

## **Título**

- Tratamento da leishmaniose tegumentar americana em serviço de referência do estado do Acre.

*Treatment of American tegumentary leishmaniosis in a referral center in Acre.*

## **Autores**

Athena Agatha Albuquerque Freitas. Freitas, AAA. Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. Rua Santa Lúcia, 342 Bairro Jardim de Alah. Rio Branco, Acre. E-mail: [athenafreitas@hotmail.com](mailto:athenafreitas@hotmail.com) Telefone: (69) 98146-8256 Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8832801315221169>

Victor Cavalcante Muricy. Médico residente em Oftalmologia no Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil. SQSW 303 Bloco J apt. 522. Setor Sudoeste. CEP: 70.673-310. E-mail: [victormuricy@hotmail.com](mailto:victormuricy@hotmail.com)

Mariana Ramos Barbosa. Graduanda em Medicina pela Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. Av. Nordeste, 178, apto 03 - conjunto Tucumã, Rio Branco/AC. E-mail: [marii.ramosb@hotmail.com](mailto:marii.ramosb@hotmail.com) Telefone: (21) 97993-3443

Luiz Fernando Melo Lima. Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil. Rua Negrinho de Freitas n 693 - bairro JD Bela Vista. João Pinheiro – MG. Tel.: (38) 3561-1310

Mônica da Silva Nunes. Silva-Nunes, M. Professora associada da UFAC. Doutora em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro pela Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. E-mail: [msnunes1@yahoo.com.br](mailto:msnunes1@yahoo.com.br)

## **Resumo**

A Leishmaniose Tegumentar Americana é registrada com frequência na Amazônia. Manifesta-se após picada do flebotomíneo e se apresenta na forma cutânea, mucosa ou mucocutânea. A primeira opção de tratamento é o antimonialo de meglumina, apesar de diversas contraindicações. O estudo destina-se a avaliar os casos de LTA atendidos na Fundhacre, de acordo com suas características clínico-epidemiológicas e dados do tratamento. É um estudo de coorte retrospectivo entre jan./2005 e jul./2014, que aponta a prevalência da doença na forma cutânea e lesão do tipo única em indivíduos do sexo

masculino, jovens e adultos residentes em área urbana. Há associação da forma mucosa/mucocutânea com a profissão de risco e cardiotoxicidade ao uso do medicamento. O tratamento mais utilizado foi o antimoniato, o qual se observou a prescrição medicamentosa fora dos padrões do Ministério da Saúde. A LTA tem poucas opções terapêuticas e as mais eficazes são consideradas de risco, o que demanda o total controle no tratamento, que por imperícia pode surgir como uma endemia crescente.

### **Abstract**

*American Tegumentary Leishmaniasis is frequently registered in the Amazon. It manifests after a phlebotomine bite and presents in cutaneous, mucous or mucocutaneous form. The first treatment option is meglumine antimoniate, despite several contraindications. The study aims to evaluate the cases of ATL treated at Fundhacre, according to their clinical-epidemiological characteristics and treatment data. It is a retrospective cohort study between Jan./2005 and Jul./2014, which points out the prevalence of the disease in the cutaneous form and single-type lesion in male, young and adult individuals living in urban areas. There is an association of the mucous/mucocutaneous form with the profession of risk and cardiotoxicity to the use of the drug. The most used treatment was antimoniate, which the prescription of medication was observed outside the standards of the Ministério da Saúde. The ATL has few therapeutic options and the most effective are considered risky, which requires total control in the treatment, which by malpractice can arise as a growing endemic disease.*

### **Palavras chaves**

Leishmaniose tegumentar americana; epidemiologia; tratamento; n-metil glucamina;

### **INTRODUÇÃO**

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das seis mais importantes doenças infecciosas devido ao alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades [1]. É uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção pela sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, além do envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico. [2]

Atualmente, o Brasil tem sofrido uma alta expansão geográfica nos casos da LTA, afetando principalmente a Região Norte com o maior número de casos coletados com cerca de 40% e maiores coeficientes médios registrados [2][3], possuindo o Estado do Acre a taxa média de 183,3 casos por 100.000 habitantes [3][4], concentrados principalmente no município de Rio Branco.

