-metil-glucamina. Tratamento.

Abstract Seventy-nine patients with cutaneous leishmaniasis were included in this study. The experimental group ($n = 38$) was treated with pentamidine isothionate in a dose of 4mg/kg/day on alternate days, for one week. The control group ($n = 41$) was treated with N-methylglucamine in a dose of 20mgSbV/kg/day for 20 days. Twenty-one isolates were identified using monoclonal antibody technique. We characterized *Leishmania (Viannia) braziliensis*, most frequently. There was a cure rate of 71.05% of the patients in the experimental group and 73.17% in the control group ($p = 0.47$). We found a statistical significance regarding frequency of ECG alterations between the experimental and control group ($p<0.05$). In our study pentamidine was as effective as antimonial for the treatment of american cutaneous leishmaniasis. It proved to be a safer drug considering heart toxicity. Moreover, it requires less time to complete the treatment.

Key-words: Leishmaniasis. Pentamidine. N-methylglucamine. Treatment.

Os antimoniais pentavalentes têm representado a base do tratamento da leishmaniose nas últimas décadas, com índices de cura de 60 a 90%. Apresentam, no entanto, inconvenientes ainda não superados^{1,7}. A necessidade de administração parenteral e a toxicidade da droga, principalmente para idosos, cardiopatas e nefropatas dificultam o seu emprego. Embora raros,

existem relatos de morte súbita desencadeada pela cardiotoxicidade dos antimoniais¹⁵.

A anfotericina B é altamente eficaz, no entanto apresenta elevada toxicidade. A forma lipossomal age especificamente sobre as células alvo (macrófagos), sendo incorporada ao meio intracelular e, assim, reduzindo os efeitos colaterais com maior índice de

1. Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF. 2. Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário de Brasília. 3. Laboratório de Dermatocologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Apoio financeiro: FUNASA

Endereço para correspondência: Prof^o Raimunda Nonata R. Sampaio. SHIS QI 25, conjunto 2, casa 1, 71660-220 Brasília, DF.

Telefax: 55 61 367-3825.

e-mail: rnrampaio@hotmail.com

Recebido para publicação em 17/6/2001

Aceito em 28/5/2003

eficácia terapêutica, inclusive em pacientes sem resposta terapêutica ao antimonial¹⁴. Seu uso é limitado pelo seu alto custo e administração endovenosa.

A pentamidina parece ter sido empregada pela primeira vez para tratamento da leishmaniose na forma visceral, em 1940, por Kirt e MacDonald⁶. Quanto ao seu mecanismo de ação, sabe-se que interfere com o transporte de aminoácidos, compete com poliaminas pelos ácidos nucléicos e pode também preferencialmente ligar-se ao DNA do cinetoplasto. Há dois sais de pentamidina, o isotionato de pentamidina (Pentamidina[®]), disponível nos EUA e Europa, e o mesilato de pentamidina, disponível apenas na Europa (Lomidine[®]). Diferem entre si quanto à dose e efeito diabetogênico¹⁶. Pradinaud e cols¹⁰ encontraram índices de cura de 95%, 89,5% e 86,5%, para tratamento de LTA causada por *L(V)guyanensis* com doses totais de pentamidina de 1440mg, 600mg e 720mg, respectivamente. Talhari e cols¹⁹ usaram o isotionato de pentamidina para tratamento de LTA cutânea por *L(V)g*, com índice de cura de 79,4%, ao empregarem dose total de 720mg. Soto-Mancipe obteve 96% de cura na dose de 2mg/kg/dia, em sete aplicações¹⁸. Em estudo comparativo com antimoniato de meglumina na dose de 20mgSbV/kg/dia por 20 dias, isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg/dia em oito aplicações e sulfato de aminosidine 20mg/kg/dia por 20 dias, Correia e cols² obtiveram índices de cura semelhantes para as três drogas.

Têm sido implicados à pentamidina efeitos colaterais que são divididos em imediatos e tardios⁵. Os efeitos imediatos incluem hipotensão, náuseas, vômitos e síncope⁸. Já são bem conhecidos os efeitos sistêmicos no metabolismo da glicose^{4,17}, tais como hipoglicemia, que chega a 8% dos casos⁸, e o efeito diabetogênico, em fase mais tardia, atingindo 5% dos casos, sendo testado inclusive no tratamento do insulinoma maligno⁹. A alteração mais freqüente, entretanto, é a renal, chegando a 23%⁸.

