



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL  
MESTRADO EM PATOLOGIA**

**JUDITE MARIA DA SILVA COSTA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO FLUCONAZOL  
NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA: ESTUDO PRELIMINAR.**

**FORTALEZA  
2014**

**JUDITE MARIA DA SILVA COSTA DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO FLUCONAZOL NO  
TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA  
ESTUDO PRELIMINAR.**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu

**Linha de pesquisa:** Doenças Infectoparasitárias

FORTALEZA  
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- O47a Oliveira, Judite Maria da Silva Costa de.  
Avaliação do efeito terapêutico do fluconazol no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo preliminar. / Judite Maria da Silva Costa de Oliveira. – 2014.  
62 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Fortaleza, 2014.  
Orientação: Profa. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu.
1. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). 2. Fluconazol. I. Título.

CDD 571.9

---

JUDITE MARIA DA SILVA COSTA DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO DO FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: ESTUDO PRELIMINAR.

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Patologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Patologia.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu

**Linha de pesquisa:** Doenças Infectoparasitárias

Aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Margarida Maria de Lima Pompeu (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof. Dr. Heitor de Sá Gonçalves  
Centro de Saúde Dona Libânia

---

Prof. Dr. Jorge Luís Nobre Rodrigues  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Aos pacientes, que se entregam aos nossos cuidados médicos todos os dias, sempre na certeza, mesmo que inconsciente, de que fazemos do estudo e da busca de aprimoramento científico uma rotina diária em nossas vidas.

## AGRADECIMENTOS

Acima de tudo agradeço a Deus, que em sua infinita bondade me permitiu concluir esse caminho de aprimoramento científico e pessoal e chegar até esse ponto com a certeza do dever cumprido.

Aos funcionários do SAME do Hospital São José e da Secretaria da Pós-Graduação da UFC pela celeridade na resolução de qualquer problema que pudesse obstaculizar a conclusão desse trabalho.

Ao Dr. Anastácio Queiroz, por ter sido o responsável pela ideia original desse trabalho, sem o sua visão científica e dedicação à medicina esse trabalho não teria sido possível.

A cada um dos professores do mestrado de Patologia da UFC, que compartilharam conhecimentos adquiridos ao longo de anos de dedicação ao estudo e à pesquisa e em especial à minha orientadora, Dra. Margarida por sempre acreditar no meu potencial e por ser antes de tudo uma amiga.

À querida amiga Mércia Sindeaux Frutuoso, pela pessoa que é, ao mesmo tempo prática, realista e companheira sempre. A sua ajuda foi inestimável na análise dos dados e desenho do estudo.

Ao Dr. José Wellington Oliveira Lima, pela análise estatística, propiciando corroborar nossas hipóteses e dar robustez ao estudo.

Aos meus pais, Vera e Paulo (*in memoriam*), por acreditarem em mim e por não terem medido esforços para que eu conseguisse alcançar meus objetivos.

Aos meus filhos, Sophia, Heitor e Caio por compreenderem os momentos em que tive que privá-los da minha companhia, por longas horas, dias e meses investidos na elaboração desse trabalho.

Ao meu esposo, Geilson Gomes de Oliveira, que sempre esteve ao meu lado nessa jornada, que não me deixou desistir, que me deu apoio emocional, científico e inclusive logístico. A ele o meu mais sincero agradecimento pela paciência, pelo carinho e pelo amor incondicional. Essa conquista é nossa.

*Felicidade é quando o que se fala, o que se pensa e o que se faz estão em plena harmonia.”*

*Mahatma Gandhi*

## RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar é uma antropozoonose, conhecida no Continente Americano como Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), causada por várias espécies do gênero *Leishmania*, constituindo um grande problema de saúde pública mundial. No Brasil, a doença apresenta-se em expansão. Para o tratamento, a droga de escolha é um antimonial pentavalente que, além de exigir administração parenteral, apresenta toxicidade e efeitos colaterais graves e frequentes. O Fluconazol é uma droga de administração oral, com baixa toxicidade e custo mais acessível, além de prescindir de local e pessoal especializado para sua administração permitindo aumentar a adesão ao tratamento e diminuir o risco de desenvolvimento de cepas resistentes e da forma mucosa. O objetivo do estudo foi comparar o efeito terapêutico do tratamento com Fluconazol em relação à droga padrão (Estibogluconato de meglumina). Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com coleta de dados secundários de pacientes com LTA, provenientes do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza-Ce, no período de 2009 a 2013. Os pacientes foram agrupados em Grupo I (tratados com Fluconazol 8 mg/kg/dia, N=23) e Grupo II (tratados com Estibogluconato de meglumina 20 mg/kg/dia, N= 13) e a seguir foram analisados com relação às características demográficas, clínico-epidemiológicas e evolução clínica. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos com relação às características demográficas e clínico-epidemiológicas, mostrando tratar-se de uma amostra homogênea, exceto com relação a duração da doença ( $p=0,019$ ). No grupo I (tratados com Fluconazol 8mg/kg/dia) a média de duração da doença foi de 3 meses (min-max = 1-16 meses) e no grupo II (tratados com Estibogluconato de meglumina 20mg/kg/dia) a média foi de 1,5 meses (min-max = 0.5 - 3 meses) ( $p = 0.019$ ). Dos pacientes tratados com Fluconazol, 21 pacientes (91,30%) evoluíram para cura e no grupo Estibogluconato de meglumina 12 pacientes (92,3%). Observou-se falha terapêutica em 2 pacientes (8,69%) no grupo Fluconazol e em 1 paciente (7,7%) no grupo Estibogluconato de meglumina. Quanto ao tempo de cura das lesões, não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos. Nos pacientes submetidos ao tratamento com Fluconazol, o tempo médio de cura das lesões foi de 7,5 semanas e nos pacientes tratados com Estibogluconato de meglumina foi de 5 semanas ( $p=0,0713$ ). O Fluconazol oral na dose de 8mg/kg/dia apresentou boa resposta terapêutica no tratamento da LTA, semelhante à apresentada pelo grupo Estibogluconato de meglumina, não apresentou efeitos colaterais ou toxicidade renal ou hepática que exigissem a interrupção do tratamento e constitui uma boa opção para o tratamento de LTA por *L. braziliensis*.

**Palavras-Chave:** Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), Fluconazol



## ABSTRACT

The Leishmaniasis, a major public health problem worldwide consists of cutaneous, mucosal and visceral syndromes, caused by around 20 *Leishmania* species. In the American continent, cutaneous form is known as American Cutaneous Leishmaniasis (ACL). In Brazil, ACL has been detected in all federation's units. The classic treatment is based on pentavalent antimonial agent, only for parenteral administration, in which severe toxicity and side effects are frequently observed. Fluconazole is available for oral administration and is well tolerated. This is a lowest cost treatment, providing increased medication adherence and reducing the risk of resistant strains and mucosal form. The purpose of the study is to assess the therapeutic effect of fluconazole compared to the standard drug (Stibogluconate meglumine) regarding the healing time in both treatments. This is a descriptive, cross-sectional study based on data obtained retrospectively from ACL patients from Hospital São José de Doença Infecciosas (HSJ), Fortaleza-Ce, from 2009 to 2013. Patients were distributed as: group I (therapy with oral Fluconazole 8 mg/kg per day, N = 23) and group II (therapy with Stibogluconate meglumine, N = 13). They were evaluated with respect to epidemiological and clinical characteristics and outcome and the groups were homogeneous, except to the duration of the disease ( $p=0,019$ ). In the Group I (therapy with oral fluconazole) the mean duration of disease was 3.0 months (min-max = 1-16 months) and in the Group II (therapy with Stibogluconate meglumine) was 1.5 months (min-max = 0.5 - 3 months) ( $p = 0.019$ ). Among the patients treated with fluconazole, 21 patients (91.30%) were cured and in Stibogluconate meglumine group were 12 patients (92.3%). No response was observed in 2 Group I patients (8.69%) and in 1 Group II patient (7.7%). Referring to healing time, there was no statistically significant difference between groups. The mean healing time was 7.5 weeks in Group I (therapy with oral fluconazole) and 5 weeks in Group II (therapy with Stibogluconate meglumine) ( $p = 0.0713$ ). Group I (therapy with oral fluconazole) at a dose of 8mg /kg per day was the cure rate was similar to that presented by Stibogluconate meglumine group. Fluconazole was well tolerated and is a good choice for LTA due to *L. braziliensis*.