A LTA é uma doença infecciosa não contagiosa de elevada prevalência em áreas tropicais e subtropicais do mundo causada por várias espécies do protozoário do gênero *Leishmania* transmitida pela picada do flebotomíneo. [3] A doença manifesta-se inicialmente na pele, onde as formas promastigotas foram inoculadas pela picada do mosquito. Dependendo da resposta imune do hospedeiro e da espécie infectante, a doença pode ficar limitada ao local da inoculação do parasita, ou atingir novos sítios na pele e nas mucosas do nariz, da orofaringe e da laringe. [5]

Classicamente, a doença manifesta-se sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), que podem apresentar diferentes manifestações clínicas. [2] Os pacientes que reagem à infecção com adequada resposta imune celular desenvolvem a leishmaniose localizada, restrita a um ou mais sítios primários de inoculação do parasita. Em uma parcela de indivíduos, com menor resposta imune celular, surgem lesões secundárias na pele e nas mucosas, caracterizando a forma mucocutânea (LMC). Sabe-se ainda, que o risco de desenvolver leishmaniose mucosa/mucocutânea é bem maior em indivíduos que permitiram a cura espontânea da doença na pele sem tratar. [5]

A droga de primeira escolha para todos os tipos de leishmanioses é o antimônio pentavalente (Sb+5). A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a dose de 10 à 20mg/Sb+5/Kg/dia, no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda para o tratamento da LC a dose de 15mg/Sb+5/Kg/dia/20 dias e para a LM 20mg/Sb+5/Kg/dia/30 dias. Se o tratamento não for suficiente repete-se o esquema somente uma vez por mais 30 dias, para a LC e 40 dias para a LM ou LMC [6]

Embora seja um fármaco efetivo no tratamento da LTA, o antimônio de n-metil glucamina requer administração cautelosa sob acompanhamento clínico e laboratorial, por ser cardiotoxico, hepatotóxico e nefrotóxico, devendo ser submetidos principalmente à avaliação cardiológica prévia. [7][8] Portanto, não se recomenda o uso em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hipersensibilidade aos componentes da medicação, e deve-se evitar o uso concomitante

de medicamentos que prolongam o tempo de condução no sistema elétrico cardíaco, mais precisamente o intervalo de condução QT. [2] O uso em mulheres grávidas deve ser evitado, visto que há indícios de teratogenicidade destes agentes. [9][10]

De acordo com o Ministério da Saúde [2], em todos os pacientes, deve ser feita a avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renais, pancreática e hepática. Tais exames deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou a suspensão do medicamento, bem como para indicar uma terapia alternativa [2].

Quando não há resposta após um ciclo de tratamento com antimonial ou não houver indicação para o seu uso, as drogas utilizadas como segunda escolha são: anfotericina B e pentamidinas. Outras drogas são consideradas alternativas, como paramomicina, alopurinol, cetoconazol, itraconazol, alopurinol + itraconazol. [11][12]

A Anfotericina B, antibiótico poliênico de reconhecida ação leishmanicida, é a droga de segunda escolha [8] e primeira escolha para gestantes [2], empregada quando não se obtém resposta ao tratamento com antimonial ou na impossibilidade de seu uso. Entretanto, trata-se de um medicamento com elevada toxicidade renal que requer internação para administração. Considerada mais eficaz que os antimoniais no tratamento das lesões mucosas, é apresentada em frascos de 50mg (Fungizona) para uso EV. A dose inicial de 0,5 mg/kg/dia deve ser aumentada gradativamente, conforme a tolerância do paciente, até 1 mg/kg/dia. A administração deve ser feita em dias alternados, respeitando-se o limite máximo de 50mg por aplicação, até a dose total de 1 a 1,5g para LC e de 2,5 a 3g para LM ou LCM [8][2]. Apesar de apresentar como vantagem o esquema de tratamento mais curto, o alto custo do medicamento é um fator limitante para o seu uso [13].

A Pentamidina é um medicamento utilizado quando não há resposta aos antimoniais pentavalentes, ou na impossibilidade de seu uso [14], e ainda assim, [15] demonstrou que a taxa de cura completa de pacientes tratados com antimonial de meglumina foi superior comparado aqueles tratados com pentamidina. Tem sido recomendada para tratamento de formas mais benignas de leishmaniose tegumentar e atualmente, é comercializada para uso humano apenas sob a forma liofilizada de isotionato de pentamidina, em frascos

contendo 300 mg do sal [16][17][18] que são aplicados na dose de 4 mg/kg de peso em dias alternados, em séries curtas de 3 a 5 aplicações. [5]

O presente estudo destina-se a avaliar os casos de LTA atendidos no Serviço de Atendimento especializado (SAE) da Fundação Hospitalar do Acre entre janeiro de 2005 a julho de 2014, de acordo com suas características clínicas, epidemiológicas, e dados sobre o tratamento.

