

Fevereiro, 2006 Ano 3 Número 26

■ Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana

Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis

Valdir Sabbaga Amato

Ambulatório de leishmanioses da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Resumo

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é um importante problema de saúde pública em vários países. No Brasil ocorrem cerca de 45.000 casos anualmente. A LTA apresenta importante morbidade, especialmente na sua forma mucosa, podendo ocasionar até mesmo risco de vida para o paciente. O tratamento da LTA, em algumas situações, persiste como um desafio de alta complexidade, seja para o clínico ou para o especialista, principalmente no tocante aos indivíduos idosos portadores de co-morbidades como miocardiopatias, nefropatias e diabetes mellitus, dificultando sobremaneira o manejo terapêutico com as drogas atualmente disponíveis. A presente revisão tem, pois, o intuito de delinear a atual situação do tratamento da LTA, corroborando assim para o correto manuseio das drogas utilizadas no seu tratamento.

Palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Americana; Leishmanioses, Antimonial pentavalente; Anfotericina B desoxicolato; Isotionato de pentamidina, Miltefosina; Anfotericina de dispersão coloidal; Anfotericina lipossomal.

Abstract

American Cutaneous Leishmania (LTA) is an important problem in public health in many different countries. In Brazil, approximately 45.000 cases occur per year. This disease presents significant morbidity, especially when occurring in mucosa form, and may even risk the patient's life. Treatment of LTA, in some situations, remains as a highly complex challenge for the physician as well as for the specialist, mainly when dealing with aging patients who also suffer from co-morbidities such as miocardiopathy, nephropathy and diabetes mellitus, which make therapeutic management increasingly harder, with the currently available drugs. This review intends to trace the state of the art in treating LTA, concurring to the adequate management of drugs employed in the treatment of this disease.

Key words: American Tegumentary Leishmaniasis; Leishmaniasis; Pentavalent Antimonial; Deoxycholate amphotericin B; pentamidine isothionate; Miltefosin; liposomal amphotericin B; amphotericin B colloidal dispersion.

Antimoniais pentavalentes

- **Histórico e apresentação comercial**

A Organização Mundial da Saúde e o Ministério da Saúde do Brasil recomendam para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) os antimoniais pentavalentes como drogas de primeira escolha. Coube a um cientista brasileiro, Gaspar Vianna, a vanguarda na utilização de um composto antimonial, o tártaro emético, para o tratamento da leishmaniose. A importância desta descoberta foi viabilizar o tratamento da LTA, com repercussões inclusive fora do Brasil. O primeiro antimônio pentavalente sintetizado foi o estibogluconato de sódio Pentostam, em 1945; neste mesmo ano, ocorreu a síntese de outro composto pentavalente, o antimoniato de N-metil glucamina.

Atualmente, a apresentação do Glucantime®¹², antimonial utilizado no Brasil, é em frascos de 5 ml, contendo 81 mg de Sbv (antimônio pentavalente) por ml. A dose para tratamento deve ser calculada baseando-se no conteúdo de Sbv em cada ampola, nunca ultrapassando a dose de três ampolas/dia, ou seja, 15 ml/dia.

● **Mecanismo de ação**

Os antimoniais pentavalentes parecem atuar no mecanismo bioenergético das formas amastigotas da leishmânia, por meio de glicólise e beta-oxidação, que ocorrem nas organelas denominadas glicossomas. Outro mecanismo aventado é o de ligação com sítios sulfidrílicos, deflagrando a morte destes protozoários⁴.

● **Posologia e vias de administração**^{13, 14}

As recomendações terapêuticas para o tratamento da LTA, segundo o Ministério da Saúde, são:

- Lesões cutâneas localizadas e disseminadas: 15 mg/Sbv/kg/dia, durante 20 dias seguidos.
- Na forma cutânea difusa, embora as recidivas sejam invariavelmente freqüentes, a dose é de 20 mg/Sbv/kg/dia, durante 20 dias seguidos.
- Lesões mucosas, 20 mg/Sbv/kg/dia, durante 30 dias seguidos.
- A aplicação dos antimoniais deve ser por via intramuscular (IM) ou endovenosa. A aplicação IM deve ser em região glútea e pode haver dor local.
- Por via endovenosa, a aplicação deve ser com agulha fina, lentamente (duração de 5 minutos), e sem diluição.

● **Monitoramento de toxicidade, contra-indicações, eficácia e efeitos adversos**

Antes da utilização do antimonial, devem ser realizados eletrocardiograma, dosagem sérica de uréia e creatinina, enzimas hepáticas e leucograma. Durante o tratamento, o eletrocardiograma deve ser realizado duas vezes por semana e os demais exames ao menos uma vez por semana^{13,14}.

