

AVALIAÇÃO DO ESQUEMA TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM PACIENTES DE RIO PRETA DA EVA, AM-BRASIL

Tatiana Freitas FIGUEIREDO¹
Maricleide de Farias NAIFF²
Thaís Tibery ESPIR³
Liliane Coelho da ROCHA³
Antonio Jose Barros da SILVA³
Antonia Maria Ramos FRANCO⁴

¹Bolsista, PIBIC/CNPq; ²Orientadora, CSAS/INPA; ³Colaboradoras CSAS/INPA;
³Colaborador, Unidade Básica de Saúde Manoel Rumão/Rio Preto da Eva- Amazonas;
⁴Co-orientadora, CSAS/INPA.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é caracterizada como doença primariamente zoonótica, na qual o homem pode ser envolvido secundariamente e de modo acidental (Barcarol *et al.* 2011). Trata-se de uma doença de transmissão vetorial, causada por diversos protozoários do gênero *Leishmania*, e que representa um desafio no sentido da evolução da cadeia de transmissão dessa protozoonose em razão da interação entre as múltiplas espécies de *Leishmania* que atuam como agentes etiológicos da doença e o homem infectado (Silveira *et al.* 2008), ocasionando assim, as diversas formas clínicas desenvolvidas pelo paciente.

É apontada como um problema de Saúde Pública Mundial, sendo notificados cerca de 1 a 1,5 milhões de casos novos/ano no mundo inteiro (Coelho 2010). No Brasil, é autóctone em todas as Unidades Federativas do país (Brasil 2013), e a região Norte vem contribuindo significativamente com o número de casos (Ferreira *et al.* 2012). Segundo informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação do ano de 2011, o pequeno circuito entre Manaus, Rio Preto da Eva e Presidente Figueiredo somaram mais de 52% do número de casos novos, e o município de Rio Preto da Eva ficou em segundo lugar nesse *ranking* (Brasil/SVS/Sinan Net 2011).

No que diz respeito ao tratamento, o arsenal terapêutico disponível para LTA é bastante precário (Gil *et al.* 2007). No Brasil, o Ministério da Saúde fornece gratuitamente o antimoníaco N-metilglucamina (Glucantime[®]) na rede pública de saúde, adotando o esquema terapêutico preconizado pela Organização Mundial da Saúde (Brasil 2006). Esta é a principal droga usada para tratamento contra *Leishmania* a mais de 50 anos, permanecendo como fármaco de primeira escolha no combate da doença. Embora venha sendo utilizado durante décadas, ainda não se conhece corretamente o mecanismo de ação desta droga (Ouellette 2001). O que se sabe é que são fármacos leishmanicidas que interferem na bioenergética das formas amastigotas do parasito (Brasil 2007), o qual, se administrado de forma contínua e posologicamente adequada, é eficaz no tratamento. Por sua vez, baixas dosagens e tratamentos descontínuos levam a falhas na terapia e ao aparecimento de formas resistentes (Rath *et al.* 2003).

Embora a correta administração do fármaco tenha fundamental importância para a cura da doença, estudos sugerem que a falha terapêutica pode estar relacionada a fatores mediados pelo parasito (Molinet 2013), abrindo dessa forma, precedentes para uma abordagem diferenciada do tratamento padrão, colocando em evidência a interação entre a patogenicidade das várias espécies e a possível resistência apresentada frente ao tratamento padrão (Guerra *et al.* 2006). Dessa forma, a necessidade de se compreender melhor os mecanismos da interação das espécies de *Leishmania* envolvidas na patogenia frente à farmacoterapia nos trouxe ao presente trabalho que visou analisar a resposta das espécies de *Leishmania* circulantes em Rio Preto da Eva – AM, frente ao tratamento padrão preconizado pelo Ministério da saúde, através da análise estatística dos prontuários de 384 pacientes atendidos na rede pública de saúde naquele município no período de 2010 a 2013.

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada

Pacientes provenientes da Unidade Básica de Saúde (UBS) Manoel Rumão, localizada no Km 135 da rodovia AM-10 e do Hospital Thomé de Medeiros Raposo localizado no município de Rio Preto da Eva- Amazonas, atendidos.

Material

Foram utilizadas as fichas de notificação e anamnese dos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde (UBS) Manoel Rumão. Variáveis como idade, sexo, raça, zona de moradia, ocupação, início e término do tratamento, histórico de infecções, peso do paciente e espécie do parasito foram associadas a variável número de ciclos.