## **METODOLOGIA**

O município de Rio Branco, capital do Estado do Acre, apresenta população estimada de 413.418 (2020), com Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,727 (2010) sendo 36,4% da população vivendo com até meio salário mínimo por pessoa e com a taxa de mortalidade infantil média de 11,46 para 1.000 nascidos vivos (IBGE, 2017). Está localizado no sudoeste da Amazônia Brasileira, na Amazônia Ocidental, Região Norte, pertencente à mesorregião do Vale do Acre e microrregião de Rio Branco. É constituído por 7 municípios. Dentre eles está Acrelândia, Bujari, Capixaba, Plácido de Castro, Porto Acre, Senador Guiomard e Rio Branco. A mesorregião de Rio Branco faz fronteira com o Estado do Amazonas e de Rondônia, e com a Bolívia (Figura 1).

**Figura 1** – Localização da Amazônia na América do Sul demonstrando a posição do Estado do Acre, a mesorregião e o município de Rio Branco (Elaborado e adaptado a partir da base cartográfica do IBGE 2019).

*Figure 1 - Location of the Amazon in South America showing the position of the State of Acre, the mesoregion and the municipality of Rio Branco (Elaborated and adapted from the cartographic base of IBGE 2019).*



Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo na qual é feita a descrição clínica-epidemiológica e a resposta ao tratamento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) em Rio Branco, AC. Para tanto, foram avaliados os casos de LTA atendidos no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) e da Enfermaria de Infectologia na Fundação Hospital Estadual do Acre (Fundhacre) no período de janeiro de 2005 até julho de 2014, com a amostra de 279 pacientes. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, profissão de risco (ex-seringueiros, agricultor, carpinteiro, engenheiro florestal e militar), região de naturalidade, local de residência (rural ou urbana), estado civil, forma clínica (cutânea, mucosa ou mucocutânea), tipo de lesão (única, múltipla ou disseminada), locais mais acometidos (cabeça e pescoço, oral, nasal, orofaringe, tronco, membros inferiores e membros superiores), tratamento de escolha (tipo de fármaco, dose diária e tempo de tratamento prescrito), adequação da dose diária (adequada ou inadequada; dose recomendada de 15 mg/kg/dia para formas cutâneas; 20 mg/kg/dia para formas cutâneas difusas e qualquer forma mucosa), adequação do tempo de tratamento (adequado ou inadequado; tempo recomendado de 20 dias para a forma cutânea e cutânea difusa e de 30 dias para a forma mucosa) de antimonial pentavalente prescrita segundo as doses recomendadas pelo Ministério da Saúde e informações clínicas mais detalhadas

sobre a anamnese, exame clínico, consultas realizadas, patologias prévias, método de diagnóstico, exames, evolução do caso e internação.

Os dados foram digitados e analisados no programa SPSS 20.0. Para a comparação de frequências, foram utilizados o teste do Qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. As variáveis numéricas foram comparadas utilizando-se o teste de Anova. Foram feitos ainda testes de associações sobre tipo de LTA com os resultados epidemiológicos, o tipo de lesão e tratamento escolhido, verificando também se o tratamento com antimoniato de meglumina com a respectiva dose diária e o tempo de tratamento prescrito encontravam-se adequados ou inadequados, levando em conta ainda o risco de toxicidade com o Antimoniato de meglumina (gestantes, maiores de 50 anos, nefropatas, cardiopatas, hepatopatas e hipersensibilidade ao medicamento), presença ou não de cardiopatias e alterações no eletrocardiograma.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (parecer n. 1.587.191, de 29/06/2016).

## **RESULTADOS**

Foram coletados dados do prontuário de 279 pacientes com LTA na Fundhacre, atendidos no período de janeiro de 2005 a julho de 2014.

A idade dos indivíduos estudados variou entre 2 e 84 anos (média:37,85 anos; mediana: 35,5 anos) com 75% até 53 anos. Desses, 193 (62,2%) são do sexo masculino e apenas 86 (30,8%) do sexo feminino, das quais estão presentes 3 gestantes (3,4%).

