

TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) NO BRASIL

Uéilton Santos dos Reis

Graduando em Farmácia

Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Octavio André de Andrade Neto

Biomédico pela Universidade Estadual de Londrina- UEL

Mestre em Ecologia e Conservações – UNEMAT

Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A Leishmaniose tegumentar americana é uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e mucosa ocasionada por protozoário do gênero *Leishmania*, que é do tipo digenético, e heterógeno e que tem reprodução por divisão binária. O tratamento da doença é feito com drogas de alta toxicidade e grandes efeitos colaterais, com riscos de recidiva e falha terapêutica.

PALAVRAS-CHAVE: *L. amazonensis*; *L. braziliensis*; Antimoniato de N-metilglucamina.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença zoonótica que pode ser transmitida de um animal para o ser humano ou vice versa. A LTA é não contagiosa e pode se manifestar através de diversas formas clínicas as quais podem ser agrupadas em leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose cutaneomucosa (LCM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD), sendo que as diferentes formas clínicas estão associadas ao estado imune do hospedeiro. (NEVES, 2011). A LTA é considerada uma enfermidade polimórfica e espectral da pele e mucosa, que pode ocasionar lesões ulcerosas, indolores, únicas ou múltiplas lesões nas mucosas, lesões nodulares não ulceradas entre outras (NEVES, 2011).

No Brasil a LTA era conhecida por Cerqueira desde 1855, sendo observada por lesões na pele similares ao botão do oriente. Em 1908, durante a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil, devido ao grande número de casos observados principalmente na cidade de Bauru no Estado de São Paulo, a doença passou a ser denominada úlcera-de-bauru (NEVES, 2011).

A leishmaniose é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que são de tipo digenético, com ciclo heterógeno e reprodução por divisão binária. Dentre seus hospedeiros vertebrados são incluídos roedores endentados como tatu, tamanduá, preguiça. Dentre os marsupiais encontra-se o gambá e dentre os primatas estão os seres humanos. Em relação aos hospedeiros invertebrados, o único representante é a fêmea do inseto flebotomíneo do gênero *Lutzomyia*, sendo que é nesse inseto que ocorre parte do ciclo biológico do parasita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). Ao exercer o hematofagismo, a fêmea do mosquito corta com suas mandíbulas o tecido subcutâneo logo abaixo da epiderme, formando sob esta um afluxo de sangue, onde são inoculadas as formas promastigostas metacíclicas provenientes das regiões anteriores do trato digestivo do inseto (NEVES, 2011). No Brasil, o mosquito é conhecido como birigui, mosquito palha e tatuquira.

As espécies conhecidas de leishmaniose que causam LTA no Brasil são: *L.(V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis*, *L.(L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (NEVES, 2011).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada em artigos e livros da área, incluindo somente informações acerca da forma tegumentar da leishmaniose e os fármacos utilizados no tratamento das formas cutânea, difusa e mucosas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A LTA agrupa-se em três grupos básicos, apesar da sua ampla forma clínica, denominados leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose cutaneomucosa (LCM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD) (NEVES, 2011).

Leishmaniose cutânea

Caracteriza por formação de úlceras únicas ou múltiplas isoladas na derme, com epiderme ulcerada, podendo se desenvolver em formas verrucosas e

vegetantes. No início das infecções, a densidade dos parasitos é alta nas bordas das úlceras, mas vai ficando escassa quando passa para forma crônica.

Dentre as espécies que produzem a leishmaniose cutânea no Brasil está a *L. braziliensis*, a qual provoca lesões conhecidas como úlcera-de-bauru ou ferida brava, ferida seca e boubá. Na forma primária da doença as lesões são únicas ou em pequenos números, porém em grandes dimensões. Essa espécie é responsável pela forma mais destrutiva dentre as conhecidas. A *L. guyanensis* provoca lesões conhecidas como *pian bois*, que são úlceras únicas do tipo “cratera de lua” que se disseminam pelo corpo, dando origem a outras parecidas em várias partes. A linfagite e linfadenopatia são frequentes em indivíduos parasitados por essa espécie, que também pode provocar formas verrucosas vegetativas. A *L. amazonensis* produz lesões ulceradas simples e limitadas, com muitos parasitos na lesões, mas não é muito comum no homem pois o vetor tem hábitos noturnos. (NEVES, 2011).

Leishmaniose cutaneomucosa

Forma conhecida como espúndia e nariz de tapir ou anta, é a fase secundária da forma cutânea, típica do parasito *L. braziliensis*, podendo aparecer meses ou anos depois da lesão inicial. A forma cutaneomucosa produz lesões destrutivas nas mucosas e nas cartilagens em um processo lento e crônico, podendo ser extensivas das lesões primárias diretas ou por disseminação hematogênica. (NEVES, 2011). As áreas mais afetadas pela disseminação metastásica são: nariz, faringe, boca e laringe (NEVES, 2011).

