

Relato de Caso

Leishmaniose Tegumentar Americana:
terapêutica com Fluconazol

*American Tegumentary Leishmaniasis:
Fluconazole therapy*

Vicente Lopes Monte Neto*
Mirella Maia Soares Vêras**

RESUMO

O tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) se constitui em um desafio à saúde pública, devido a diversos fatores, dentre eles: a dificuldade de acesso às regiões florestais, a via de administração da droga de primeira escolha ser exclusivamente parenteral e a necessidade de monitoramento de seus efeitos adversos. Este estudo relata três casos de LTA tratados com Fluconazol. Utilizou-se esse medicamento pelos seguintes motivos: existência de alguma contra-indicação, efeitos adversos e resposta parcial ou inexistente ao uso do Antimoniato. Verificou-se a completa reepitelização da lesão nos três casos. Sabe-se, no entanto, da necessidade de estudos clínicos posteriores mais abrangentes, tendo um grupo controle, para confirmação dos resultados aqui obtidos.

ABSTRACT

The treatment of American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) constitutes a challenge for public health. This is due to a series of factors, amongst them: difficult access to the forest regions, the exclusively parenteral route of administration of the first-choice drug and the need of monitoring adverse effects. This study describes three cases of ATL treated with Fluconazole. This drug was used for the following reasons: existence of some contraindication, adverse effects and only partial or inexistent response to Antimony treatment. Complete reepitheliazation of skin wounds was verified in all three cases. However, further and more extensive clinical studies including control groups will be necessary for confirming the results obtained in the present study.

PALAVRAS-CHAVE:

- Leishmaniose Americana;
- Fluconazol / uso terapêutico.

PALAVRAS CHAVE:

- Leishmaniasis Cutaneos;
- Fluconazole / Therapeutic Use.

*Médico de Família e Comunidade, especialista em MFC – Conselho Federal de Medicina e Conselho Regional de Medicina do Ceará.

**Fisioterapeuta, mestre em Saúde Pública, especialista em Saúde da Família, professora da Universidade Federal do Ceará – UFC.

I. Introdução

Não obstante o grande avanço da civilização, lamentavelmente a humanidade ainda padece sob o julgo de algumas moléstias infecto-parasitárias com idade milenar. É o caso da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), enfermidade polimórfica da pele e das mucosas, não-contagiosa, de evolução crônica, caracterizada pela presença de lesões ulcerosas, únicas ou múltiplas, localizadas ou difusas, causadas por parasitos protozoários do gênero *Leishmania*¹.

Estima-se que, no mundo, 90% dos casos de Leishmaniose Cutânea ocorram no Brasil, Afeganistão, Irã, Peru, na Arábia Saudita e na Síria e 90% dos casos de Leishmaniose Cutâneo-Mucosa ocorram no Brasil, na Bolívia e no Peru².

No Brasil, onde a LTA distribui-se em todos os estados federativos, no período entre 1980 e 2005, foram confirmados, em valores absolutos, 610.256 casos – dos quais 24.291 em 2005. No Ceará, nesse mesmo período, registraram-se 54.379 casos – dos quais 1.666 em 2005³. No município de Meruoca, local onde foi realizado este trabalho, notificaram-se 65 casos de LTA em 2005⁴.

Não é difícil suspeitar que esses números reflitam a inexistência de um sistema de saúde eficiente e eficaz capaz de atuar em medidas preventivas e de educação, a fim de contribuir para um controle epidemiológico rigoroso, atuando na cadeia de transmissão, no diagnóstico e na condução clínica efetiva dos casos de LTA.

Outro fator que contribui para alta prevalência de LTA e como um dos obstáculos para o controle dessa enfermidade é a terapêutica ora existente. Isso devido a alguns aspectos peculiares como: o difícil acesso às regiões florestais, lugares de maior incidência de LTA; a via de administração da droga de

primeira escolha – no caso o Antimoniato pentavalente – ser exclusivamente parenteral e a necessidade de monitoramento dos efeitos adversos desse medicamento⁵.

Neste contexto, o presente trabalho objetiva descrever três casos de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana, no município de Meruoca (CE), período de julho a dezembro de 2005, tratados com Fluconazol, medicamento de fácil posologia e, provavelmente, com menos efeitos adversos do que o Antimoniato pentavalente.