É representada em sua maior parte com a naturalidade proveniente da Região Norte (n=229; 82,9%), local de residência em ambiente urbano (n=215; 77,1%), estado civil solteiro (n=118;42,3%), sem apresentar profissão de risco (n=227; 81,4%), não havendo nesse estudo associação da LTA ao local de moradia e ocupação do paciente ( $p > 0,05$ ). (Tabela 1)

**Tabela 1** – Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes acometidos com leishmaniose tegumentar americana no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) da Fundação Hospitalar do Acre.

**Table 1** – Clinical-epidemiological profile of patients affected with American cutaneous leishmaniasis in the Serviço de Atendimento Especializado (SAE) of Fundação Hospitalar do Acre.

Variáveis individuais	N (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	193 (69,2%)
Feminino	86 (30,8%)
<b>Gestante</b>	
Sim	3 (3,4%)
Não	66 (76%)
Não consta	17 (8,8%)
<b>Naturalidade</b>	
Norte	229 (82,9%)
Nordeste	13 (4,7%)
Sudeste	7 (2,5%)
Centro-Oeste	8 (2,9%)
Sul	4 (1,4%)
Estrangeiro	1 (0,4%)
Não consta	17 (6,1%)
<b>Local de Residência</b>	
Rural	46 (16,5%)
Urbano	215 (77,1%)
Não consta	18 (6,4%)
<b>Estado Civil</b>	
Casado	73 (26,2%)
Solteiro	118 (42,3%)
Separado/divorciado/viúvo	7 (2,5%)
Não consta	81 (29%)
<b>Profissão de grupo de risco</b>	
Sim	52 (18,6%)
Não	227 (81,4%)
<b>Tipo de LTA</b>	
Cutânea	175 (62,5%)
Mucosa	86 (30,8%)
Mucocutânea	12 (4,3%)
Não consta	6 (2,2%)
<b>Tipo de Lesão</b>	
Única	235 (84,2%)
Múltipla	35 (12,5%)
Disseminada	7 (2,5%)
Não consta	2 (0,7%)
<b>Tratamento de escolha</b>	
Antimoniato	218 (78,1%)
Pentamidina	7 (2,5%)
Anfotericina B	4 (1,4%)
Outros	16 (5,7%)
Não tratou ou ignorado	34 (12,1%)
<b>Eletrcardiograma</b>	
Fez	119 (42,7%)
Não fez	15 (5,4%)
Não consta	145 (52%)
<b>Alterações do ECG</b>	
ECG normal	62 (52%)
Bloqueio na condução, arritmia, bradicardia, alterações na repolarização	25 (21%)
Outras alterações	5 (4,4%)
Não consta a alteração	27 (22,6%)



<b>Risco de Toxicidade com antimoniato</b>	108 (38,7%)
Sim	171 (61,3%)
Não	
<b>Internação</b>	16 (5,7%)
Sim	22 (7,9%)
Não	241 (86,4%)
Não consta	
<b>Motivo da internação</b>	3 (18,8%)
Reação medicamentosa	1 (6,2%)
Realizar tratamento	8 (50%)
Outro motivo	4 (25%)
Não consta	
<b>Finalizou tratamento?</b>	113 (40,5%)
Sim	29 (10,4%)
Não	137 (49,1%)
Não consta	

A forma clínica dos casos coletados é predominantemente do tipo cutânea (LM) com 175 (62,5%) dos pacientes acometidos, 86 (30,8%) na forma mucosa (LM) e 12 (4,3%) na forma mucocutânea. O tipo de lesão mais comum foi a forma única (n=235; 84,2%), com casos de lesão múltipla (n=35; 12,5%) e disseminada (n=7; 2,5%). Desses, o local mais acometido na forma cutânea foram os membros inferiores, e na forma mucosa foi a nasal. Não há informações sobre o tipo de LTA de 6 (2,2%) pacientes, e entre esses, 2 (0,7%) não foi possível saber o tipo de lesão. (Tabela 1)

Nesse estudo, o tipo de LTA foi proporcional e não teve relação com o gênero (p=0,235), local de residência (p=0,666), estado civil (p=0,899) e no tipo de lesão (p=0,340) apenas as lesões disseminadas tiveram maior proporção na LC (n=6; 85,7%). Todas as gestantes tiveram LTA do tipo cutânea (p=0,584) e 26 (51%) pacientes que estavam no grupo de profissão de risco obteve LTA do tipo mucosa/mucocutânea (p=0,009). (Tabela 2)