Leishmaniose Cutânea Difusa

Diferentes das formas anteriores, a leishmaniose difusa não provoca lesões ulceradas, mas provoca lesões difusas pelo corpo, contendo grande número de amastigota. No Brasil a forma difusa é provocada pela *L. amazonensis*, que atinge várias áreas da pele, principalmente as extremidades do corpo e outras partes expostas. Numerosas erupções papulares ou nodulares não ulceradas são vistas e acredita-se que essa multiplicidade de lesões ocorra pela metástase do parasito de um sítio a outro através dos nódulos linfáticos ou pela migração de macrófagos parasitados. A doença tem um curso crônico e progressivo por toda a vida e não responde aos tratamentos convencionais (NEVES, 2011).

Diagnóstico da LTA

O diagnóstico clínico baseia-se nas características das lesões do paciente, associadas a uma anamnese adequada. Os dados epidemiológicos são importantes pra definir as áreas de incidência, além de ser importante um diferencial na análise para não confundir com outras lesões semelhantes como tuberculose cutânea, hanseníase, infecções por fungos, ulcera tropical e neoplasmas.

No diagnóstico laboratorial é possível fazer pesquisa do parasito através de exame direto de esfregaços corados, exame histopatológico, cultura, pesquisa do DNA, o PCR (reação cadeia polimerase). Dentre os métodos imunológicos destaca-se o Teste de Montenegro e reação de imunofluorescência indireta (RIFI). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Tratamento da LTA

O tratamento da LTA foi introduzido no Brasil em 1912 pelo médico brasileiro Gaspar Vianna, com o uso do antimonial tártaro emético, que por muitos anos foi a única droga para o tratamento da leishmaniose em todo mundo (NEVES, 2011). Atualmente utiliza-se o Antimoniato de N-Metilglucamina (Sb^{+5}), que é a droga de primeira escolha no tratamento da doença, comercializada como Glucantime® (Sanofi) (LIMA, 2007). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso desse antimonial e que sua dose seja calculada em miligramas ($mg/Sb^{+5}/kg/dia$). Essa droga interfere na bioenergética das formas amastigota, tanto na glicólise, quanto na oxidação dos ácidos graxos, acompanhando a redução de ATP e GTP.

Comercialmente o medicamento é apresentado em frascos de 5 ml que contem 1,5g do antimoniato bruto, o que corresponde a 405mg do Sb^{+5} por ampola, portanto um ampola de 5ml tem 81mg de Sb^{+5} por mililitro (ml). Esse medicamento é indicado para as formas clinicas da LTA, entretanto as formas mucosas exigem maiores cuidados, pois podem apresentar respostas mais lentas ao tratamento. Adicionalmente, deve-se ter cuidado com a higiene das lesões, limpando com água e sabão e, se possível, com permanganato de potássio diluído 1/5.0000, para se obter uma solução de cor rosa claro para evitar queimaduras químicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007)

Nas formas localizadas e disseminadas da leishmaniose cutânea recomenda-se a dose entre 10 e 20mg/Sb⁺⁵/Kg/dia para adultos e criança, por 20 dias seguidos, não devendo ultrapassar três ampolas por dia ou 15ml/dia. A cicatrização completa pode ocorrer em até doze semanas, sendo que na presença de resultado não eficaz deve-se reavaliar o caso, podendo recomeçar o tratamento por mais 30 dias. Na forma difusa a dose é de 20mg/Sb⁺⁵/Kg/dia, por 20 dias seguidos, podendo haver resposta ao antimonial, sendo necessário encaminhar o paciente para serviços especializados. Nas lesões mucosas é recomendada a dose de 20mg/Sb⁺⁵/Kg/dia, por 30 dias seguidos, de preferência em ambiente hospitalar e a cicatrização completa prevista ocorre em até doze semanas. Caso não ocorra essa cicatrização, deve-se repetir o tratamento mais uma única vez, sendo que após o não sucesso repetido o paciente deverá ser submetido a uma droga de segunda escolha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Modo de aplicação do tratamento

As injeções do medicamento devem ser feitas por via parenteral, intramuscular ou endovenosa, com repouso após a aplicação. A injeção intramuscular apresenta dor local, então se recomenda a alternância de local, mas sempre preferindo a região glútea. A injeção endovenosa é considerada a melhor via de administração por permitir grandes volumes, sem que haja a dor local, porém a aplicação deve ser lenta, com no mínimo 5 minutos, e sem a necessidade de diluição. Recomenda-se repouso após a administração e que seja feita no final do dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Contra-indicação do tratamento

Os pacientes com pouca massa muscular e com trombocitopenia devem dar preferência a via endovenosa. Mulheres em período de amamentação pode ser tratadas com esse fármaco, pois a concentração do mesmo no leite materno é mínima, o que não implica na absorção do recém-nascido. Em gestantes a droga não deve ser administrada, pois atravessa a barreira trasplacentária e pode impregnar o tecido nervoso do feto, levando a síndromes severas e retardamento mental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Restringi também a pessoas com mais de 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doenças de chagas. (LIMA,2007).