Contra-indicações ao uso dos antimoniais, são: gestantes, portadores de cardiopatias, nefropatias e hepatopatias¹³. Quanto às nefropatias, deve ser ressaltado que os antimoniais pentavalentes não são dialisáveis, ocorrendo acúmulo em indivíduos com clearance de creatinina rebaixado e, portanto, podendo levar a arritmias graves.

As variações da eficácia terapêutica dos antimoniais pentavalentes na LTA podem ser consequência de: diferentes esquemas posológicos utilizados nos diversos estudos; resultados terapêuticos não homogêneos em diferentes regiões geográficas e falta de padronização do conteúdo de Sbv em cada lote do antimoniato de N-metil glucamina¹⁸. Outros fatores relacionados à eficácia terapêutica dos antimoniais pentavalentes esta-riam relacionados ao agente causal e à imunidade do hospedeiro¹⁰.

A terapia com os antimoniais pode apresentar falha, na forma cutânea¹⁷, especialmente na forma mucosa. Embora os estudos não possam ser absolutamente comparáveis, devido a diferentes

esquemas posológicos utilizados, insucesso terapêutico ou recidivas podem ocorrer com estes medicamentos na LTA¹⁵.

Em caso de falha terapêutica ao antimonial usado isoladamente, foi demonstrado que a associação com um inibidor do fator de necrose tumoral, a pentoxifilina, pode produzir bons resultados. A posologia nestes casos é de 20 mg/Sbv/kg/dia de antimônio pentavalente com 400 mg de pentoxifilina três vezes ao dia, por 30 dias¹¹.

Os efeitos adversos dos antimoniais são^{13,14}: artralgia, mialgia, náusea, vômito, cefaléia, anorexia, aumento de transaminases, fosfatase alcalina, lipase e amilase, leucopenia, alargamento do intervalo QT e supra ou infra-desnivelamento do segmento ST. Outros efeitos colaterais menos freqüentes são: aumento de uréia e creatinina, arritmia cardíaca, morte súbita e herpes zoster.

Drogas de segunda escolha

• Anfotericina B desoxicolato

■ Histórico

Os primeiros relatos da eficiência da anfotericina B no tratamento da LTA foram de Lacaz e Sampaio^{21,22}, no final da década de 1950 e início dos anos 1960. Posteriormente, outros estudos analisaram a utilização da anfotericina B no tratamento da LTA, demonstrando pequeno número de recidivas e melhor ação sobre as lesões mucosas em comparação aos antimoniais⁷.

■ Mecanismo de ação e administração

A anfotericina B interage especificamente com o ergosterol, esteróide da membrana das leishmânias, causando aumento de permeabilidade e morte do parasito⁵.

A anfotericina B é aplicada unicamente por via endovenosa, diluída em soro glicosado 5% e infundida em quatro horas. A concentração da droga na solução não deve exceder 0,1 mg/ml, para evitar flebite. No intuito de prevenir os efeitos colaterais durante a infusão, pode-se utilizar hidrocortisona na dose de 25-50 mg, imediatamente antes da aplicação¹⁴.

■ Posologia^{13,14}

Deve-se atingir as seguintes doses acumuladas de anfotericina B desoxicolato para o tratamento da LTA:

- Formas cutâneas: 1g
- Forma mucosa e cutâneo-mucosa: 2,5 a 3g

■ Contra-indicações e efeitos colaterais

- A anfotericina B desoxicolato é contra-indicada em gestantes e em indivíduos com cardiopatias e nefropatias¹⁴.
- Os efeitos colaterais são^{13,14}: febre, calafrios cefaléia, hipocalcemia, hipomagnesemia, anemia, leucopenia, flebite e nefrotoxicidade. Efeitos adversos raros são: arritmias e

alterações do segmento ST e onda T.

■ **Monitoramento de tratamento e considerações sobre a eficácia**

Deve-se dosar duas vezes por semana níveis séricos de sódio, potássio, magnésio, uréia e creatinina, além de realizar hemograma e eletrocardiograma¹⁴.

Desde os primeiros estudos utilizando a anfo-tericina B, evidenciou-se sua grande utilidade no tratamento da LTA, especialmente nas formas mucosas em que houve falha terapêutica aos antimoniais.

● **Pentamidina**

■ **Histórico e apresentação comercial**

A pentamidina é considerada droga de segunda escolha para o tratamento da LTA.