O alto custo do tratamento, a dificuldade de administração (as drogas são usualmente injetáveis) e a toxicidade medicamentosa são fatores limitantes na terapêutica da leishmaniose, que, por sua vez, surge como endemia crescente. A constatação de falta de resposta ao antimonial, caracterizando formas resistentes da doença, e o longo período de tratamento das mesmas, fazem urgente a necessidade de drogas alternativas, esquemas mais curtos e baratos.

O objetivo foi comparar a eficácia da pentamidina na dose de 4mg/kg/dia em três aplicações, com dose total máxima de 900mg, em uma semana, com o esquema de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia por 20 dias, na forma cutânea de leishmaniose causada principalmente por *L(V)b*. Foram estudados também os efeitos adversos das duas drogas, tanto subjetiva quanto objetivamente, através de exames laboratoriais e eletrocardiograma.

PACIENTES E MÉTODOS

Tipo de estudo. Foi realizado um estudo de experimentação, controlado, não randomizado, prospectivo, comparativo sobre a eficácia do isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg/dia, em um total de três doses, administradas em dias alternados, por via intramuscular, e de metil-glucamina 20mgSbV/kg/dia, endovenoso, por 20 dias, para o tratamento de portadores de LTA. O trabalho foi autorizado pelo Comitê de Ética Médica em pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital Universitário de Brasília, em 22/03/1996 e desenvolvido de 1996 a 1998.

Pacientes. Foram incluídos 79 pacientes portadores de LTA forma cutânea e sem tratamento prévio. Todos os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico, preenchimento de ficha padrão e assinaram termo de consentimento pós-informado para participarem do estudo.

O primeiro grupo a ser formado foi o controle (II) e depois o experimental (I), devido a dificuldades em obtenção do isotionato de pentamidina e o tempo de execução da pesquisa. De ambos os grupos foram excluídos portadores de nefropatia, diabetes, cardiopatias graves, gestantes e mães nutrizes, menores de 14 anos e maiores de 65 anos.

O grupo I incluiu 38 pacientes tratados com isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg/dia (dose máxima diária: 300mg), IM, em três doses.

Os pacientes eram orientados a uma alimentação normal durante o almoço e a encaminharem-se ao ambulatório de Dermatologia do HUB, no período da tarde, nos dias marcados para a medicação. Após administração da medicação, o paciente permanecia em repouso, sob supervisão médica e de um auxiliar de enfermagem. Os pacientes foram previamente orientados a não massagear o local da injeção e a aplicar compressas de calor.

O grupo II incluiu 41 pacientes submetidos ao esquema usual de N-metilglucamina 20mgSbV/kg/dia, endovenoso, sem diluição, durante 20 dias.

Crítérios de diagnóstico. Foram incluídos pacientes com história clínica, epidemiológica e exame físico compatíveis com LTA, que tiveram resultados positivos em pelo menos dois dos seguintes métodos diagnósticos: intradermoreação de Montenegro (IRM), exame histopatológico, esfregaço, cultura do aspirado, inoculação em hamster e imunofluorescência indireta. Os isolados obtidos por cultura das lesões humanas ou das lesões produzidas em hamster após inoculação de macerado de tecido das lesões de pacientes eram criopreservados e as espécies identificadas por técnica de anticorpos monoclonais no Instituto Evandro Chagas, Belém (PA).

Avaliação dos pacientes. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses. As avaliações clínicas

foram realizadas após 1, 2, 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (hemograma e bioquímica) foram realizados antes e logo após o tratamento e, somente repetidos após 30 dias, quando alterados. Todos os pacientes foram submetidos a eletrocardiograma antes do início do tratamento. Em oito pacientes do grupo I, o ECG foi repetido no terceiro dia após a última dose, enquanto em dezenove pacientes do grupo II, o ECG foi realizado semanalmente até a conclusão do tratamento.

Avaliação da eficácia. Todos os pacientes foram considerados clinicamente curados quando apresentavam lesões cicatrizadas sem infiltração e eritema aos 90 dias após o fim do tratamento. Os pacientes foram acompanhados por 12 meses.