**Tabela 2** – Associação do perfil clínico-epidemiológico com o tipo de LTA.

*Table 2- Association of the clinical-epidemiological profile with the type of ATL.*

Variáveis	Tipo de LTA		Valor de p
	Cutânea	Mucosa ou Mucocutânea	
<b>Gênero</b>			
Masculino	118 (62,4%)	71 (37,6%)	0,235
Feminino	57 (67,9%)	27 (32,1%)	
<b>Total</b>	175 (64,1%)	98 (35,9%)	
<b>Gestante</b>			

Sim	3 (100%)	0	0,584
Não	42 (65,6%)	22 (34,4%)	
Ignorado	13 (72,2%)	5 (27,8%)	
<b>Total</b>	57 (64,1%)	27 (35,9%)	
<b>Local de Residência</b>			
Urbano	131 (62,7%)	78 (37,3%)	0,666
Rural	32 (69,6%)	14 (30,4%)	
Ignorado	12 (66,7%)	6 (33,3%)	
<b>Total</b>	175 (64,1%)	98 (35,9%)	
<b>Estado Civil</b>			
Casado/União estável	46 (65,7%)	24 (34,3%)	0,866
Solteiro	73 (61,9%)	45 (38,1%)	
Outros	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
<b>Total</b>	175 (64,1%)	98 (35,9%)	
<b>Profissão de risco</b>			
Sim	25 (49%)	26 (51%)	0,009
Não	151 (68%)	71 (32%)	
<b>Total</b>	176 (64,5%)	97 (35,5%)	
<b>Tipo de lesão</b>			
Única	147 (63,4%)	85 (36,6%)	0,340
Múltipla	22 (66,7%)	11 (33,3%)	
Disseminada	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Ignorada	0	1 (100%)	
<b>Total</b>	175 (64,1%)	98 (35,9%)	
<b>Tratamento</b>			
Antimoniato	147 (69,3%)	65 (30,7%)	0,004
Outras medicações	9 (60%)	6 (40%)	
Não tratado	3 (33,3%)	14 (66,7%)	
<b>Total</b>	163 (65,7%)	85 (34,3%)	

Com relação ao tratamento de primeira escolha, 245 (87,9%) pacientes possuíam a identificação da droga prescrita no prontuário. Prevaleceu o uso do Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®), escolhido como principal objeto de estudo, com o uso em 218 (78,1%) dos pacientes, seguido pela Pentamidina (n=8; 2,8%) e pela Anfotericina B (n=3; 1,1%). Também foram usadas outras medicações (n=16; 5,7%) como tratamento alternativo (antibióticos e antifúngicos), e 34 (12,1%) pacientes não foram tratados ou tiveram seu tratamento ignorado no prontuário. (Tabela 1) A maior parte dos pacientes, tanto do tipo de LTA cutânea (n=148; 90,8%) quanto do tipo mucosa/mucocutânea (n=65;80,2%) foram tratados com Antimoniato de meglumina (p=0,019). (Tabela 2) Das

três gestantes do estudo, uma foi tratada com anfotericina b, e para as outras duas resolveu-se esperar o parto para tratar com antimoniato.

Foi identificado ainda que 108 (38,7%) dos indivíduos apresentavam algum tipo de risco de toxicidade com o Antimoniato de meglumina. (Tabela 1) Também é possível observar que, dos pacientes que tinham informações sobre dose e/ou tempo, 16 (7,3%) dos pacientes tratados com Antimoniato de meglumina tiveram a dose inadequada ( $p=0,212$ ) e 21 (14,2%) o tempo de tratamento inadequado ( $p<0,001$ ) de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde. Não foi possível avaliar a adequação medicamentosa de outros medicamentos, já que havia informações insuficientes. (Tabela 3)

**Tabela 3** – Associação do fármaco prescrito para a terapêutica da LTA e a adequação da dose e tempo de tratamento de acordo com o protocolo recomendado pelo Ministério da Saúde.