Em 1952, Orsini e Silva^{23,24} obtiveram sucesso terapêutico no tratamento de alguns casos da forma cutânea de LTA. Trabalhos posteriores na década de 1980 e início dos anos 1990 estimularam maiores estudos para o tratamento de diversas formas de LTA¹⁶.

A pentamidina é comercializada sob a forma de isotionato, em frascos que contêm 300 mg de droga.

■ **Mecanismo de ação e administração**

A pentamidina, provavelmente, age interferindo na síntese do DNA, alterando morfológicamente o cinetoplasto e fragmentando a membrana mitocondrial⁸.

A administração do isotionato de pentamidina pode ser realizada por via endovenosa ou intramuscular.

Esta última pode causar abscesso muscular estéril. Nós administramos a pentamidina diluída em 200 ml de soro glicosado a 10%, em infusão lenta, com duração de duas horas (VS Amato: dados não publicados).

■ **Posologia¹³**

– Forma cutânea: três até dez aplicações de 4 mg/kg/dia, em dias alternados.

– Forma mucosa ou cutâneo-mucosa: três até dez aplicações de 4 mg/kg/dia em, dias alternados.

A toxicidade da pentamidina é relacionada à dose acumulada, de preferência não se deve aplicar doses totais acima de 2g.

Na região Norte do Brasil, tem-se obtido sucesso no tratamento da forma cutânea, causada por *Leishmania (Viannia) guyanensis*, com três aplicações de 4 mg/kg/dia, em dias alternados, no total de 720 mg¹³.

■ **Contra-indicações e efeitos adversos^{13,14}**

As contra-indicações são: gravidez, diabetes, nefropatias com insuficiência renal e cardiopatias. O isotionato de pentamidina pode causar: náuseas, vômitos, cefaléia, hipoglicemia, hipotensão durante a infusão, aumento de uréia e creatinina, síncope, diabetes, leucopenia pancreatite e alterações inespecíficas do segmento ST e da onda

T.

■ **Monitoramento de tratamento e considerações sobre a eficácia**

Durante a terapia com o isotionato de pentamidina deve-se realizar duas vezes por semana: glicemia de jejum, creatinina, uréia e eletrocardiograma. Pacientes que receberam doses superiores a 1 g devem ter a glicemia monitorizada por seis meses após o término do tratamento¹⁴.

A pentamidina é droga extremamente eficaz no tratamento da LTA, especialmente em lesões cutâneas, cuja dose acumulada aparentemente não necessita ser tão expressiva. Esta droga pode ser eficaz na forma cutânea, seja causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* ou por *Leishmania (Viannia) guyanensis*⁹.

Na forma mucosa ou cutâneo-mucosa o limite de dose para evitar a toxicidade, especialmente pancreática, pode comprometer a eficácia do tratamento. Em nosso meio faltam estudos para comprovar que 2g de dose total de pentamidina seriam suficientes para o tratamento da leishmaniose mucosa.

Doses maiores de pentamidina, embora aumentem o risco de toxicidade pancreática, evidenciaram em um estudo expressivo sucesso terapêutico na forma mucosa da LTA¹.

Outras alternativas terapêuticas

● **Formulações lipídicas da anfotericina B**

Formulações lipídicas da anfotericina B (FLAB) têm sido utilizadas esporadicamente no tratamento das formas cutâneas e mucosas da LTA, seja em pa-cientes imunocompetentes ou com alguma forma de imunossupressão, incluindo indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana^{2,3,6,19}. As FLAB têm apresentado resultados promissores, embora estudos com maior casuística sejam necessários, especialmente para se determinar a dose adequada para cada forma de leishmaniose. A despeito da dose por quilo de peso das FLAB não estar estabelecida com precisão, utilizamos para a forma cutânea dose total acumulada de 1,5 g da anfotericina B de dispersão coloidal, e 2 g para a forma mucosa e cutâneo-mucosa (VS Amato: dados não publicados). O emprego das FLAB no tratamento da leishmaniose constitui-se em alternativa terapêutica nos casos de falha ou contra-indicações dos antimoniais, e medicações de segunda escolha.

Miltefosina

A miltefosina foi a primeira droga de uso oral usada no tratamento da Leishmaniose Visceral (LV). Na LV causada por *L. donovani*, na Índia, os resultados foram bastante promissores. Os mecanismos de ação da miltefosina contra a leishmânia ainda não são bem entendidos. Sabe-se que esta droga é capaz de bloquear a síntese e alterar a composição da membrana do parasita. Existem poucos efeitos adversos, tais como vômito e diarreia. Em relação à LTA, estudos utilizando a miltefosina no tratamento da forma cutânea da doença resultaram em boa eficácia contra *L (V.) panamensis*, mas para *L (V.) braziliensis*, não houve eficiência adequada²⁰. São necessários maiores estudos com esta medicação para verificar sua eficiência em relação às espécies de leishmânias existentes no Brasil.