II. Material e Método

Trata-se de um estudo do tipo exploratório e descritivo com abordagem qualitativa realizado, no período de julho a dezembro de 2005, em Meruoca, cidade localizada na zona fisiográfica do sertão centro-norte do Ceará, região serrana, fazendo divisa com Coreaú, Massapê, Alcântaras e Sobral. Sua população, de 11.340 habitantes, divide-se na mesma proporção entre urbana e rural⁶. Possui três equipes de Saúde da Família, criadas em 2001, e um Hospital Municipal.

A coleta das informações foi realizada por meio de análise dos prontuários dos pacientes constantes em arquivos do Hospital Municipal e das três equipes de PSF daquela cidade. Utilizou-se, ainda, o serviço de informática da secretaria de saúde do município para obtenção de outros dados necessários para a realização desta pesquisa.

O estudo foi realizado, tendo como base a evolução clínica de três casos de pacientes acometidos por LTA, escolhidos para serem tratados com Fluconazol, tendo em vista apresentarem algum tipo de contra-indicação, reações adversas, resistência ou resposta parcial ao Glucantime[®].

Os critérios utilizados para definição dos casos de LTA foram: diagnóstico clínico-epidemiológico e o resultado positivo na pesquisa direta de parasitas em material de raspado ou punção aspirativa da lesão corado pelo método de Giemsa⁷.

O estudo foi conduzido de acordo com os preceitos éticos constantes na Resolução 196/96 das diretrizes e normas reguladoras de pesquisa envolvendo seres humanos, incorporando sob a ótica do indivíduo e das coletividades os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, beneficência, justiça e não-maleficência, visando a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado⁸.

III. Descrição dos casos

Caso 1

Paciente de 59 anos, masculino, pardo, casado, agricultor, natural de Meruoca (CE). Compareceu à Unidade referindo ferida única, em região de coxa direita, coincidindo com surgimento de linfadenopatia inguinal, há 30 dias, negando febre e a presença de outros ferimentos. Residia em casa de sítio, feita de tijolos, dentro de zona florestal e apresentava nível socioeconômico baixo. Em seu exame físico, tinha bom estado geral, eutrófico, hipertenso, deambulação normal, apresentando lesão única, úlcero-crostosa, em região látero-proximal de coxa direita, drenando secreção seropurulenta, indolor, associada à linfadenopatia inguinal direita, de pequeno volume, móvel e de consistência elástica. Devido ao fator clínico-epidemiológico sugestivo, solicitou-se pesquisa direta de leishmanias, tendo resultado positivo. Visto isso, a fim de se iniciar o tratamento convencional para LTA, foram solicitados: eletrocardiograma (ECG), hemograma completo e

função hepática e renal. Em seu ECG foi observada alguma alteração e, por conseguinte, contra-indicação expressa pelo cardiologista a fazer uso de Glucantime[®]. Decidiu-se, assim, iniciar o tratamento com Fluconazol, via oral, na dose de 300mg/dia, instituído em oito semanas e retorno programado para 15 dias. Passados esses dias, o paciente voltou apresentando ferimento já com sinais evidentes de melhora e foi agendada nova consulta em 20 dias. Após esse período, o paciente retornou com lesão evoluindo progressivamente para reepitelização e, no final de oito semanas de terapia, verificou-se a cicatrização total da lesão.

Caso 2

Paciente de 54 anos, parda, feminina, casada, agricultora, natural de Meruoca, compareceu à Unidade referindo surgimento de três lesões ulceradas, dolorosas e edema em membro inferior esquerdo, associada à linfadenopatia inguinal, há três meses, que não melhorava com o uso de medicamentos tópicos. Negou a presença de febre ou episódio de trauma em região da perna. Residia em casa de tijolos, próxima à zona de florestas, e tinha condição socioeconômica razoável. Seu exame físico apresentava bom estado geral, eutrófica, normotensa, apresentando três lesões úlcero-crostosas, dolorosas, em região de maléolo medial de membro inferior esquerdo, com drenagem de secreção seropurulenta, associada à linfadenopatia indolor, móvel, consistência elástica, de moderado volume em região inguinal esquerda, com deambulação levemente claudicante. Solicitou-se, então, pesquisa direta de leishmanias, com resultado positivo. Visto isso, a fim de se iniciar o tratamento convencional, foram solicitados: hemograma completo, função renal, função hepática e