*Table 3 - Association of the drug prescribed for the treatment of ATL and the adequacy of the dose and timing of treatment according to the protocol recommended by the Ministério da Saúde.*

	Dose adequada/inadequada			Valor de p
Variável	Adequada	Inadequada	Ignorada	
Antimoniato	66 (30,3%)	16 (7,3%)	136 (62,4%)	0,212
Outras medicações	5 (26,3%)	0	14 (73,7%)	
<b>Total</b>	71 (30%)	16 (63,3%)	150 (63,3%)	
	Tempo adequado/inadequado			
Variável	Adequada	Inadequada	Ignorada	
Antimoniato	125 (57,3%)	21 (14,2%)	62 (28,4%)	< 0,001
Outras medicações	4 (21,1%)	0	15 (78,9%)	
<b>Total</b>	129 (54,4%)	21 (13,1%)	77 (32,5%)	

Dos pacientes que realizaram eletrocardiograma (ECG), 62 (52%) mostrou-se dentro da normalidade, 25 (21%) com alterações (bloqueio na condução, arritmia, bradicardia, alterações na repolarização), 5 (4,4%) apresentou alguma outra alteração e 27 (22,6%) não foi possível saber o tipo de alteração no ECG. (Tabela 1)

Dos que tinham algum risco de toxicidade, 79 (84%) foram medicados com antimoniato de meglumina e 22 (88%) possuiu alterações com bloqueio na condução, arritmias, bradicardias e alterações na repolarização ( $p<0,0001$ ). (Tabela 4)

**Tabela 4** – Associação das alterações no Eletrocardiograma com o risco de toxicidade ao uso do antimoniato n-metil glucamina

*Table 4 - Association of electrocardiogram disorders with the risk of toxicity to the use of n-methyl glucamine antimoniate*

Variável	Risco de Toxicidade ao Antimoniato		Valor de p
	Sim	Não	
<b>Alteração no ECG</b>			
ECG normal	25 (40,3%)	37 (59,7%)	< 0,001
Bloqueio na condução, arritmias, bradicardias, alterações na repolarização	22 (88%)	3 (12%)	
Outras alterações	5 (100%)	0	
Sem informações de ECG	56 (29,9%)	131 (70,1%)	
<b>Total</b>	108 (38,7%)	171 (61,3%)	

Dezesseis (5,7%) pacientes foram internados, sendo que três (18,8%) sofreram reação medicamentosa com o antimoniato de meglumina e um (6,2%) realizou o tratamento em ambiente hospitalar. Oito (50%) foram internados por outros motivos não relacionados à medicação e quatro (25%) não é sabido o motivo da internação. (Tabela 1)

Apenas 113 (40,5%) dos pacientes finalizaram o tratamento e em 137 casos (49,1%) não foi possível saber se houve ou não finalização do tratamento, já que não há informações no prontuário sobre retorno e avaliação pós-tratamento. (Tabela 1)

## **DISCUSSÃO E CONCLUSÕES**

Assim como demonstra o Ministério da Saúde no manual da leishmaniose [19], o presente estudo indica a prevalência da doença em indivíduos do sexo masculino, jovens e adultos, em fase produtiva. Entretanto, ao contrário de vários estudos, o local de residência mais prevalente é a área urbana nessa pesquisa, e não houve associação com a profissão. Essa discordância pode ser explicada pelo fato de que a expansão urbana aproximou a população dos focos naturais da doença [5], o que é muito comum no Acre, principalmente no município de Rio Branco, que tem tido um crescimento exponencial de urbanização [20][21]. Pode ser explicado também pela falta de acessibilidade à rede de atenção à saúde pelos residentes da zona rural, já que o baixo número de casos no sexo feminino também indica a menor probabilidade do processo de urbanização [22].

A forma cutânea e a lesão do tipo única, assim como os locais mais afetados, tiveram predomínio nesse estudo e em outras localidades, como no Espírito Santo [23], Bahia [24] e Mato Grosso do Sul [25]. Os pacientes com profissão no grupo de risco apresentaram a forma mucosa/mucocutânea, demonstrando a procura tardia pelo tratamento [5], ainda que a maior parte desse grupo se localize em áreas rurais onde o acesso é mais difícil aos centros de saúde. A forma mucosa foi mais frequente do que em outros estudos [23-25] fora da Amazônia, mas vale ressaltar que se tratam de dados de sistema de referência, e geralmente a forma cutânea, por ser menos grave, e geralmente tratada em postos de saúde, não necessitando de encaminhamento para serviço especializado.

Embora grande parte desses pacientes tenham potencial risco de toxicidade ao antimoniato de meglumina, este foi o tratamento mais utilizado entre eles, reafirmando a importância do pré-tratamento na terapêutica e o acompanhamento clínico uma vez que o limiar entre eficácia e risco é muito próximo, evidenciando inclusive casos de óbito [26-29] com a inadequação medicamentosa.