Análise estatística. O erro padrão assumido foi de 5% (0,05). Para análise dos resultados encontrados neste estudo comparativo sobre a eficácia e a toxicidade de dois tratamentos, foram empregados os seguintes

testes de significância estatística: o teste de χ^2 (qui-quadrado) que tem se mostrado bastante útil e eficiente, pois leva em consideração os desvios ocorridos entre valores previstos e observados e é sensível ao tamanho da amostra; o teste de Kolmogorov-Smirnov que consiste em um teste de aderência, isto é, verifica se os valores da amostra podem ser considerados como provenientes de uma população com uma determinada distribuição teórica. O teste procura descrever a distribuição de frequência acumulada que ocorreria sob a distribuição teórica (hipótese formulada), e compará-la com a distribuição de frequência acumulada observada. A opção por este teste tem subjacente a suposição de que a variável em estudo tenha distribuição contínua. Nos casos em que é aplicável este teste é o mais poderoso dos testes de aderência. Empregamos ainda o teste de Fisher para comparar duas amostras.

RESULTADOS

A análise estatística entre os dois grupos demonstrou homogeneidade quanto às variáveis clínicas: sexo, idade, número de lesões, localização das lesões e tempo de evolução (menor que seis meses e maior ou igual a este período). Em relação ao número

de lesões, ambos os grupos eram formados principalmente por pacientes com até duas lesões; no entanto, o grupo II concentrava número maior de pacientes com mais de duas (26,8%) lesões do que o grupo I (7,8%). Este fato, entretanto, não mostrou significância (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das variações clínicas no grupo tratado com pentamidina (grupo I) e no grupo tratado com N-metil-glucamina.

	Grupo 1 (n=38)		Grupo 2 (n=41)	
	nº	%	nº	%
Número de lesões				
1-2	35	92,1	30	73,1
> 2	3	7,8	11	26,8
Localização das lesões				
membros inferiores	18	47,3	25	60,9
membros superiores	11	28,9	8	19,5
outras localizações	9	23,7	8	19,5
Tempo de evolução (meses)				
< 6	26	68,4	33	80,4
≥ 6	13	34,2	8	19,5

Os pacientes do grupo I procederam de Goiás (36,8%), Bahia (13,15%), Minas Gerais (18,42%). Mato Grosso, Piauí e Distrito Federal também foram referidos. No grupo II, procederam: Goiás (36,58%), Bahia (17%), Minas Gerais (7,31%). Distrito Federal, Pará, Piauí, Rondônia e Amapá foram os estados de procedência dos outros casos.

Todos os casos tratados com pentamidina tiveram positividade do teste intradérmico de Montenegro, assim como 95% dos casos do grupo controle. O grupo tratado com antimonial pentavalente teve 43,9% dos exames parasitológicos positivos. O grupo da pentamidina teve 71,05%.

A identificação das espécies em 21 isolados, por técnica de anticorpos monoclonais, mostrou que houve

predomínio de *L(V)b* (57,14%) em relação à *L(L)a* (23,8%). No grupo I, 18 pacientes tiveram promastigotas criopreservadas, dentre as quais 10 foram identificadas como *L(V)b*, 4 como *L(L)a* e uma como *Leishmania (Viannia) shawi*. Três isolados criopreservados necessitam de outras técnicas para identificação. Um deles pertence ao subgênero *Viannia* e outros dois casos parecem pertencer ao subgênero *Viannia*, espécie *guyanensis*. No grupo II foram identificados três isolados: um como *L(V)b*, um como *L(L)a* e o terceiro parece tratar-se de *L(V)b*, mas necessita de outras técnicas para confirmação.

Dentre os pacientes do grupo I, tratados com pentamidina, 27 curaram (71%), enquanto no grupo II a cura ocorreu em 30 pacientes (73,2%) (Tabela 2).

Estes valores não tiveram diferença estatística ($p=0,47$), confirmando a hipótese da nulidade entre os grupos quanto à eficácia.

Durante o acompanhamento dos pacientes por 12 meses após o tratamento, encontramos que os períodos de cicatrização foram homogêneos. Não houve cura mais rápida entre os grupos. A maioria dos pacientes atingiu cura após 60 dias nos dois grupos (56% no grupo I e 63% no grupo II). Não houve diferença estatística entre o grupo de pacientes que atingiram cura e aqueles

que não curaram em relação às variáveis: procedência, número e localização das lesões, e tempo de evolução da doença. Este foi dividido em até seis meses e após seis meses, a fim de avaliarmos a interferência da cura espontânea que pode ocorrer em lesões recentes³.

As queixas mais freqüentemente referidas pelos pacientes do grupo tratado com pentamidina foram tontura, lipotímia e dor local (Figura 1). Os pacientes tratados com N-metil-glucamina queixaram-se principalmente de artralgia e mialgia (Figura 2).