**Key-words:** American Cutaneous Leishmaniasis (ACL), Fluconazole.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de casos de LTA notificados por regiões do Brasil de 2001 a 2009 .....	16
Figura 2 - Distribuição dos Casos de LTA Notificados no Ceará 2009 a 2012 .....	17
Figura 3 - Formas clínicas da LTA. ....	23
Figura 4 - LTA – Úlcera apresentando bordas elevadas com fundo granuloso vermelho .....	24
Figura 5 - LTA – Forma mucosa grave com acometimento de mucosa nasal, palato e lábios e desfiguração da face .....	26
Figura 6 - LCD – Paciente com 4 anos de idade e 3 anos de evolução da doença. Apresenta lesão em placa exulcerada gigante no membro inferior esquerdo, bem como placas infiltradas na face e nos membros superiores .....	27
Figura 7 - LCD – O mesmo paciente da figura 4, agora com 17 anos de idade e 16 anos de evolução da doença. Apresenta placas infiltradas na face e lesões papulonodulares recobertas por crostas na base do nariz .....	27
Figura 8 - LTA - Forma cutânea disseminada – Polimorfismo lesional (lesões nódulo-infiltrativa, impetigoide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco .....	28
Figura 9 - Fluxograma do estudo .....	39
Figura 10 - Frequência de cura dos pacientes com LTA tratados com Fluconazol ou estibogluconato de meglumina de acordo com as semanas após o início do tratamento .....	47

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Distribuição com relação ao método diagnóstico parasitológico que mostrou-se positivo nos pacientes da amostra .....43
- Tabela 2 - Distribuição dos casos confirmados de LTA, segundo faixa etária e gênero, atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza-Ce, durante o período de 2009 a 2013 ..... 44
- Tabela 3 - Características demográficas dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina .....45
- Tabela 4 - Características clínicas das lesões dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina .....46
- Tabela 5 - Resposta terapêutica dos pacientes com leishmaniose cutânea, em relação ao tratamento com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina .....47
- Tabela 6 - Tempo de fechamento da lesão comparativamente entre os dois grupos Fluconazol e Estibogluconato de meglumina .....48

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	Adenosina Trifosfato
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ELISA	Ensaio Imuno-Enzimático
FDA	Food and Drug Administration
GMC-SF	Fator estimulador de crescimento de colônia de granulócitos-macrófagos
GTP	Guanosina Trifosfato
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IDRM	Intradermoreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN	Interferon
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LIT	Liver Infusion Triptose
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MS	Ministério da Saúde
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SINAN/CE	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISNEP	Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos
SVE/MS	Secretaria de Vigilância Epidemiológica Ministério da Saúde
SVS/MS	Secretaria de Vigilância em Saúde Ministério da Saúde

# SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	14
<b>1.1</b>	<b>As Leishmanioses</b>	14
<b>1.2</b>	<b>Histórico</b>	15
<b>1.3</b>	<b>Epidemiologia</b>	16
<b>2</b>	<b>LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA</b>	18
<b>2.1</b>	<b>O Parasita</b>	18
<b>2.2</b>	<b>O Vetor</b>	19
<b>2.3</b>	<b>Transmissão</b>	19
<b>2.4</b>	<b>Fisiopatogenia</b>	21
<b>2.5</b>	<b>Formas clínicas</b>	22
<b>2.5.1</b>	<i>Forma assintomática</i>	23
<b>2.5.2</b>	<i>Forma cutânea</i>	24
<b>2.5.3</b>	<i>Forma mucosa</i>	25
<b>2.5.4</b>	<i>Forma difusa</i>	26
<b>2.5.5</b>	<i>Forma disseminada</i>	27
<b>2.5.6</b>	<i>Forma linfonodal</i>	28
<b>2.6</b>	<b>Diagnósticos</b>	28
<b>2.7</b>	<b>Terapêutica</b>	30
<b>2.7.1</b>	<i>Histórico do tratamento para LTA</i>	30
<b>2.7.2</b>	<i>Tratamento de escolha para LTA: antimoniais pentavalentes</i>	31
<b>2.7.3</b>	<i>Tratamentos alternativos para LTA</i>	33
<b>2.7.3.1</b>	<i>Via parenteral</i>	33
<b>2.7.3.1.1</b>	Anfotericina B	33
<b>2.7.3.1.2</b>	Pentamidina	34
<b>2.7.4</b>	<i>Tratamentos tópicos</i>	34
<b>2.7.4.1</b>	<i>Via oral</i>	35
<b>2.7.4.1.1</b>	Fluconazol	35
<b>2.7.4.1.2</b>	Características farmacológicas	35
<b>2.8</b>	<b>Justificativa</b>	37
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	38
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	38

3.2	Objetivos específicos .....	38
4	<b>MATERIAL E MÉTODO</b> .....	39
4.1	Delineamento do estudo .....	39
4.2	População do estudo .....	39
4.3	Crítérios de inclusão e exclusão .....	40
4.3.1	<i>Crítérios de inclusão</i> .....	40
4.3.2	<i>Crítérios de exclusão</i> .....	40
4.3.3	<i>Definições usadas na classificação da resposta terapêutica</i> .....	40
4.3.3.1	Cura .....	40
4.3.3.2	Falha terapêutica .....	40
4.3.3.3	Recidiva .....	41
4.4	<b>Avaliação da toxicidade e efeitos colaterais</b> .....	41
4.4.1	<i>Avaliação da toxicidade hepática</i> .....	41
4.4.2	<i>Avaliação da toxicidade renal</i> .....	41
4.4.3	<i>Avaliação da toxicidade cardíaca</i> .....	41
4.4.4	<i>Efeitos colaterais</i> .....	41
4.5	Diagnóstico parasitológico .....	42
4.6	Considerações éticas .....	42
4.7	Análise estatística .....	42
5	<b>RESULTADOS</b> .....	43
5.1	Amostra .....	43
5.2	Método diagnóstico parasitológico .....	43
5.3	Distribuição dos casos confirmados de LTA segundo faixa etária e gênero .....	44
5.4	Características demográficas dos pacientes com leishmaniose cutânea, tratados com Fluconazol ou Glucantime .....	44
5.5	Características clínicas dos pacientes .....	45
5.6	Evolução dos pacientes .....	46
5.7	Tempo de cura de lesão .....	47
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	49
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	53
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	54

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 As Leishmanioses

As leishmanioses são antropozoonoses que constituem um grande problema de saúde pública, representando um complexo de doenças com amplo espectro e diversidade epidemiológica e se encontram entre as cinco doenças infectoparasitárias endêmicas de maior relevância mundial (GUERRA *et al.*, 2007).

As leishmanioses são causadas por várias espécies do gênero *Leishmania* (*L.*), sendo endêmica em 98 países e casos autóctones são detectados em todos os continentes, exceto na Antártida. O continente australiano também não apresentava casos autóctones até 2003, quando foram confirmados casos de leishmaniose cutânea em cangurus vermelhos na Austrália (ROSE *et al.*, 2004).

A leishmaniose tegumentar (LT) é amplamente distribuída, apresentando-se principalmente nas Américas, na bacia do Mediterrâneo e na Ásia ocidental. Os dez países de maior prevalência (Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Peru, Sudão e Síria) representam juntos, 70 a 75% da incidência global (WHO, 2014).

No Continente Americano, a LT conhecida como Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) já foi registrada na faixa que vai do extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina e apresenta características peculiares em relação a LT presente no Velho Mundo, no que concerne ao agente etiológico e ao comportamento clínico da doença (GONTIJO, 2003).

A LTA apresenta-se como uma endemia, com tendência de crescimento não só nas Américas, mas mundialmente. No Brasil, além do aumento de incidência observou-se uma expansão geográfica da doença, pois, no início da década de 1980, eram registrados casos em 19 unidades federadas e, em 2003, a doença foi notificada em todos os estados.

Apesar das ações de saúde para o tratamento e prevenção de LTA, a incidência da doença e, conseqüentemente, o desenvolvimento da forma mucosa (sua forma mais grave) e suas sequelas vem progressivamente aumentando, com prejuízo para o indivíduo acometido e para a sociedade como um todo (BERMAN *et al.* 2005).

## 1.2 Histórico

A LT é uma entidade clínica de existência muito antiga, com relatos na literatura de lesões de pele e mucosas muito características desde o séc. I d.C, sendo possível que ela acompanhe o homem durante toda a sua existência (BASANO, 2003; CAMARGO, 2004).

Em 1885, Cunningham observou, pela primeira vez, um parasita do gênero *Leishmania*, em casos de leishmaniose visceral, na Índia (BASANO; CAMARGO, 2004). Em 1895 na Itália, Breda descreveu a moléstia em italianos provenientes de São Paulo e mais tarde, James Holmer Wright, em 1903, descobriu o agente causal de modo definitivo, quase simultaneamente com a descoberta de Leishman e Donovan.