Análise estatística

Os dados contidos nos formulários foram transcritos para o software Epi-Info, versão 7.1.3, 2013, e analisados estatística e descritivamente. A comparação entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância ANOVA seguido pelo teste de *Kruskal-Wallis*, *Mann Whitney* e Regressão Linear. O intervalo de confiança foi de 95% e a significância estatística foi definida em $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo foi desenvolvido de acordo com os requisitos do Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196/96, sendo aprovado pelo comitê de ética em pesquisas envolvendo seres humanos do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA) sob o número 006/2010.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos anos de 2010, 2011 e 2013 foram avaliados 384 formulários de pacientes que apresentavam lesões sugestivas e com o diagnóstico comprovado como sendo de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Os dados de 2012 não fizeram parte deste estudo, pois as fichas se encontravam na Secretaria Municipal de Saúde de Rio Preto da Eva para digitação e não puderam ser liberadas.

Das fichas de notificação analisadas, 381 (99,21%), foram confirmados por meio de exame clínico e laboratorial, e três (0,79%) foram negativos. Foram notificados 369 (96,84%) casos novos com primo infecção, sete (1,84%) casos de infecção secundária e cinco (1,32%) formulários não havia preenchimento quanto a natureza da infecção. Não foram observados casos de terceira infecção.

Dos casos estudados, 254 (66,84%) eram do sexo masculino e 126 (33,16%) do sexo feminino. Declararam-se pardos 274 (72,11%) pacientes, brancos 78 (20,53%), negros 19 (5,00%), dois (0,53%) indígenas e oito (1,84%) não registraram sua origem.

O Maior número de casos foi observado em 296 (77,88%) indivíduos que apresentaram idade entre 18 a 39 anos, 359 indivíduos (94,47%) residiam em área rural, demonstrando assim maior predominância de população masculina, jovem e residente na zona rural (Guerra *et al.* 2006; Viana *et al.* 2012).

Quanto à ocupação, 212 (55,60%) pacientes declararam desenvolver atividade laboral relacionada ao campo, como agricultor, caseiro, piscicultor, vaqueiro, extrativista e caçador. Eram domésticas, 23 pacientes (6%), estudantes 121 (31,75%), e realizavam outras atividades como agente de endemias, microscopista, motoboy, guarda municipal, pastor, prestanista, vendedor, professor e pedreiro num total de 25 pacientes (6,56%). Sugerindo maior transmissão extradomiciliar entre os homens, enquanto a ocorrência entre mulheres e estudantes sugere transmissão intra e/ou peridomiciliar, em função da zona de moradia desses pacientes (Guerra *et al.* 2006; Viana *et al.* 2012). Em relação à cor da pele, a doença pode acometer pessoas de todas as raças (Sampaio *et al.* 2009), mais suscetível a exposição a infecção.

Na população estudada, observou-se predominância de lesões em membros inferiores 170 (45,45%), seguida dos membros superiores 163 (43,58%). Um pequeno número de 14 (3,74%) pacientes apresentou lesões na face, e em sete (7,23%) formulários não foi notificada a localização da lesão. Nogueira e Sampaio (2001) e Naiff Júnior *et al.* (2009), também verificaram predomínio das lesões nos membros inferiores, seguidos dos membros superiores e da face.

Dos 20 pacientes examinados, 15, ou seja, 75% receberam o diagnóstico positivo para a espécie *Leishmania (Viannia) guyanensis*, seguidos de três pacientes (15%), para a espécie *L. (Leishmania) amazonensis*, um paciente (5%) para a espécie *L. (V.) braziliensis*, e um paciente (5%) para a espécie *L. (V.) naiffi*. Os resultados da eletroforese de isoenzimas confirmam estudos anteriores realizados por Figueira *et al.* (2008), que demonstram maior circulação de *L. (V.) guyanensis* na área estudada (Tabela 1).

Tabela 1. Espécies da *Leishmania* isoladas de pacientes que obtiveram diagnóstico parasitológico e identificação por eletroforese de isoenzimas, atendidos na UBS Manoel Rumão, e no Hospital Thomé de Medeiros Raposo, em Rio Preto da Eva, AM, 2010-2013.

Espécies parasitárias	Número de pacientes
<i>Leishmania (V.) guyanensis</i>	15
<i>Leishmania (L.) amazonensis</i>	3
<i>Leishmania(V.) braziliensis</i>	1
<i>Leishmania (V.) naiffi</i>	1

Não foi observada significância estatística quanto a associação da variável quantidade de séries de antimônio realizadas (n=61) com: número de lesões, sexo, histórico de infecções e espécies parasitárias, conforme descrito também por da Silva-Nunes *et al.* (2008).