Tabela 2 - Resposta clínica ao tratamento dos pacientes do grupo tratado com pentamidina (I) e do grupo tratado com N-metil-glucamina (II), segundo cura clínica ou falha terapêutica.

	Grupo 1		Grupo 2	
	nº	%	nº	%
Falha	11	29,0	11	26,8
Cura	27	71,0	30	73,2
Total	38	100,0	41	100,0

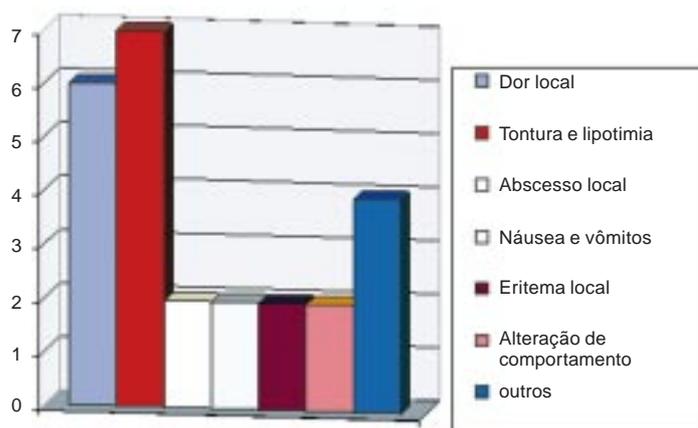


Figura 1 - Gráfico representando os efeitos colaterais referidos pelos pacientes do grupo tratado com pentamidina (y=número absoluto de casos, x=efeito colateral).

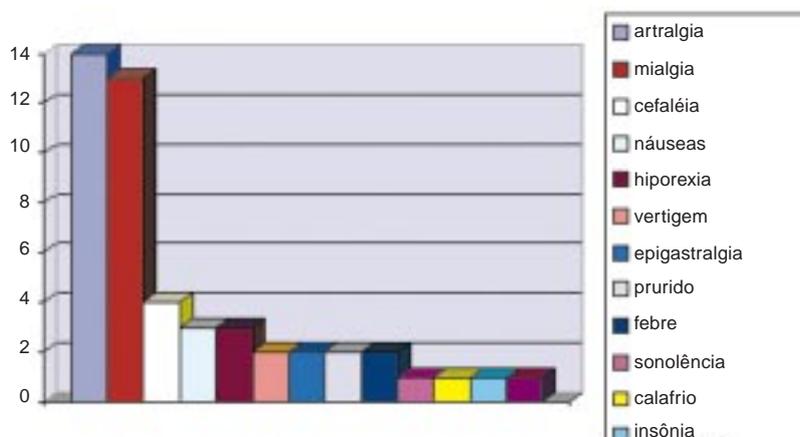


Figura 2 - Gráfico representando os efeitos colaterais referidos pelos pacientes do grupo tratado com antimonial pentavalente (y=número absoluto de casos, x=efeito colateral).

Na avaliação dos exames laboratoriais, houve alterações bioquímicas (elevação de creatinina sérica, elevação de TGO ou traços de albuminúria) após o tratamento, em 47,05% dos pacientes no grupo da pentamidina (grupo I). Alterações laboratoriais, como elevação de creatinina sérica, piúria, leucopenia, eosinofilia, ou elevação de transaminases, foram observadas em 42,42% dos pacientes do grupo tratado com antimonial (grupo II). A retenção nitrogenada foi a alteração mais freqüente no grupo II, confirmando dados de literatura^{2 14}, bem como a piúria. Elevação de TGO foi a alteração laboratorial mais freqüente no grupo I. Todos os exames alterados foram repetidos com 30 dias e os valores haviam retornado ao normal em ambos os grupos. Comparamos o número de exames laboratoriais alterados de um grupo com o outro e observamos que, estatisticamente, não houve diferença.

No grupo I, todos os 38 pacientes foram submetidos a eletrocardiograma (ECG) antes do tratamento e oito repetiram o exame no terceiro dia após a última dose da medicação. Os outros pacientes não retornaram para o exame.

A pentamidina era administrada às segundas, quartas e sextas-feiras, e o ECG de controle realizado

na segunda-feira subsequente. Dois destes oito pacientes, que se submeteram ao ECG após o tratamento, apresentavam alterações prévias que não contra-indicavam a terapêutica: taquicardia sinusal discreta com extrassístoles isoladas em um, e bradicardia sinusal em outro. Nenhum, destes, sofreu alteração com a pentamidina. Os outros seis pacientes com traçado de ECG normal mantiveram o padrão após o tratamento.