Efeitos adversos do tratamento

Dentre os possíveis efeitos adversos do tratamento da LTA com o medicamento de primeira escolha estão artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choquepirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA) (LIMA, 2007).

Drogas de Segunda Escolha

Anfotericina B

Não havendo resultados satisfatórios ou na impossibilidade de usar a droga de primeira escolha, usa-se anfotericina, potente antibiótico poliênico com excelente atividade de destruição da *leishmania in vitro*. O uso de anfotericina deve ser a primeira escolha para gestantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

A anfotericina é formulada em suspensão coloidal e comercializada em ampolas com 50mg de desoxicolato sódico liofilizado de anfotericina B, que atua nas promastigotas e amastigotas, ocorrendo uma toxicidade seletiva na membrana citoplasmática da *leishmania* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007). A dose inicial é com 1mg/Kg/dia diariamente ou em dias alternados, sem ultrapassar a dose de 50mg em cada aplicação. Deve-se administrar o antibiótico até atingir 1 a 1,5g na formacutânea e 2,5 - 3g forma mucosa.

A diluição é feita em água destilada e se reconstitui o pó para injeção, agitando o frasco imediatamente até que a solução torne-se límpida. Cada mililitro dessa diluição tem 5mg de anfotericina B e pode ser conservada entre 2º a 8ºC, devendo ficar protegida de exposição luminosa por uma semana.

A infusão de anfotericina deve ser feita diluindo 0,2ml (1mg) da primeira diluição de anfotericina B em 10ml de soro glicosado a 5% e a concentração final será de 0,1mg por mL de anfotericina B. O tempo de infusão é de duas a seis horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Efeitos adversos da anfotericina

Dentre os possíveis efeitos adversos da anfotericina destacam-se febre, cefaléia, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento. É recomendado fazer o monitoramento semanal eletrocardiográfico e laboratorial das enzimas hepáticas, função renal e potássio sérico (LIMA, 2007).

Pentamidinas

Poucos estudos com pentamidinas foram realizados na América, mas essa droga tem sido utilizada para o tratamento. A dose recomendada é de 4mg/Kg/dia, por via intramuscular profunda, de dois em dois dias, não devendo ultrapassar dose total 2g. Seu mecanismo de ação não estar bem esclarecido, mas sabe-se que pode levar a indução de citólise das células beta do pâncreas e conseqüentemente, diabetes insulino-dependente. Por ter ação no metabolismo da glicose pode causar hipoglicemia seguida de hiperglicemia, por isso o paciente é orientado a se alimentar e permanecer em repouso por 15 minutos antes e após as injeções.

No Brasil é comercializado o isotionato de pentamidina que se apresenta em frasco ampola contendo 300mg/p.a. Deve-se diluir todo em 3ml de água destilada e fazer aplicação intramuscular profundo. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Efeitos Adversos das pentamidinas

As reações adversas mais frequentes incluem dor, induração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaléia, hipotensão, lipotimias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O diabetes mellitus pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1g. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente (LIMA, 2007).

Contra indicação das pentamidinas

O uso de pentamidinas é contra-indicado em casos de gestação, diabetes mellitus, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8kg (LIMA, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LTA é uma doença negligenciada no Brasil, pois há pouca informação para população. Nas regiões afastadas dos grandes centros urbanos o tratamento disponível é pouco viabilizado pelos médicos, pois poucos deles se interessam em se especializarem nessa área.

Os fármacos usados têm rigorosas recomendações de uso, sendo dosagens de atenção redobrada, administradas em horários específicos, com grandes efeitos colaterais. O avanço desses fármacos é estagnado e ainda hoje são empregados tratamentos descobertos muitos anos atrás e que não curam a doença, somente tratam para dar uma melhor condição de vida aos pacientes.

REFERÊNCIAS

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual da Vigilância de Leishmaniose-Biblioteca Virtual em Saúde BVS/MS.** Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_2ed.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2016.

LIMA, E. B. et al. **Tratamento da leishmaniose tegumentar americana.** Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962007000200002>. Acesso em: 21 jun. 2016.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana.** São Paulo: Ateneu, 2011. 41-90p.