Critério de cura na LTA¹³

Na forma cutânea da LTA o critério de cura é definido pelo aspecto clínico das lesões, reepitelização das lesões ulceradas ou não ulceradas, regressão total da infiltração e eritema até três meses após a conclusão do esquema terapêutico. Na forma mucosa, o controle é definido pela regressão de todos os sinais clínicos ao exame otorrinolaringológico, até seis meses após a conclusão do tratamento. Se não houver cicatrização, no período de tempo estipulado para qualquer das duas formas de LTA descritas acima, novo esquema terapêutico com antimônio pentavalente deve ser instituído. No caso de nova falha terapêutica, droga de segunda escolha deve ser utilizada.

Referências bibliográficas

1. Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V e Duarte M. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 125:492-495, 1998.
2. Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, Boulos M, Neto VA. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome) *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 46:341-342.
3. Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Maldonado TPH, Alves IC et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Tropica* 92:127-132, 2004.
4. Berman JD, Waddell D, Hanson BD. Biochemical mechanisms of the antileishmanial activity of sodium stibogluconate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 27:916-920, 1985.
5. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clinical Infections Diseases* 24: 684-703, 1997.
6. Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *The British Journal of Dermatology* 2005; 153:203-205.
7. Castro RM. Tratamento da leishmaniose tegumentar pela anfotericina B – A propósito de 70 casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 47: 230-233, 1972.
8. Croft SL, Brazil RP. Effect of pentamidine isethionate on the ultrastructure and morphology of *Leishmania mexicana amazonensis* "in vitro". *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 76:37-43, 1982.
9. de Paula CD, Sampaio JH, Cardoso DR, Sampaio RN. 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. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2003; 36:365-371.
10. Dietze R, Araújo RC, Lima MLR, Venexat JÁ, Marsden PD, Barreto AC. Ensaio terapêutico com Glucantime em sagüis (*Callithrix jacchus*) infectados com uma cepa de *Leishmania donovani* aparentemente resistente ao tratamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1985; 18:39-42.
11. Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, Carvalho E. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 65:87-89.
12. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80:859-876, 1986.
13. Ministério da Saúde. Assessoria de Comunicação e Educação em Saúde NED/Ascom/Funasa. Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília/DF, 2000.
14. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*-HIV. Brasília-DF, 2004.
15. Oliveira MRF, Macêdo VO, Carvalho M, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, Abreu MVA, Orge MGO, Lessa HA, Marsden PD. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1995; 28:325-332.
16. Pradinaud R, Girardeau I, Saint-Marie D. A pentamidina-excelente terapêutica da leishmaniose cutânea. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 60:385-387, 1985.
17. Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2001; 65:456-465.
18. Romero GAS, Lessa HA, Macedo VO, Carvalho EM, Magalhães AV, Orge MGO et al. Estudo terapêutico aberto com sulfato de aminosidina na leishmaniose causada por *Leishmania (V.) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1996; 29:557-565.

19. Sampaio RN, Marsden PD. Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime with liposomal amphotericin B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1997; 30:125-128.
20. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, Luz M, Gutierrez P, Arboleda M, Berman JD, Junge K, Engel J, Sindermann H. Miltefosine for new world cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases* 38: 1266-1272, 2004.
21. Lacaz CS, Paiva L, Sampaio SAP, Godoy JT e Mion T. O tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B (nota prévia). *Rer. Paul. Méd.* 1959; 55:15-17.
22. Sampaio SAP, Godoy JT, Paiva L, Dillon NL, Lacaz CS. The Treatment of American (Mucocutaneous) Leishmaniasis with Amphotericin B. *Arch. Dermatol* 1960; 82:195-203.
23. Orsini, O. Tratamento da Anfotericina B pela Lomidine. *Public. Méd.* 1952; 22:3-8.
24. Silva, YP. Lomidine no tratamento leishmaniose tegumentar. *O Hospital* 1952; 42:261-268.

Correspondência/Correspondence:

Dr. Vadlir Sabbaga Amato,

Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 4º andar

Cerqueira César, São Paulo-SP – CEP: 05403-010

Tel: (11) 3069-6530 – Fax: (11) 3256-2389

valdirsa@netpoint.com.br



Bepa
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, s. 135
São Paulo - SP - tels.: (11) 3066-8823 / 3066-8825
e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Fale conosco