ECG, com respectivos resultados sem quaisquer alterações. Iniciou-se um ciclo de 20 dias com Glucantime®, com uma aplicação diária, endovenosa, na dosagem de 15mg/kg peso. No decorrer do primeiro ciclo, a paciente começou a referir intensa mialgia, sendo-lhe prescritos analgésicos e antiinflamatórios, com melhora de quadro algico. Ao término de 20 dias, não se verificou resposta ao tratamento. Fez-se uma pausa de 15 dias para posterior reavaliação da lesão. Terminado esse tempo, a paciente compareceu com quadro inalterado. Um novo ciclo de 30 dias foi iniciado, com a paciente voltando a referir intensa mialgia, não obstante uso de analgésicos e antiinflamatórios. Mesmo assim, prolongou-se o tratamento até os 40 dias, associando-se a antibioticoterapia oral, tendo em vista a suposta existência de infecção secundária. Concluído esse último ciclo, não se verificou resposta favorável, e a paciente estava bastante sintomática, queixando-se de fortes dores musculares e artralgia, relatando, ainda, que um outro médico sugerira seu internamento para realização de terapêutica com Anfotericina B. Decidiu-se fazer uso de Fluconazol na dosagem de 300mg/dia, via oral, uma tomada diária, durante seis semanas, programando-se seu retorno em 15 dias. Conforme agendamento, paciente retornou apresentando melhora considerável – a lesão mostrava sinais evidentes de reepitelização. Ao final da sexta semana, verificou-se a cicatrização completa da lesão e a paciente assintomática. Foi dada alta após três meses de cicatrização da lesão.

Caso 3

Criança de oito anos, parda, sexo masculino, natural de Meruoca, acompanhada da mãe, compareceu à Unidade referindo duas lesões ulceradas, profundas e dolorosas, há 30 dias. A mãe relatava

que três membros da família, inclusive ela, estavam em tratamento para LTA. Também referiu que a criança estava inapetente e astênica. Negou, porém, a presença de febre ou linfadenopatia. Residia em casa de tijolos de estrutura ruim, dentro de zona florestal e apresentava condições socioeconômicas precárias. Segundo o exame físico, tinha bom estado geral, mucosas hipocoradas (++/4+), emagrecida, presença de duas lesões em membro superior esquerdo, úlcero-crostosas, com discreta drenagem de secreção seropurulenta, odor fétido e sinais de infecção secundária. Solicitou-se, então, considerando o fator clínico-epidemiológico bastante sugestivo, pesquisa direta de leishmanias, hemograma completo, função renal, hepática e ECG; com resultado positivo para formas de leishmanias. Os demais exames solicitados não tiveram alterações, exceto uma leve anemia, condição já esperada, conforme exame físico. Iniciou-se, portanto, um ciclo de 20 dias de Glucantime® na dose de 15mg/kg/peso/dia, endovenosa, com uma aplicação diária, e, simultaneamente, introduziu-se antibioticoterapia oral e tópica, devido à coexistência de infecção secundária. No final do ciclo, não se verificou grande resposta à terapêutica instituída, decidindo-se prolongar o tratamento por mais dez dias, sendo, na ocasião, solicitados novos exames, para monitoramento. Ao término de 30 dias, observou-se pouca resposta. A mãe foi orientada a voltar com a criança, após 15 dias, para reavaliação. No período programado, a criança retornou com as lesões evoluindo com pouca melhora. Optou-se por um novo ciclo de 20 dias, com a mesma posologia aplicada anteriormente. Ao término de 20 dias, observou-se apenas resposta parcial, quando, enfim, decidiu-se pelo uso de Fluconazol na dose 50mg/kg/peso/dia, uma tomada, durante seis semanas e programado retorno em

15 dias. Mais uma vez, percebeu-se reposta favorável, com o processo de reepitelização das lesões evoluindo progressivamente. No final de seis semanas, verificou-se cicatrização total das lesões.

IV. Discussão

É oportuno iniciar esta discussão mencionando que várias podem ser as causas de falhas terapêuticas quanto ao uso de Glucantime® na LTA. As variações da eficácia terapêutica dessa droga na LTA podem ser conseqüências de diferentes esquemas posológicos, podendo apresentar falha na forma de Leishmaniose Cutânea e, principalmente, na forma mucosa⁹.

Embora os estudos não possam ser absolutamente comparáveis, devido a diferentes esquemas posológicos utilizados, o insucesso terapêutico pode ocorrer com estes medicamentos na LTA¹⁰.

Sobre os três casos, aqui estudados, vale relatar algumas características: a semelhança na história epidemiológica, pois a residência desses pacientes era localizada próxima ou dentro da zona florestal; as condições socioeconômicas precárias – exceto a paciente do caso 2 –; a existência de extremo de idade – no caso 3, uma criança –, fato que poderia favorecer a falha terapêutica com o Glucantime® pela baixa imunidade comumente encontrada nesses hospedeiros¹¹.