A cardiotoxicidade manifestada pelo uso dos antimoniais também é referida em diversos estudos [30-34]. [30] constatou que 5 (33%) pacientes possuía algum distúrbio no ECG (especialmente alterações na condução, bradicardia e na repolarização) e [31] notou prolongamento do intervalo QT em 25 (19%) pacientes, além de 14 (10,6%) que apresentaram bradicardia com mudanças revertidas após a interrupção do tratamento, o que demonstra a relevância da avaliação cardiológica antes e durante o tratamento.

Estudos sobre o tratamento de leishmaniose em gestantes ainda são escassos e a conduta quanto a tratar ou não tratar durante esse período gera bastante discussões, já que a anfotericina B pode apresentar toxicidade em gestantes. [35][36]

[26][37] e [38] retratam a problemática no tratamento da LTA, tanto da ausência quanto no tratamento fora do protocolo do Ministério da Saúde. Esse fato é evidenciado também nesse estudo, em que uma parte considerável dos pacientes tiveram a prescrição dos medicamentos fora dos padrões recomendados nos manuais [2][9][19] quanto a dosagem ( $p=0,212$ ) e o tempo ( $p<0,001$ ) de tratamento. Outro fator que chama a atenção no estudo é a taxa de pacientes que não tem anotado em prontuário o desfecho do tratamento. Isso pode se dever a um viés de informação, já que se trata da análise de dados retrospectivos, ou ainda pode evidenciar tratamentos interrompidos ou falta de adesão do paciente ao tratamento.

Como se trata de uma doença negligenciada, a LTA possui poucas opções terapêuticas, ainda de alto custo, sendo que as mais eficazes são consideradas de risco, e demandam um acompanhamento mais próximo do serviço de saúde. Esses podem ser obstáculos ao tratamento e controle da LTA, principalmente em áreas remotas e endêmicas como a Amazônia.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

[1] WHO. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Vol. 91, 22 (pp. 285–296), 3 June 2016.

[2] BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 1ª Ed. Brasília, 2017.

[3] OLIART-GUZMÁN, H.; et al. Características epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana na Fronteira Amazônica: Estudo Retrospectivo em Assis Brasil, Acre. Rev. Patol. Trop. Vol. 42 (2): 187-200. Abr-jun 2013.

[4] BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2009.

[5] FALQUETO A.; SESSA PA. Leishmaniose tegumentar americana. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. 6ª ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p.1691-706.

[6] ALLIAGA, L.; COBO F.; MEDIIVILLA, J.D.; BRAVO, J.; OSUNA, A.; AMADOR, J.M.; et al. Localized mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Leishmania) infantum: clinical and microbiologic findings in 31 patients. Medicine, Baltimore. 82:147-158, 2003.

[7] SILVA, J. B. Antimoniato de meglumina: Relatório técnico. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 34(1):103-105, Brasília, jan-fev, 2001.

[8] CONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana: artigo de atualização. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 36(1):71-80, Belo Horizonte, jan-fev, 2003.

- [9] BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília: MS, 2003. 122p. :il.
- [10] SILVEIRA, B. P.; et al. Parto prematuro após uso de antimonial pentavalente: Relato de um caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.*, 36(4):523-525, 2003.
- [11] JACKSON, M.L. Modalidades clínicas, diagnóstico e abordagem terapêutica da leishmaniose no Brasil. Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz/ FIOCRUZ – Bahia, 2009.
- [12] BERMAN JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Inf Dis* 24:684-703, 1997.
- [13] OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.*, v. 118, n. 2, p. 87-96, 2011.
- [14] NEVES, L. O.; TALHARI, A. C.; GADELHA, E. P. N; SILVA, R. M.; et al, Estudo clínico randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. *Anais Brasileiro de Dermatologia* 2011; 86 (6): 1092-101. Manaus, 2011.
- [15] REVEIZ, L; et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PLoS One*, v. 8, n. 4, p. e61843, 2013.
- [16] WERBOVETZ K. Diamidines as antitrypanosomal, antileishmanial and antimalarial agents. *Curr Opin Inv Drugs*. 2006; 7:147-57.
- [17] COELHO AC, MESSIER N, OUELLETTE M, COTRIM PC. Role of the ABC transporter PRP1 (ABCC7) in pentamidine resistance in *Leishmania amastigotes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:3030-2.
- [18] BOURREAU E.; RONET C.; DARSISSAC E.; LISE M.C.; MARIE D.S.; CLITY E.; et al. In leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* infection, distinct intralesional interleukin-10 and Foxp3 mRNA expression are associated with unresponsiveness to treatment. *J Infect Dis*. 2009; 199:576-9.