Houve associação entre: idade e quantidade de séries de antimônio realizadas (n=67), essas características são semelhantes ao que foram descritas por Guzmán *et al.* (2013) [Tabela 2].

Tabela 2. Demonstração do p valor entre variáveis (variável Número de Séries de antimônio e outras variáveis).

Séries de antimônio X Idade	pvalor=0,039
Séries de antimônio X espécies do parasito	p valor=0,496
Séries de antimônio X Sexo	p valor=0,073
Séries de antimônio X Número de lesões	p valor=0,989

Quanto à comparação dos dados do tempo de cura do paciente frente às espécies parasitárias acometida, foi observada uma variação de 50 até 240 dias para cura clínica no tratamento para a espécie *L. (V.) guyanensis*, sugerindo assim, uma possível resistência desta espécie de parasito ao tratamento padrão preconizado pelo Ministério da Saúde, Glucantime, corroborando dados da Literatura (Sampaio e Marsden 1997; Lima *et al.* 2007).

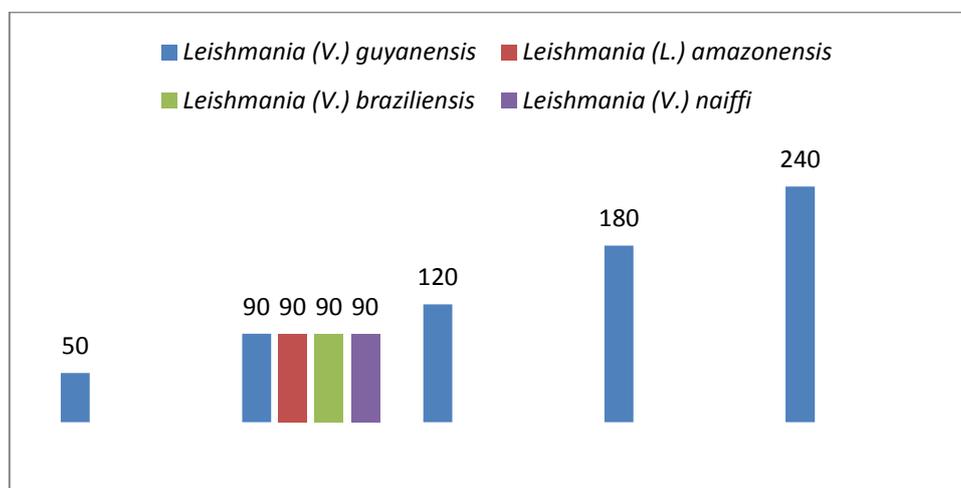


Figura 1. Relação de tempo de cura dos pacientes e espécies de *Leishmania*.

CONCLUSÃO

A LTA no Município de Rio Preto da Eva apresenta-se como um problema de saúde pública, acometendo pessoas de todas as raças e idades. Em função do desenvolvimento de atividades laborais no campo e agricultura, maior incidência é observada em homens com idade produtiva, que se infectam ao invadir o habitat natural dos vetores. A complexa cadeia de transmissão composta pelos vários agentes e vetores, reflete diretamente na patologia desenvolvida pelo homem infectado, e o fato de não se saber exatamente a espécie de parasito infectando aquele

hospedeiro, resulta em uma terapêutica inespecífica, que causa sérios efeitos adversos ao paciente, além de extremo desconforto no momento da administração.

O presente estudo corrobora com os dados de Figueira (2008), registrando uma prevalência de 75% dos casos de identificação do parasito pela Técnica de eletroforese de isoenzimas, para a espécie *L. (V.) guyanensis*. Não obstante, quando dados do tempo de cura das espécies frente à espécies parasitárias foram comparados, foi observado a variação do número de dias de tratamento para esta espécie, sugerindo assim, uma possível resistência desse parasito a droga convencionada, Glucantime®, recomendada pelo Ministério da Saúde e disponível nos serviços públicos de saúde.

Dessa forma, é de suma importância que se realizem novos estudos que visem à identificação das espécies parasitárias para investigar mais detalhadamente a ação do esquema terapêutico preconizado pelo Ministério da Saúde frente à espécie do parasito, e elucidar o comportamento da terapêutica utilizada frente às diferentes espécies de *Leishmania*, no intuito de evitar a resistência das espécies prevalentes frente ao tratamento disponibilizado, ou ainda desenvolver terapias menos agressivas ao paciente, resultantes do prévio conhecimento da espécie do parasito. Vale ressaltar ainda que o desenvolvimento de políticas públicas para a conscientização da população a respeito da doença e seu ciclo de transmissão, bem como, medidas de prevenção da doença e a redução do número de casos fazem-se necessários para o controle do número de casos da LTA na região.