Em 1908, após uma epidemia de úlceras cutâneas na cidade de Bauru (SP), Lindemberg, Carini e Paranhos (1909) correlacionaram-nas ao chamado “botão do Oriente” (Leishmaniose do Velho Mundo), sendo estas ulcerações conhecidas posteriormente como “úlceras de Bauru”, “ferida brava” ou “nariz de tapir”. Mais tarde Carini (1911) e Splendore (1911-12) demonstraram leishmanias em lesões mucosas (BASANO; CAMARGO, 2004; CAMARGO, 2003).

Gaspar Vianna (1911) foi quem diferenciou morfológicamente o agente etiológico da *L. tropica* do Velho Mundo do agente etiológico da leishmaniose cutânea brasileira e o chamou de *L. braziliensis* (AKIAMA; McQUILLEN, 1972). Vianna (1912, 1914) e D’Utra e Silva (1915) preconizaram o uso de tártaro emético, um antimonial trivalente, na terapêutica da LTA (BASANO, 2004; CAMARGO, 2003).

Em 1926, Montenegro introduziu a intradermorreação no diagnóstico imunológico da LT (PESSÔA; BARRETTO, 1948). A partir de então, o teste de Montenegro vem sendo utilizado em todo o mundo, tanto no diagnóstico quanto em inquéritos de prevalência em diversas áreas endêmicas.

Até a década de setenta, todos os casos de LTA, no Brasil, eram atribuídos a *L. braziliensis*. Em 1972, baseados em critérios clínicos, epidemiológicos e biológicos, Lainson; Shaw, propuseram uma nova classificação das leishmanias do Novo Mundo, dividindo-as, assim, em dois grandes grupos: o complexo *L. mexicana* e o *L. braziliensis* (LAINSON; SHAW, 1978).

A LTA é endêmica em todos os estados do país e tem um carácter não mais restrito a regiões de floresta, mas estende-se pelo ambiente periurbano



(CARVALHO; GONTIJO, 2010). Essa expansão se deu inicialmente pelo desmatamento de áreas de florestas para construção de estradas, hidrelétricas e exploração agropecuária e mineral.

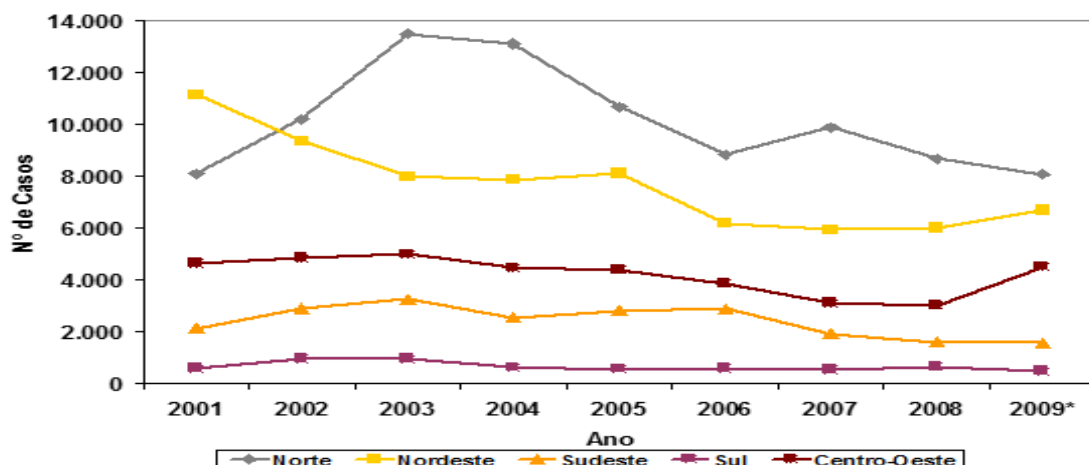
O crescimento populacional com a construção de novas moradias nesse ambiente periurbano, invadindo o *habitat* natural do flebotômíneo contribuiu para expor uma população antes protegida desse contato. Mais recentemente treinamento militares, ecoturismo e a difusão da prática de esportes radicais junto a natureza constitui um novo fator que vem a favorecer a transmissão da LTA (LAINSON 1988; RANGEL *et al.*, 1990; RANGEL, 1992; BERMAN <sup>2</sup> *et al.*, 2005).

### 1.3 Epidemiologia

A LTA é autóctone do Novo Mundo existindo representações da doença em cerâmicas da fase pré-colombiana. Além do Brasil, ela está presente no Panamá, na Costa Rica, Honduras, Belize, México, Ilha de Guadalupe e nos países que fazem fronteira com o Brasil como Argentina, Paraguai, Bolívia, Peru, Colômbia, Venezuela e Guiana Francesa (BASANO; CAMARGO, 2004; CAMARGO, 2003).

No Brasil, a LTA apresenta-se com ampla distribuição em todas as Regiões. Existe uma maior prevalência nas Regiões Norte e Nordeste mas as Regiões Sudeste e Sul vêm apresentando casos autóctones de acordo com processo de urbanização da doença observado nas últimas décadas (BERMAN *et al.*, 2005) (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição de casos de LTA notificados por regiões do Brasil de 2001 a 2009.

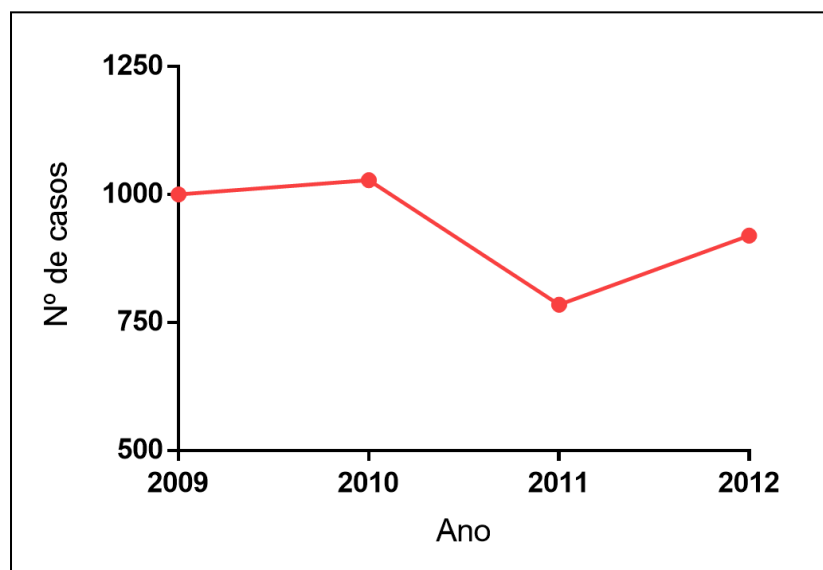


Fonte: Sinan/SVS/MS  
\* Dados sujeitos a revisão.

No período de 1985 a 2005, verifica-se uma média anual de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes, verificando-se coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (MS, 2007).

A notificação de casos de LT no Ceará é em média 1.000 casos por ano (Figura 2) sendo que em alguns anos como no período compreendido entre 1995 a 2001, foram notificados 4.000 casos/ano e no período compreendido entre 1980 e 2008 foram notificados mais de 50.000 casos no total (SINAN/CE). No entanto é possível que esse dado esteja subestimado devido a subnotificação, tanto devido a fragilidade dos serviços de notificação como pela característica da doença de poder evoluir para cura espontânea, em 50% dos casos de 6 meses a 3 anos, podendo levar o paciente a sequer procurar o serviço de saúde.

Figura 2 - Distribuição dos casos de LTA notificados no Ceará 2009 a 2012\*



Fonte: SINAN/SVE/MS

## 2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

### 2.1 O parasita

A LTA é uma doença causada pelo protozoário intracelular obrigatório, da família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania* e transmitido ao homem através da picada da fêmea de mosquitos flebotomídeos (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

A leishmania apresenta apenas duas formas de vida em seu ciclo vital, a forma amastigota, quando o parasita está no interior das células do hospedeiro vertebrado, e a forma promastigota, quando se desenvolve no interior do tubo digestivo de hospedeiros invertebrados, bem como nos meios de cultura (LAINSON; SHAW, 1978; GENARO, 2003).

As amastigotas têm, em geral, forma oval ou arredondada e medem 2 a 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro. Têm um núcleo relativamente grande, localizado excêntricamente, e uma estrutura especializada, o cinetoblasto, que contém uma importante quantidade de DNA extranuclear. As amastigotas se multiplicam por divisão binária simples. No intestino dos flebotomídeos, as leishmanias se multiplicam como promastigotas flageladas extracelularmente e medem de 10 a 15  $\mu\text{m}$  de comprimento e 2 a 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro (LAINSON; SHAW, 1978).

O filamento que Vianna observou nas formas amastigotas, através do microscópio ótico, correspondem ao flagelo interno, estrutura bem visível à microscopia eletrônica de transmissão (AKIAMA; McQUILLEN, 1972).