- [19] BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose Tegumentar Americana, Distribuição de casos confirmados por Unidade Federada, Brasil 1980-2005.
- [20] MORAIS, M. J. O processo de urbanização no Estado do Acre, Brasil. Departamento de Geografia. Universidade Federal do Acre. 2012
- [21] MORAIS, M. J. Crescimento Urbano de Rio Branco – Acre, Brasil. Departamento de Geografia. Universidade Federal do Acre.
- [22] CHAGAS, A. C, et al. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) em uma vila de exploração de minérios – Pitinga, município de Presidente Figueiredo, Amazonas, Brasil. Revista Brasileira de Epidemiologia. São Paulo, 2006.
- [23] BARROS, G. C; et al. Foco de leishmaniose tegumentar americana nos municípios de Viana e Cariacica, Estado do Espírito Santo, Brasil. Revista de Saúde Pública. XVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Natal, RN. 1980.
- [24] BARRETO, Air C.; et al. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica do estado da Bahia, Brasil. 1. Leishmaniose humana. Boletim de La Oficina Sanitaria Panamericana. Mayo. Brasília, 1981.
- [25] LAINSON R.; SHAW JJ. New World Leishmaniasis – the neotropical Leishmania species. In: Cox FEG, Kreier JP, Wakelin D (org.). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. London: Arnold. p. 313-349.2005.
- [26] LIMA, M. V. N.; OLIVEIRA, R. Z.; et al. Leishmaniose cutânea com desfecho fatal durante tratamento com antimonial pentavalente. An. Bras. Dermatol. vol.82 no.3 Rio de Janeiro May/June 2007.
- [27] KOPKE, L. F.F.; CAFÉ, M. E. M.; et al. Death after the use of pentavalent antimonial in American cutaneous leishmaniasis. An. bras. dermatol ; 68(5): 259-60, 261, set.-out. 1993.
- [28] OLIVEIRA, M. C.; AMORIM, R. F. B.; et al. Óbito em caso de leishmaniose cutaneomucosa após o uso de antimonial pentavalente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(3):258-260, mai-jun, 2005.



- [29] SAMPAIO, R.N.R.; et al. Morte súbita causada por glucantime. *An. bras. dermatol* ; 63(1): 35-7, jan.-fev. 1988.
- [30] FREITAS, P.F.S.; et al. avaliação do eletrocardiograma de pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com antimonial pentavalente (glucantime®). *Rev. Patol. Trop.* Vol. 43 (4): 405-411. Out-dez. 2014.
- [31] SADEGHIAN, G.; et al. Electrocardiographic Changes in Patients with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Glucantime. *Ann Acad Med Singapore*; 37:916-8, 2008.
- [32] CHULAY, J.D.; SPENCER, H.G.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med* 1985;34:702-9. 1985.
- [33] RIBEIRO, A.L.P., DRUMMOND, J.B.; VOLPINI, A.C.; ANDRADE, A.C.; PASSOS, V.M.A. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:297-301. 1999.
- [34] BERHE, N.; ABRAHAM, Y.; HAILU, A.; ALI, A.; MENGISTU, G.; TSIGE, K.; et al. Electrocardiographic findings in Ethiopians on pentavalent antimony therapy for visceral leishmaniasis. *East Afr Med J* 2001;78:608-10. 2001.
- [35] MATTOS, M.S. Calazar. In: Schechter M, Marangoni DV, eds. *Doenças Infecciosas: Conduta Diagnóstica e Terapêutica*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998
- [36] FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; DUARTE, G.; EL-BEITUNE, P.; QUINTANA, S.M.; MAIA, T.L. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in pregnancy. *Infect Dis. Obstet. Gynecol.* 2004; 12:31-40.
- [37] TEODORO, U.; SNINOZA, R. P.; et al. Da necessidade de se adotar e divulgar esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose tegumentar no paraná. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 33 (3): 199-204, maio-julho,1991.
- [38] PELISSARI, D.M.; et al. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde* v.20 n.1 Brasília mar. 2011.