No caso 2, a paciente apresentava três lesões em maléolo de membro inferior esquerdo, o que facilitaria surgimento de infecções bacterianas secundárias. As lesões localizadas abaixo dos joelhos são as mais freqüentemente infectadas, porém sem nenhuma influência no processo de cura da LTA¹².

Observou-se, contudo, em inúmeras vezes, a inegável resposta positiva à terapêutica instituída,

fosse com Glucantime, fosse com Fluconazol, após se debelar o processo infeccioso bacteriano com antibioticoterapia oral e/ou tópica, diferentemente daquilo que supõe Merchan-Hamann¹².

Considerando as semelhanças e diferenças dos casos relatados e as possíveis falhas terapêuticas, porventura existentes na condução da LTA, verificou-se, neste estudo, que o Fluconazol agiu de forma muito positiva, quando usado posteriormente ao Glucantime® ou isoladamente, constituindo-se em uma valiosa alternativa de tratamento nos casos escolhidos para tal terapêutica, porque apresentavam alguma contra-indicação e/ou efeitos adversos ao uso do Antimoniato pentavalente - Glucantime® ou porque respondiam parcialmente ou eram resistentes a essa droga.

Observou-se, ainda, uma eficácia de 100%, nos três casos tratados com essa droga, percentual esse superior ao encontrado por Alrajhi, em seu estudo preliminar¹³, o qual indicou uma eficácia de 79% no tratamento de Leishmaniose causada por *L. major*, quando comparado ao placebo (34%).

V. Considerações Finais

Verificou-se uma excelente resposta, ao se prescrever Fluconazol, de forma isolada, em paciente com cardiopatia, cujo uso de Glucantime® é contra-indicado. Percebeu-se, também, a efetividade do Fluconazol, após uso do Antimoniato, em pacientes com resposta parcial ou provavelmente resistentes a essa droga.

Em vista disso, sugere-se, que o Fluconazol constitui em uma valiosa alternativa de terapêutica, podendo ser usado isoladamente ou como coadjuvante no tratamento de pacientes portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana – LTA –, os

quais apresentem alguma contra-indicação para o uso do Antimoniato pentavalente, na existência de resposta parcial ou de resistência a essa droga.

Apesar disso, sabe-se da necessidade da realização de estudos clínicos mais aprofundados, com grupo-controle para confirmação dessa hipótese.

Ressalta-se, ainda, a necessidade de se investir na descoberta de novas drogas que facilitem o tratamento da LTA, devido às dificuldades que se enfrenta na terapêutica, ora existente, conforme fatores já mencionados. Porém, qualquer esforço na busca de tratamento ideal não terá muito valor se não houver um sistema de saúde eficiente e eficaz no diagnóstico e na condução clínica dos casos de LTA, capaz de promover um controle epidemiológico rigoroso que atue na cadeia de transmissão, bem como estimulando medidas educativas e, quiçá, a descoberta de uma vacina eficaz.

VI. Referências

1. Genaro O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Neves Davi P et al. Parasitologia Humana. 9 ed. São Paulo: Atheneu; 1998. 41p.
2. Paraguassu-Chaves CA. Geografia Médica ou da Saúde (Espaço e doença na Amazônia Ocidental). Rondônia: Edufro; 2001.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [http://www.portal.saúde.gov.br]. Acesso em: 05.09.2006.
4. Ceará. Secretaria de Saúde do Estado. Indicadores e Dados Básicos para a Saúde no Ceará. Fortaleza (CE): SSE; 2005. p 104.
5. Brasil. 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): Ministério da Saúde; 2004.
6. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: [http://www.ibge.gov/censo] Acesso em: 20.06.2006.
7. Brasil. Ministério da saúde. Fundação Nacional de Saúde. In: Guia de Vigilância Epidemiológica. 2002. p. 501-524.
8. Guathier JHM et al. Pesquisa em enfermagem: novas metodologias aplicadas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
9. 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. p.456-465.
10. 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 causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1995.
11. 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. p.39-42.
12. Merchan-Hamann E. Ensaio terapêutico com quatro esquemas de antimonial no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. [Dissertação], Universidade de Brasília. Brasília (DF), 1989.
13. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazol for the treatment of

cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*.

N Engl J Med. 2002. p.891-895.

Endereço eletrônico:

vicentemonte@yahoo.com.br