São conhecidas 30 espécies de *Leishmania* e cerca de 20 delas são patogênicas para o homem. No Brasil, quatro espécies são responsáveis pela totalidade dos casos da doença: a *L. infantum* como agente da leishmaniose visceral e a *L. amazonensis*, a *L. guyanensis* e a *L. braziliensis* como agente etiológico das formas cutâneas (GRIMALDI *et al.*, 1989).

A *L. braziliensis* é a espécie responsável pelo maior número de casos de LTA no Brasil (MARSDEN *et al.* 1998) e é a única espécie identificada como causadora de LTA no Estado do Ceará. Vários pequenos mamíferos (*N. squamipes*, *R. rattus* e *H. Scieurus*) estão envolvidos nos ciclos de transmissão da *L. braziliensis* e *L. infantum* no nordeste do Brasil (LIMA *et al.*, 2013).

## 2.2 O vetor

Os insetos vetores envolvidos na transmissão de LTA são pequenos, de cor amarronzada ou amarelada como palha e quando pousam adotam uma postura peculiar com as asas elevadas. Dois gêneros são importantes para a epidemiologia da LTA, o gênero *Lutzomia* (*Lu.*) e o *Phlebotomus*.

Aragão (1922) estudando um surto ocorrido no bairro de Laranjeiras no Rio de Janeiro demonstrou pela primeira vez o papel do flebotomíneo *Lu. intermedia* na transmissão da *Leishmania braziliensis* (PESSÔA; BARRETTO, 1948)

No gênero *Lutzomyia*, encontram-se quase todas as fêmeas que picam o homem e é onde se encontram todos os vetores de Leishmaniose das Américas. O gênero *Phlebotomus* está envolvido na transmissão da leishmania na África, Europa e Ásia (PETERSON; SHAW, 2003).

As flebotomíneos fêmeas podem se alimentar da seiva das árvores, mas necessitam do repasto sanguíneo para pôr seus ovos. Os animais silvestres são suas fontes naturais de alimentação e, eventualmente, podem vir a picar o homem (NIEVES; PIMENTA, 2002).

## 2.3 Transmissão

A LT é transmitida através da picada do inseto do gênero *Lutzomyia* que, estando infectado no ato do repasto, transmite as formas promastigotas da leishmania. Após a picada, o período de incubação é de dois a três meses, podendo variar de duas semanas até oito anos (HERNANDEZ *et al.*, 2006).

A *L. braziliensis* foi a primeira espécie de *Leishmania* descrita e incriminada como agente etiológico da LTA. É a mais importante, não só no Brasil, mas em toda a América Latina. Tem ampla distribuição, desde a América Central até o norte da Argentina (RANGEL, 1992; LAINSON; SHAW, 1978; RANGEL; LAINSON, 2009).

A transmissão se dá por uma variedade de espécies de flebotomídeos e essa diversidade dá origem a diferentes ciclos de transmissão em diferentes regiões geográficas. As espécies de flebotomídeos envolvidos como vetores são: o *Lu. wellcomei*, *Lu. complexa*, *Lu. migonei*, *Lu. whitmani*, e *Lu. intermédia* (RANGEL, 1995, LAINSON; SHAW, 1978; RANGEL; LAINSON, 2009).

Após a inoculação, as promastigotas precisam sobreviver aos mecanismos inatos de defesa do hospedeiro. As mudanças bioquímicas ocorridas durante a metaciclo-gênese, no interior do tubo digestivo do mosquito, conferem às promastigotas uma resistência aumentada à lise pelo complemento. Substâncias presentes na saliva dos flebotomíneos também favorecem a infecção (STRAZZULLA *et al.*, 2013).

No ciclo de vida do parasito, o seu habitat natural é o interior dos macrófagos, os quais fagocitam rapidamente os parasitas livres no interstício embora, paradoxalmente, algumas vezes, não consigam destruí-los (CAMARGO; BARCINSKI, 2003).

Dentro do macrófago, a forma amastigota vai rapidamente se multiplicando por divisão binária, sempre apresentando mecanismos de escape à ação do complemento, até que ocorre a lise celular e uma grande quantidade de formas amastigotas é liberada no meio intersticial para ser novamente fagocitada por novos macrófagos e, assim, favorecendo o desenvolvimento da infecção (LAINSON; SHAW, 1978).

O organismo vertebrado, seja o homem ou outro animal, atua como um reservatório definitivo e por ocasião do repasto sanguíneo das fêmeas hematófagas dos flebotomíneos, as formas amastigotas presentes no seu sangue são transmitidas ao inseto infectando-o. Essas formas amastigotas tornam-se alongadas e flageladas, no tubo digestivo do inseto, caracterizando as formas promastigotas (NIEVES; PIMENTA, 2000).

Após aumentarem consideravelmente de número, essas formas sofrem um processo de metaciclo-gênese, em que perdem a capacidade de se aderir à mucosa do trato intestinal do inseto, se destacando e migrando para a parte mais anterior do mesmo, onde se encontra a probóscide (NIEVES; PIMENTA, 2000).

O acúmulo destas formas em grande quantidade na probóscide dificulta o processo de repasto do inseto, que terá que fazer várias refeições seguidas para se satisfazer e, em cada uma delas, promastigotas metacíclicas (formas infectantes) serão inoculadas no indivíduo através da picada (NIEVES; PIMENTA, 2002).

Os mamíferos silvestres têm uma relação de equilíbrio com o parasito, geralmente com pouco ou nenhum efeito patológico, enquanto que nos mamíferos hospedeiros ocasionais essa reação é intensa. No Novo Mundo, foram encontradas

mais de 40 espécies de mamíferos silvestres, funcionando como reservatórios definitivos de LT (NIEVES; PIMENTA, 2000).

## 2.4 Fisiopatogenia

Ao primeiro contato da leishmania com a pele do indivíduo ocorre um estímulo quimiotático à migração de células histiocitárias e consequente fagocitose dos flagelados por estes macrófagos teciduais. Nesse momento, a doença pode ser controlada pelo sistema imune celular ou o parasita pode escapar do sistema imune e seguir se multiplicando intracelularmente (PEARSON *et al.*, 1981).

A lesão ulcerada tem origem na destruição das células da epiderme e camadas subjacentes pela invasão histiocitária e inflamação local, levando à necrose tecidual que, mesmo ao final do processo de cura e reparação, deixam o tecido alterado histologicamente (GEUNIN-MACÉ, 2014).

No local onde inicialmente se dá a inoculação do parasito ocorre uma reação inflamatória com infiltração de leucócitos mononucleares e hiperplasia do epitélio que recobre a zona inflamada. A infiltração celular é representada pelo grande número de linfócitos e plasmócitos que se agrupam ao redor dos focos de acúmulos histiocitários (NOGUEIRA *et al.*, 2008; GEUNIN-MACÉ, 2014).

Ao final dessa etapa fica difícil a visualização do parasito através do *press imprint*, do histopatológico e/ou da cultura sendo necessárias outras técnicas como a PCR. (LUNEDO, 2012). A PCR é mais complexa e exige material e recursos humanos mais especializados, porém apresentam uma sensibilidade maior de 98,4% (LUNEDO, 2012).

O tratamento precoce da LTA, com a lesão em fase ainda de pápula, não é capaz de prevenir a formação da úlcera em 50% dos pacientes. Esse desfecho pode se dever a uma resposta inflamatória e imune exacerbada no local da lesão (MACHADO, 2002).

É importante observar que, na forma difusa da LTA, a infiltração de linfócitos e plasmócitos não consegue exercer uma função protetora. Desta forma, a proliferação do parasita pode prosseguir indefinidamente, com uma inadequada resposta imune celular comprovada pela negatividade do teste de Montenegro.

Na forma mucosa existe exacerbação da resposta imune celular determinando lesões destrutivas características que se manifestam por um teste de

Montenegro reator forte. Já na forma cutânea da LTA existe uma adequada resposta imune celular, exibindo um teste de Montenegro positivo (NOGUEIRA *et al.*, 2008).

A partir de então pode haver uma diminuição da quantidade de parasitas e resolução da lesão, ou esta pode evoluir formando uma úlcera rasa ou mesmo profunda com bordos salientes e endurecidos e fundo limpo e granuloso. A evolução é lenta e pode culminar com a cura espontânea da lesão num período de seis meses a vários anos, com média de 12 a 15 meses (WEIGLE, 1996).

Nas lesões vegetantes predominam os processos de hiperplasia da epiderme, que fica muito espessada, exibindo, macroscopicamente, lesões verrucosas ou papilomatомасas. Esse processo fisiopatológico é observado na forma disseminada da LTA (Manual de Vigilância Epidemiológica LTA) (GEUNIN-MACÉ, 2014).