No grupo controle, dentre os 41 pacientes submetidos à prévia avaliação com ECG, 19 se mantiveram constantes à realização do exame semanalmente até a conclusão do tratamento. Destes, 11 pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas durante o uso de N-metil-glucamina, sendo dez caracterizadas como distúrbios de repolarização ventricular e uma como taquicardia sinusal. As alterações de ECG tiveram início na primeira semana de tratamento em seis pacientes, na segunda semana em três deles, e após o vigésimo dia em dois. Todos apresentavam ECG pré-tratamento normal.

Utilizando o teste exato de Fisher, encontramos significado estatístico entre a freqüência de alterações de ECG entre os grupos I e II.

DISCUSSÃO

Os trabalhos clínico-terapêuticos sobre Leishmaniose Tegumentar Americana não têm padronização quanto ao tempo de acompanhamento após tratamento e os critérios de cura, dificultando comparar os resultados entre diferentes autores. O seguimento mínimo de 12 meses é preconizado pela Organização Mundial de Saúde⁷.

Neste estudo encontramos eficácia semelhante dos dois esquemas terapêuticos propostos. O antimonial pentavalente atingiu cura clínica em 73,2% dos casos. Este índice é comparável ao encontrado na literatura por outros autores^{2 14}. A pentamidina atingiu 71% de cura clínica. Outros autores obtiveram índices de até 89%^{2 10 11}. A Figura 3 ilustra um dos casos de cura com a pentamidina.

Os pacientes estudados, atendidos em hospital terciário de referência em LTA, por serem procedentes de vários estados brasileiros, refletem a realidade da diversidade de espécies de *Leishmania*, causadoras de uma mesma entidade clínica (LTA) em nosso país. Apesar de terem sido identificados apenas 21 isolados (18 do grupo I, e 3 do grupo II), estudos anteriores no mesmo serviço, com pacientes das mesmas procedências, corroboram com predomínio de *L(V)b* e presença de *L(L)a*^{13 14}. Desta forma, acredita-se que a pentamidina possa ser eficaz não só contra *L(V)g*^{10 11}, como já demonstrado em trabalhos anteriores, mas também para *L(V)b* e outras espécies que ocorrem no Brasil, como a *L(L)a* e *L(V) shawi*.

Devido a problemas técnicos e de pessoal no laboratório de LTA, grande quantidade de animais e culturas do grupo controle foram perdidos, reduzindo o



Figura 3 - Paciente do grupo experimental: NAF, masculino, 19 anos, com duas lesões ulceradas no cotovelo e com 3 meses de evolução. Isolado identificado como *L(V)b*. Foi tratado com pentamidina na dose de 4mg/kg/dia por 3 dias. Dose total = 720mg. A: pré-tratamento. B: apresenta resolução completa, 6 meses após uso de pentamidina.

percentual de exames positivos. A inoculação de material de biópsia em hamsters confirmou que é o método de escolha para isolamento da leishmânia com positividade de 66,6% no grupo I e 60% no grupo II.

Não houve diferenças entre as espécies dos parasitas isolados dos pacientes que curaram ou não dentro do grupo experimental, entretanto a amostra foi pequena.

Dentre os pacientes que apresentaram falha terapêutica no grupo experimental, encontramos oito casos em que não houve cicatrização após três meses do término do tratamento, dois que evoluíram para forma mucosa, um caso de *leishmaniasis recidiva cutis* (LRC). No grupo controle, as falhas terapêuticas foram caracterizadas como: ausência de cicatrização após três meses de tratamento em sete casos, evolução para forma mucosa em três casos e *leishmaniasis recidiva cutis*, um caso, dentro do período de acompanhamento. Todos os pacientes considerados como falhas foram retratados com antimonial pentavalente em dose usual de 20mg SbV/Kg/dia por 20 dias, nos casos cutâneos, e por 30 dias nos casos de envolvimento mucoso e LRC. Após o segundo tratamento, houve cura clínica durante o período de seguimento.

A freqüência de alterações no traçado de ECG foi o único efeito adverso que encontrou significado estatístico para 1% de significância, comparando-se os dois grupos. O grupo I não sofreu alterações de ECG, embora o

número de pacientes avaliados neste grupo seja pequeno, enquanto as alterações ocorreram em 11 de 19 pacientes estudados no grupo tratado com antimonial.