REFERÊNCIAS

- Barcarol, L.N.; Malheiros, M.; Rodrigues, M.; Coser, J. 2011. Aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma revisão da literatura. (<http://www.unicruz.edu.br/seminario/artigos/saude/>).
- Brasil. Ministério da Saúde. 2006. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial*. Ministério da Saúde, Brasília. 136p.
- Brasil. Ministério da Saúde. 2007. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, 2ª edição*. Ministério da Saúde, Brasília. 182 p.
- Brasil. Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net, 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. 2013. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância da Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. atual., 3. reimpr. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde. 180 p. : il.*
- Coelho, L.A.G.R.C. 2010. Caracterização De *Leishmania* Spp. em Amostras Isoladas de Pacientes Portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana em Área Endêmica Da Região Norte, Brasil. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz. Recife: 108 fls.
- Ferreira, C.C.; Marochio, G.G.; Partata, A.K. 2012. Estudo Sobre A Leishmaniose Tegumentar Americana Com Enfoque Na Farmacoterapia. *Revista Científica do ITPAC*, 5(4): Pub.1, Outubro.
- Figueira, L. de P.; Zanotti, M.; Pinheiro, F.G.; Franco, A.M.R. 2008. Caracterização isoenzimática de isolados humanos de *Leishmania* sp (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) dos municípios de Rio Preto da Eva e Manaus, Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 41(5), ano 5.
- Guerra, J.A.O.; Ribeiro, J.A.S.; Coelho, L.I.A.R.C.; Barbosa, M.G.V.; Paes, G.P. 2006. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(11): 2319-27.
- Gil, E.S.; Cunha, L.C.; Paula, J.R.; Bezerra, J.C.B.; Aguiar, F.A. 2007. Leishmaníase: Arsenal Terapêutico e Alvos Moleculares. *Vita et Sanitas*, 1(1).
- Guzmán, H.O.; Martins, A.C.; Mantovani, S.A.S.; Braña, A.M.; Delfino, B.M.; Pereira, T.M.; Santos, A.P.; Júnior, J.A.F.; Branco, F.L.C.C.; Campos, R.G.; Oliveira, C.S.M.; Miniz, P.T.; Nunes, M.S. 2013. Características Epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana na Fronteira Amazonica: Estudo Retrospectivo em Assis Brasil, Acre. *Revista de Patologia Tropical*, 42(2): 187-200.
- Lima, E.B.; Porto, C.; da Motta, J.O.C.; Sampaio, R.N.R.; Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. 2007. *An. Bras. Dermatol*, 82(2).
- Molinet, F.J.L. 2013. *Desenvolvimento de uma regra de prognóstico para pacientes com Leishmaniose Cutânea Localizada tratada com antimoniato de meglumina*. Tese de Doutorado, Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina / Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, Brasil. 119p.
- Naiff Júnior, R.D.; Pinheiro, F.G.; Naiff, M.F.; Souza, I.S.; Castro, L.M.; Menezes, M.P.; Franco, A.M.R. 2009. Estudo de uma série de casos de leishmaniose tegumentar americana no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil. *Revista de Patologia Tropical*, 38(2): 103-114.
- Nogueira, L.S.C.; Sampaio, R.N.R. 2001. Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 76: 51-62.

- Ouellete, M. 2001 Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. *Trop Med Int Health*, 6: 874-82.
- Rath, S.; Trivelin, L.A.; Imbrunito, T.R.; Tomazela, D.M.; Jesus, M.N.; Marzal, P.C.; Andrade, J.H.F.; Tempone, A.G. 2003. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quimica Nova*, 26: 550-553.
- Sampaio, R.N.R. E Marsden, P.D. 1997. Tratamento da forma Mucosa de Leishmaniose sem resposta ao Glucantime, com Anfotericina B Liposomal. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30(2).
- Silva-Nunes, M.; Cavasini, C.E.; Silva, N. S.; Galati, E.A.B. 2008. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar e descrição das populações de flebotomíneos no município de Acrelândia, Acre, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 11(2): 241-251.
- Silveira, F.T.; Muller, S.R.; Souza, A.A.A. de; Lainson R.; Gomes, C.M.C.; Laurenti D.; Corbett, C.E.P. 2008. Revisão sobre patogenia da Leishmaniose Tegumentar Americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. *Revista Paraense de Medicina*, 22(1).
- Viana, A.G.; Souza, F.V.; Paula, A.M.B.; Silveira, M.F.; Botelho, A.C.C. 2012. Aspectos clinico-epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Montes Claros, Minas Gerais. *Revista Medica de Minas Gerais*, 22(1).