A *L. braziliensis* é a espécie envolvida na forma mucosa da LTA. Algumas vezes, a forma mucosa pode se desenvolver simultaneamente à lesão cutânea inicial ou mesmo sem uma lesão inicial aparente (WEIGLE, 1996). O desenvolvimento da forma mucosa é, principalmente, observado quando a lesão inicial não é tratada (lesão inicial inaparente ou cura espontânea), ou quando esta é tratada inadequadamente (MONGE-MAILLO, 2013).

## 2.5 Formas clínicas

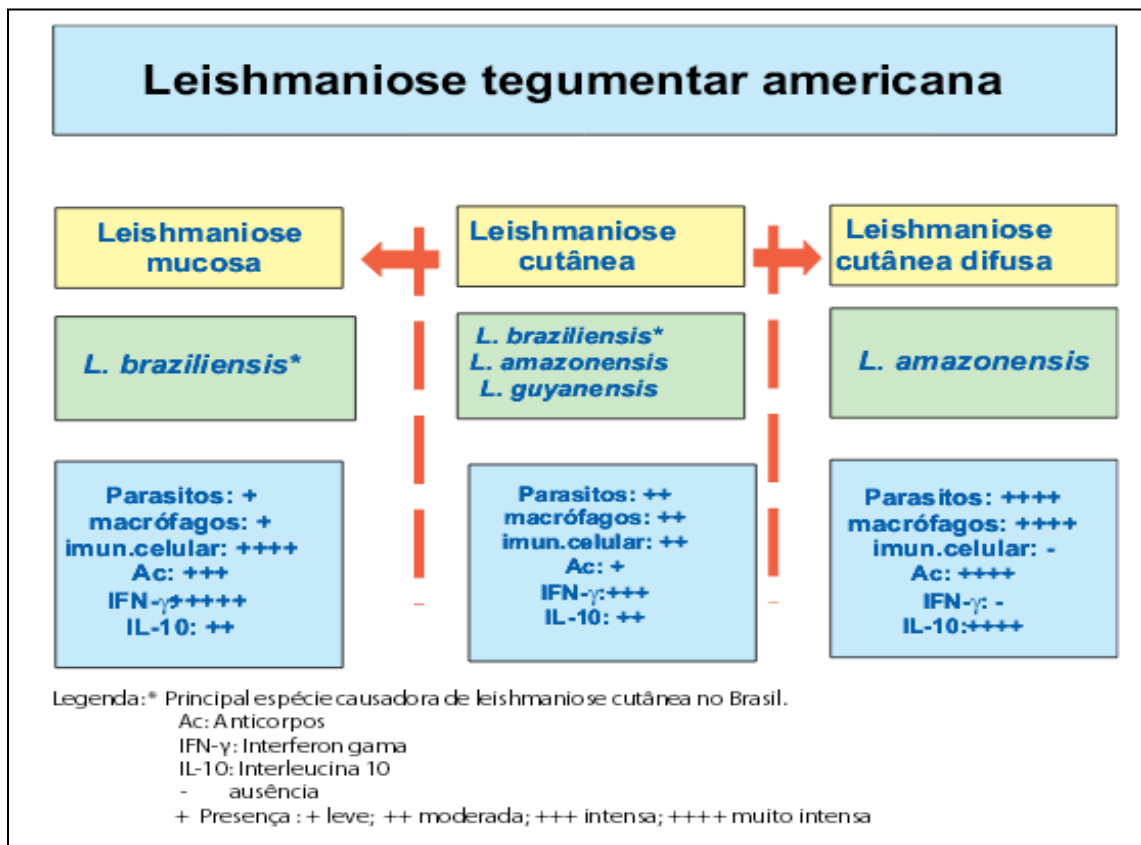
Na LTA, após a picada do flebotômídeo e inoculação de promastigotas na pele, a depender da resposta imune do hospedeiro e da espécie de *Leishmania* envolvida, o parasito pode ficar restrito ao local da inoculação ou atingir novos sítios na pele e/ou nas mucosas do nariz, da orofaringe ou laringe (STRAZZULLA *et al.*, 2013).

Infecção por *Leishmania sp.* pode dar origem a uma variada forma de apresentação de doenças, dependendo da espécie, da presença de polimorfismo e virulência da cepa, do tamanho do inóculo do parasita e da resposta imune do hospedeiro (PEARSON; SOUSA, 1996).

A apresentação da leishmaniose cutânea se caracteriza por um espectro de manifestações clínicas clássicas: infecção assintomática, forma cutânea, cutânea-difusa, mucosa e disseminada, além da forma linfonodal, sendo esta de ocorrência mais rara (WEIGLE, 1996). Na figura 3, observa-se uma correlação entre

a forma, as manifestações clínicas, agente causal e a resposta imune celular e humoral observada da LTA.

Figura 3 - Formas clínicas da LTA.



Fonte: MS 2007

### 2.5.1 Forma assintomática

Em indivíduos residentes em áreas endêmicas, a infecção por leishmania pode se dar de forma assintomática e sem qualquer manifestação clínica, sendo detectada apenas através da resposta imune com teste de intradermoreação de Montenegro (IDRM) positivo. O tratamento não está indicado para esses casos pois não há como prever se esses indivíduos desenvolverão a doença em determinado momento (MS, 2007).



### 2.5.2 Forma cutânea

A forma cutânea é a principal forma de apresentação da LTA. Nesta forma, existe o acometimento primário da pele que pode se manifestar como lesão papular, nodular ou ulcerada. A lesão do tipo ulcerado está presente em 85% dos casos, podendo ser única ou múltipla, caracteristicamente com bordos elevados, infiltrados, pouco exsudativos, com fundo granuloso vermelho ou amarelo e quando infectada pode ser dolorosa (WEIGLE, 1996) (Figura 4).

A linfadenopatia regional e a linfangite nodular pode acompanhar ou preceder o aparecimento das lesões na pele. O local preferencial de apresentação da lesão é em áreas descobertas do corpo como membros inferiores, membros superiores e cabeça. Existe uma adequada resposta imune do tipo celular, com IDRM positivo, de forma que a lesão se apresenta restrita a um ou mais sítios primários de inoculação, porém dentro de alguns meses outras lesões podem desenvolver-se por disseminação hematogênica (NOGUEIRA et al, 2008).

Figura 4: LTA – Úlcera apresentando bordas elevadas com fundo granuloso vermelho.



Fonte: MS, 2006.

O crescimento da úlcera é lento e progressivo durante 3 a 4 meses quando, então, se estabiliza podendo, de acordo com a resposta imune do hospedeiro, até se curar espontaneamente, entre 6 meses e 3 anos (WEIGLE, 1996). A cura espontânea ou um tratamento inadequado ou incompleto aumentam o

risco de ocorrência da forma mucosa e a instituição do tratamento adequado, o mais precocemente possível é imprescindível para diminuição do risco de desenvolvimento dessa forma mais grave e debilitante da LTA.

### **2.5.3 Forma mucosa**

A forma mucosa se caracteriza pelo desenvolvimento de lesões secundárias em mucosas após uma infecção assintomática ou uma lesão cutânea inicial, caracterizando 3 a 5 % dos casos. Pacientes com lesões cutâneas múltiplas, lesões extensas, com mais de um ano de evolução e localizadas acima da cintura são o grupo com maior risco de desenvolvimento da forma mucosa (WEIGLE, 1996), sendo que 90 % dos casos de lesões mucosas ocorrem nos primeiros 10 anos e 50 % nos primeiros 5 anos após a lesão cutânea inicial.

Nesses casos, focos circunscritos de infiltrados histiocitários com poucos parasitas podem surgir 5 a 10 anos após a infecção inicial, localizando-se, muito frequentemente, na porção cartilaginosa do septo nasal, em resposta a um processo de disseminação hematogênica com tendência à ulceração (STRAZZULLA *et al.*, 2013). A exacerbada resposta imune celular, com forte reação a antígenos de *Leishmania* (BACELLAR *et al.*, 2002) se traduz em IDRM forte reator (MARSDEN, 1986; BITENCOURT; BARRAL, 1991).

Existem casos de disseminação por contiguidade, o que não é comum, mas tem sido observado (MARSDEN *et al.*, 1986) quando a lesão primária é próxima a orifícios naturais como boca e narinas e cresce de forma muito rápida e importante invadindo a mucosa.

A lesão inicial cresce em extensão e em profundidade, podendo levar à periostite e destruição da cartilagem, deformando a face do indivíduo e, podendo levar à segregação social pelo aspecto e pelo odor exalado pela lesão (WEIGLE, 1996).

A mucosa nasal é mais frequentemente acometida, porém um múltiplo envolvimento da mucosa da orofaringe, laringe, língua e lábios também são observados (LESSA *et al.*, 1994) (Figura 5). O acometimento de traqueia ocorre em casos raros, sendo achados de necropsia na maior parte das vezes e estando relacionados à história de alcoolismo (MARSDEN, 1986).