Segundo informações da FUNASA - MS, a pentamidina custa ao país R\$96,90 cada ampola com 300mg, totalizando o esquema proposto neste trabalho em R\$290,70 por paciente. O antimonial pentavalente custa R\$ 2,58 a ampola com 5ml (85mg/ml), totalizando o tratamento com dose de 20mgSbV/kg/dia R\$154,80. Considerando-se exclusivamente o custo da droga, a pentamidina custa duas vezes mais do que o antimonial. Entretanto, o tratamento parenteral e prolongado com o antimonial mantém o paciente afastado do seu trabalho e, muitas vezes, até de seu domicílio por período mínimo de 20 dias, gerando custos indiretos. Pacientes que necessitam de internação hospitalar para receber o antimonial, por período mínimo 20 dias, oneram muito mais ao serviço de saúde, do que se fosse empregada a pentamidina. O dia de internação no HUB de um paciente com LTA custa ao estado R\$69,67, desta forma, um paciente internado por período mínimo de 20 dias para uso do antimonial custa ao país R\$1.393,40. Portanto, o esquema proposto com pentamidina é eficaz para tratar pacientes portadores de LTA forma cutânea, além de permitir tratar também cardiopatas com segurança e economia.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Dr. Jeffrey Shaw da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP e ao Instituto Evandro Chagas de Belém, PA, pela identificação das espécies de leishmânia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berman JD. Chemotherapy for Leishmaniasis: Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy, and Future Strategies. *Reviews of Infectious Diseases* 10: 560-586, 1988.
- Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, Abreu NVA, Orge MGO, Marsden P. Estudo Comparativo entre Antimoniato de Meglumina, Isotionato 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.
- Costa JM, Vale KC, França F, Saldanha ACR, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CMP, Neto AS, Galvão CES. Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania viannia braziliensis* em lesões cutâneas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23: 205-208, 1990.
- Ganda OP. Pentamidine and Hypoglicemia. *Annals of Internal Medicine* 100: 464,1984.
- Jha TK. Evaluation of diamidine compound (pentamidine isothionate) in the treatment of resistant cases of Kalazar occurring in North Bihar, India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 77: 167-170, 1983.
- Kirk R, MacDonald DR. Rare case treated with 4-4'diphenoxy-pentane. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 34: 131, 1940.
- Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 31: 693-708, 1994.
- Lopes CF, Almeida MA. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana por uma pentamidina. *Hospital* 73: 249-257, 1968
- Osei K, Falko JM, Nelson KP, Stephens R. Diabetogenic Effect of Pentamidine (*in vitro* and *in vivo* Studies in a Patient with Malignant Insulinoma) *American Journal of Medicine* 77:41-46,1984.
- Pradinaud R, Servans G, Saint-Marie D, Girardeau I, Gotz W, Will F. Bilan de 10 années de traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidina en Guyane Française: à propos de 1025 cas. *Nouvelle Dermatologie* 10: 456-461, 1991
- Pradinaud R, Servans G. La Leishmaniose Tegumentaire et son traitement por la pentamidine en Guyane Française. *Medicine et Hygiène* 49:726-732,1991.
- Romero GAS, Lessa HÁ, Orge MG, Macedo VO, Marsden PD. Tratamento da Leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultado de dois anos de acompanhamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 31: 511-516, 1998.
- Sampaio RNR, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy succesfully treated with AmBisome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91: 77, 1997.
- Sampaio RNR, Marsden PD, Furtado T, Sampaio JHD. Avaliação do tratamento da forma mucosa de Leishmaniose tegumentar americana com antioniais pentavalentes. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 664:189-192,1989.

15. Sampaio RNR, Neto EM, Faria EA, Sampaio JHD, Ferreira de Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por Glucantime. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 63: 35-37, 1988.
16. Sands M, Kron MA, Brown RB. Pentamidina: A Review. *Reviews of Infectious Diseases* 7: 625-634, 1985.
17. Shape SM. Pentamidine and Hypoglycemia. *Annals of Internal Medicine* 99: 128,1983.
18. Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of Pentamidine for the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia. *Clinical of Infectious Diseases* 3:417-425,1993.
19. Talhari S, Sardinha JC, Schettini APM. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Resultados preliminares com a pentamidina. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 6:361-364, 1985.