Figura 5 - LTA forma mucosa grave com acometimento de mucosa nasal, palato e lábios e desfiguração da face.



Fonte: SVE, MS, 2007.

O monitoramento dos pacientes após a cura da forma cutânea, permite detectar precocemente o comprometimento da mucosa e minimizar a destruição tissular. As sequelas com indicação de correção cirúrgica só poderão ser submetidas à plástica reconstrutora um ano após a cura e, se possível, após a demonstração de sorologia para *Leishmania* negativa (MARSDEN, 1986).

#### **2.5.4 Forma difusa**

A forma difusa da leishmaniose cutânea é uma forma clínica grave, porém rara, ocorrendo em pacientes com alergia específica na resposta imune aos antígenos da *Leishmania*. Caracteriza-se por lesões sem ulceração, com aspecto papular, nodular, verrucoso, vegetante ou tuberoso, apresentando-se como placas infiltrativas (WEIGLE, 1996) (Figura 6 e 7). A IDRМ é geralmente negativa e a resposta ao tratamento é pobre ou mesmo inexistente (NOGUEIRA *et al.*, 2008).

Figura 6 e 7 - LCD. Paciente com 4 anos de idade e 3 anos de evolução da doença. Apresenta lesão em placa exulcerada gigante no membro inferior esquerdo, bem como placas infiltradas na face e nos membros superiores. O mesmo paciente da figura 4, agora com 17 anos de idade e 16 anos de evolução da doença. Apresenta placas infiltradas na face e lesões pápulo-nodulares recobertas por crostas na base do nariz.



Figura 6

Fonte: SVS, MS. 2006.



Figura 7

### **2.5.5 Forma disseminada**

A forma cutânea disseminada é outra forma rara de apresentação da LTA, representando cerca de 2% dos casos, sendo pela primeira vez descrita em 1986 (CARVALHO *et al.*, 1994, 2002). Vem, desde então, sendo estudada do ponto de vista do seu comportamento parasitológico e epidemiológico.

Essa forma de apresentação da leishmaniose caracteriza-se por até centenas de lesões de aparência acneiforme, disseminadas pela face, tronco e membros, provavelmente como resultado de uma disseminação hematogênica (Figura 8). Importante salientar que o acometimento mucoso se manifesta em 30% dos casos de leishmaniose cutânea disseminada (CARVALHO *et al.*, 1994, 2002). Existe, nesta forma clínica, uma baixa carga de parasitas na lesão e um alto título de

anticorpos séricos anti-leishmania com resultado variável de IDRM e boa resposta terapêutica.

Figura 8: LTA. Forma cutânea disseminada – Polimorfismo lesional (lesões nódulo infiltrativa, impetigoide, ulceradas pequenas) distribuídas na face posterior do tronco.



Fonte: SVE, MS, 2007.

### **2.5.6 Forma linfonodal**

Na forma linfonodal existe acometimento da cadeia ganglionar sem desenvolvimento da lesão cutânea. A lesão tegumentar poderá ou não se seguir ao acometimento linfonodal porém essa forma não deve ser confundida com o acometimento ganglionar e linfangite que ocorre simultaneamente ou antecede a lesão cutânea e é frequentemente observado (WEIGLE, 1996).

## **2.6. Diagnóstico**

Os métodos diagnósticos que permitem a detecção direta do parasito são atualmente os métodos de escolha para diagnóstico de LTA por serem de mais fácil execução, resultado relativamente rápido e custo baixo. Dentre esses métodos estão o histopatológico, o esfregaço para *imprint* e a cultura em meio NNN (Neil, Novy e

Nicolle). A sensibilidade destes métodos, de uma maneira geral, decresce de acordo com o tempo de evolução da doença (FABER *et al.*, 2003).

A biópsia da borda da lesão é realizada com *punch* de 2 ou de 3 mm em segmento livre de infecção secundária. O fragmento é fixado em formol tamponado a 10%, processado e os cortes corados com Giemsa e hematoxilina eosina e examinados ao microscópio. A chance de se encontrar o parasita é inversamente proporcional ao tempo de duração da lesão e a sensibilidade do método nos casos produzidos por *L. braziliensis* está em torno de 100% nos dois primeiros meses de evolução, 75% aos seis meses e 20% acima dos 12 meses (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

O meio de cultura utilizado para diagnóstico de LTA é o NNN – Neal, Novy e Nicolle (agar sangue modificado) e LIT (*Liver Infusion Triptose*), entre 24°C e 26°C. As amastigotas crescem relativamente bem nesse meio, obtendo-se uma sensibilidade em torno de 68.2%. Embora permita a determinação da espécie de *Leishmania sp.* envolvida, a cultura é um método demorado e muitas vezes, prejudicado pela falta de cuidado na coleta, apresentando uma taxa de contaminação de 5,9% (CHOUHI *et al.*, 2009).

Outros métodos diagnósticos podem ser usados no diagnóstico de LTA de forma complementar, como a inoculação em animal experimental, a Intradermoreação de Montenegro, os testes sorológicos e moleculares. A inoculação em animal experimental é um método complexo e de alto custo, tendo sua importância restrita a estudos sobre a evolução da doença e desenvolvimento da forma mucosa (MOURA *et al.*, 2005).

A Intradermoreação de Montenegro (IDRM) expressa a reação de hipersensibilidade celular retardada (reação de hipersensibilidade tipo IV) ao antígeno da *Leishmania sp.* (NOGUEIRA *et al.*, 2008). Resultados falsos positivos podem significar aplicação anterior de antígeno da própria IDRM, exposição ao parasito sem doença (comum em áreas endêmicas), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (SOUZA *et al.*, 1992).

A IDRM persiste positiva indefinidamente mesmo após a cura da lesão não sendo um teste diagnóstico de escolha para diagnóstico de doença ativa porém funciona como indicador de sensibilização com leishmania.

Os testes sorológicos detectam anticorpos anti-leishmania circulantes no soro dos pacientes, com títulos geralmente baixos. A técnica de ELISA (Ensaio

Imuno Enzimático) apresenta uma sensibilidade de 84.6% e especificidade de 96.2% para diagnóstico da forma cutânea mucosa da LTA causada pela *Leishmania (Viannia) brasiliensis* (GIL *et al.*, 2011). Esse método ainda não está disponível comercialmente, tendo seu uso restrito à pesquisa.

A Imunofluorescência indireta (IFI) tem sensibilidade em torno de 78% e especificidade de 85% no diagnóstico de LTA causada pela *L.(V.) braziliensis* (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013). Alguns pacientes apresentam resposta persistentemente negativa, mas aqueles com lesões cutâneas múltiplas ou mucosas estão associados a presença de títulos mais altos (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

A IFI não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LTA, pois apresenta muitos resultados falsos negativos e reações cruzadas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2013).

A PCR é um método que vem sendo amplamente utilizado para fins de pesquisa, acrescentando muito em sensibilidade quando associada aos métodos parasitológicos tradicionais apresentando sensibilidade de 98,41% e especificidade de 95,59% no diagnóstico da LTA (SATOM *et al.*, 2013). Esse método está indicado na investigação dos pacientes suspeitos de LTA com testes parasitológicos convencionais negativos.

## **2.7 Terapêutica**

### **2.7.1 Histórico do tratamento para LTA**

Na história natural da Leishmaniose Tegumentar, as lesões podem evoluir para cura espontânea, o que, na verdade, ocorre na maioria dos pacientes entre 6 e 12 meses. Porém, em alguns indivíduos, esse período pode durar 10 anos ou mais (MARSDEN *et al.*,1984; COSTA *et al.*, 1987).

Apesar disso, o tratamento deve ser instituído de forma adequada e efetiva o mais rapidamente possível, no intuito de prevenir a formação de cepas resistentes e o desenvolvimento da forma mucosa (BIDDLESTONE *et al.*,1994; SCHUBACH *et al.*,1998).

O primeiro tratamento bem sucedido para leishmaniose cutânea foi instituído por Gaspar Vianna em 1911 (MARSDEN,1985) quando ele resolveu administrar tártaro emético a esses pacientes. Essa droga era usada no tratamento

da doença do sono, causada por um tripanosomatídeo. Vianna deduziu corretamente que, sendo a *Leishmania* da mesma família Trypanossomatidae, o medicamento apresentaria também uma ação leishmanicida.

Apesar de sua eficácia, o tártaro emético apresentava graves efeitos colaterais e as pesquisas avançaram no sentido de descobrir novas drogas eficazes no tratamento da LTA e menos tóxicas. Em 1920, Hans Schmidt desenvolveu uma nova síntese para o ácido p-aminofenilestibônico (GOODWIN, 1995) tornando possível a preparação de uma gama de compostos de antimônio pentavalente e os mais bem sucedidos destes foram o Stibosan®(1923) e o Neostibosan®(1928).

Atualmente o Pentostam® (estibogluconato de sódio ou gluconato antimonial de sódio) e o Estibogluconato de meglumina (antimoniato de meglumina) são os únicos antimoniais pentavalentes disponíveis comercialmente para o tratamento das leishmaniose. O Pentostam® foi registrado e liberado para uso comercial após 1946 (GOODWIN, 1995), depois de ensaios clínicos realizados no Sudão e na Inglaterra.

### **2.7.2 Tratamento de escolha para LTA: antimoniais pentavalentes**

Antimoniais pentavalentes são compostos derivados do antimônio, um semimetal que, sob a forma iônica, tem ação oxidante sobre as células. Estas drogas são consideradas leishmanicidas pois interferem na bioenergética do parasita, levando-o à morte. O seu mecanismo de ação permanece ainda incerto. Desde a sua introdução na terapêutica contra a leishmaniose, estes fármacos eram utilizados mesmo com o pouco conhecimento acerca do seu mecanismo de ação (MAGALHÃES, 2009).

Como os compostos antimoniais pentavalentes exercem pouco efeito sobre as formas promastigotas que crescem em culturas de tecidos, atualmente é aceito que se tratem de pró-fármacos, que são reduzidos à forma trivalente ativa (Sb+3) *in vivo* devido a uma enzima do próprio parasita, utilizando a glutatona como redutor (HALDAR *et al.*, 2011).

Nesta forma, agiram inibindo tanto a glicólise quanto a  $\beta$ -oxidação dos ácidos graxos das organelas das formas amastigotas da leishmania, levando a uma redução na produção de ATP e GTP, primordial para a biossíntese de macromoléculas. Existe a possibilidade dos antimoniais estimularem mecanismos



imunológicos do indivíduo parasitado. Esses compostos apresentam ainda diversos efeitos sobre o metabolismo da tripanotona redutase (MAGALHÃES, 2009).

Os antimoniais pentavalentes estão disponíveis em duas formulações: Estibogluconato de Sódio (Pentostam®) e Estibogluconato de meglumina (Glucantime®), podendo ser administrados tanto por via intravenosa como por via intramuscular. As duas formulações têm eficácia semelhante (HALDAR *et al.*, 2011) mas apenas o antimoniato de meglumina (Glucantime®) é comercializado no Brasil.

Administrada sob a forma encapsulada em lipossomos, os antimoniais foram utilizados com sucesso no tratamento de infecções por *Leishmania donovani* em hamsters e em humanos. Nesta apresentação, a droga disponível na corrente sanguínea é fagocitada pelos macrófagos por endocitose e alcança os fagolisossomos onde se encontram os parasitos (MONGE-MAILLO&LÓPEZ-VÉLEZ, 2013).

Os antimoniais pentavalentes têm baixa absorção pelo trato digestivo, por isso a escolha pela via parenteral. A forma pentavalente atinge níveis plasmáticos bem mais elevados que os registrados com os antimoniais trivalentes e em geral são menos tóxicos para os tecidos. Distribuem-se por todos os tecidos onde depositam-se, sendo captados pelo fígado e baço e excretados rapidamente pelos rins (HALDAR *et al.*, 2011).

Os efeitos colaterais mais comuns dos antimoniais são a cardiotoxicidade e hepatotoxicidade, podendo ainda produzir toxicidade pancreática, renal e do sistema músculo-esquelético. A cardiotoxicidade, cujo mecanismo de ação permanece obscuro, manifesta-se através de distúrbios da repolarização ventricular, que são dependentes da dosagem e do tempo de uso (NEVES *et al.*, 2012).

Os antimoniais estão contraindicados nas gestantes e em usuários de medicamentos beta-bloqueadores e/ou antiarrítmicos e devem ser administrados com extrema vigilância clínica em cardiopatas, nefropatas, hepatopatas e qualquer paciente com idade superior a 50 anos. Os efeitos colaterais relacionados ao aparelho gastrointestinal são frequentes e incluem náuseas, anorexia e dor abdominal. A hepatotoxicidade também é frequente e pode ocorrer em até 50% dos pacientes tratados (NEVES *et al.*, 2012).

## **2.7.3 Tratamentos alternativos para LTA**

### *2.7.3.1 Via parenteral*

#### 2.7.3.1.1 Anfotericina B

O desoxicolato de anfotericina B (AB) é considerado a droga de segunda escolha para o tratamento de leishmaniose indicado nas falhas terapêuticas e nas contraindicações ao Estibogluconato de meglumina (MURRAY, 2012).

Este antibiótico macrolídeo poliênico interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, levando à morte celular. A Anfotericina B apresenta excelente atividade *in vitro*, agindo na destruição de formas promastigotas de *Leishmania* tanto intra quanto extracelular e nas formas amastigotas *in vivo* (PANOSIAN, 1984). É a droga de primeira escolha nas gestantes e nas coinfeções pelo HIV.

Sua eficácia em animais é cerca de 400 vezes maior que a do antimonial pentavalente. No entanto seu uso é ainda mais restrito do que o uso do antimonial pentavalente devido a apresentar importante toxicidade hepática, renal e cardíaca (MURRAY, 2012).

Por causa de sua toxicidade esta droga só pode ser administrada em ambiente hospitalar por via endovenosa com criteriosa vigilância clínica, o que limita sobremaneira seu uso, em especial nas nossas condições geográficas, culturais e estruturais. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são náuseas, febre, adinamia, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da infusão (PANOSIAN, 1984).

Existe a formulação de anfotericina B lipossomal, que atinge níveis plasmáticos mais elevados que o desoxicolato de anfotericina B com maior disponibilidade nos macrófagos. Nessa nova formulação a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas feitos com fosfatidilcolina, colesterol e disterolfosfatidilglicerol (BERMAN *et al.*, 1988). A meia-vida é mais curta, pois a droga é rapidamente sequestrada pelos macrófagos no fígado e baço onde atinge elevadas concentrações.

No Brasil esta droga está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso no tratamento apenas da forma visceral de leishmaniose conforme explicita a nota técnica 52/2011 CGDT/DEVIT/SVS/MS.

#### 2.7.3.1.2 Pentamidina

A pentamidina é uma diamidina aromática sintética que se une ao cinetoplasto do DNA do parasita. Embora o mecanismo de ação seja pouco conhecido, acredita-se que seu efeito ocorra no metabolismo da glicose causando possivelmente a inibição de diferentes processos celulares prejudicando o metabolismo energético dos parasitas (BERMAN *et al.*, 1988).

Ela é comprovadamente eficaz contra grande número de protozoários patogênicos incluindo espécies de *Leishmania*, embora tenha sido descrito, mais recentemente, resistência tanto em leishmanias quanto em tripanossomas (SILVA, 2013). Existem poucos estudos acerca de seu uso nas espécies de leishmania mais prevalentes no Brasil.

A pentamidina é um medicamento alternativo para os casos de LTA que não respondem aos antimoniais pentavalentes ou que exibem contraindicação ao seu uso. Na França, é a droga de escolha para o tratamento da leishmaniose cutânea (NEVES, 2011). No Brasil, o protocolo do Ministério da Saúde a preconiza como segunda alternativa, depois da Anfotericina B.

As principais reações adversas, relacionadas à pentamidina são reações no local de aplicação, hipoglicemia, seguida ou não de hiperglicemia, náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgia, cefaleia e hipotensão.

#### **2.7.4 Tratamentos tópicos**

Várias propostas terapêuticas, incluindo terapias locais como cauterização, irradiação e congelamento já foram utilizadas, porém, na maior parte das vezes, com resultados controversos (KUNZLER, 2013), embora o calor local tenha apresentado boa resposta nas lesões por *L. mexicana*.

Injeções intralesionais de antimoniato levaram a cicatrização total da maioria das lesões de LTA porém exigiam administração diária por um mês. Além do tempo prolongado de administração, este tratamento requer que cada lesão seja tratada individualmente, com injeções profundas. Assim, devido a baixa adesão medicamentosa ou a persistência do parasita nos linfonodos, pode não se obter a cura da infecção, propiciando, inclusive, o desenvolvimento da forma mucosa (KUNZLER, 2013).

### 2.7.4.1 Via oral

#### 2.7.4.1.1 Fluconazol

Outros fármacos já foram utilizados para o tratamento da LTA com resultados diversos como a azitromicina, o alopurinol, a pentoxifilina e os imidazólicos como o itraconazol e o cetoconazol (NEVES, 2011).

Mas, recentemente, trabalhos exploraram a promissora utilização dos antifúngicos imidazólicos, em especial do Fluconazol para o tratamento da leishmaniose (EMAD et al 2011; SOUSA *et al.*, 2011; SKLAVOS *et al.*, 2010).

Os fungos e as leishmanias sintetizam o ergosterol para a composição de sua membrana celular, através da enzima 14- $\alpha$ -demetilase. Os imidazólicos inibem justamente esta enzima, tornando a hipótese de tratamento da leishmaniose com estes fármacos algo plausível. A ação sobre o ergosterol da membrana do parasita é a base do efeito da anfotericina, cujo efeito foi comprovado, embora possua toxicidade e riscos bem superiores se comparado aos imidazólicos (MURRAY, 2012; PANOSIAN, 1984).

#### 2.7.4.1.2 Características farmacológicas

O Fluconazol foi o primeiro antifúngico de uma nova subclasse de triazóis sintéticos desenvolvido na Inglaterra no começo da década de 1970, tendo sido aprovado pelo FDA americano apenas 20 anos depois, com o nome de Diflucan® (ASSIS, 2007).

Quimicamente denominado de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol pelo padrão IUPAC, o Fluconazol age de forma específica na inibição da síntese de esteróis dos organismos susceptíveis através da inibição de enzimas dependentes do citocromo P450 (EMAD et al, 2011).

Algumas características farmacológicas do Fluconazol no organismo humano são interessantes do ponto de vista terapêutico, em especial para os pacientes portadores de LTA (ALNAIM, 2007).

Observa-se que esse fármaco está disponível nas apresentações tanto para uso oral quanto parenteral, mas estudos revelam que as concentrações plasmáticas em ambas as vias de administração são essencialmente idênticas e a

biodisponibilidade não é alterada por alimentos ou pela acidez gástrica, sendo o Fluconazol quase que completamente absorvido pelo trato gastrointestinal (ASSIS, 2007).

A sua meia-vida é de 25 a 30 horas o que possibilita administração em dose única diária ou no caso de algumas candidíases, dose única terapêutica. Cerca de 90% da droga é eliminada por via renal (LÓRÁND *et al.*, 2007).

Observa-se rápida difusão para os tecidos e líquidos corporais. A concentração da droga no extrato córneo, derme, epiderme e suor é 10 vezes maior do que no plasma sanguíneo (MAILK, 2010). O motivo talvez se deva a ótima difusão do fármaco aliado à baixa ligação às proteínas plasmáticas que não supera os 12%. Essa característica é importante na LTA pois a concentração do fármaco é maior nas lesões.

Em tratamento com dose única semanal de 150 mg, a concentração de Fluconazol no extrato córneo no sétimo dia foi de 23,4 µg/g e sete dias após a segunda dose, a concentração ainda era de 7,1 µg/g.

As principais contraindicações incluem sensibilidade à droga ou a qualquer componente do produto ou a compostos azólicos. Os mais frequentes efeitos colaterais apresentados são a toxicidade hepática e alterações gastrointestinais, porém quando comparados com grupo placebo e com outros antifúngicos esses efeitos colaterais não são estatisticamente significantes (EGUNSOLA *et al.*, 2013).

A hepatotoxicidade apresentada foi relatada em 46.7% dos pacientes sendo revertida em 84% dos casos apenas com a suspensão da droga (EGUNSOLA *et al.*, 2013). Reações cutâneas esfoliativas graves, como Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, foram raramente associado ao tratamento com Fluconazol, sendo raros relatos de casos e, em sua maioria, relacionados com pacientes imunocomprometidos e em regime de internação hospitalar (THIYANARATNAM, 2010).

O uso durante a gravidez deve ser evitado, exceto em pacientes com infecções fúngicas graves ou com potencial risco de vida, nos quais os benefícios possam superar os possíveis riscos ao feto. Embora não tenha sido associado com aumento significativo do risco de defeitos ao nascimento, a exposição ao Fluconazol oral na gravidez pode determinar um risco aumentado de desenvolvimento de Tetralogia de Fallot (MOLGAARD-NIELSEN *et al.*, 2013).

## 2.8 Justificativa

Existe praticamente uma única linha terapêutica disponível de forma eficaz e economicamente viável para o tratamento de LTA, há mais de 60 anos (HALDAR; AK et al., 2011). Sua toxicidade e efeitos colaterais são graves e frequentes, contribuindo para abandono terapêutico (NEVES et al., 2011).

O Fluconazol, por ser uma droga de administração oral, com baixa toxicidade e custo mais acessível, prescinde de local e pessoal especializado para a administração da droga, não exige deslocamento do paciente o que consequentemente aumenta a adesão ao tratamento e diminui o risco de desenvolvimento de cepas resistentes e da forma mucosa.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito terapêutico do Fluconazol na Leishmaniose Tegumentar Americana .

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Comparar o efeito terapêutico do Fluconazol em relação à droga padrão (Estibogluconato de meglumina);
- Comparar o tempo de cura nos dois tratamentos.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Delineamento do estudo

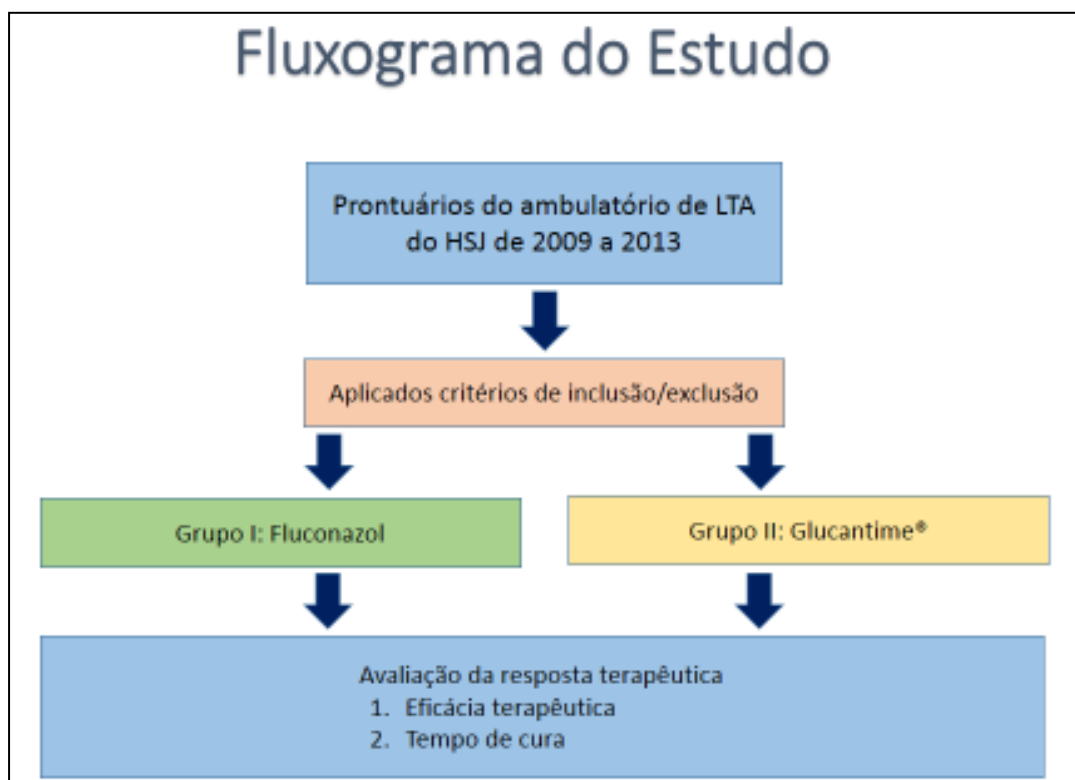
Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com coleta de dados secundários de pacientes com LTA.

### 4.2 População do estudo

Os pacientes do estudo foram provenientes do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza-Ce, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, durante o período de 2009 a 2013 (Figura 9).

- Grupo I – os pacientes tratados com Fluconazol, na dose de 8 mg/Kg/dia, por 6 semanas ou até o fechamento da lesão.
- Grupo II – os pacientes tratados com Estibogluconato de meglumina, na dose de 20mg/kg/dia, em dose diária, por 20 dias, via intravenosa, em ambiente ambulatorial.

Figura 9 - Fluxograma do Estudo





Após identificação dos pacientes atendidos no ambulatório de LTA do HSJ, no período descrito, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão e a amostra foi agrupada em Grupo I e Grupo II e a seguir foram analisados com relação às características clínico-epidemiológicas e evolução clínica com relação aos critérios de cura, falha terapêutica e recidiva e tempo de fechamento da lesão.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

#### ***4.3.1 Critérios de inclusão***

Pessoas de ambos os gêneros, sem limite de idade, apresentando LTA forma cutânea com confirmação parasitológica, sem tratamento prévio para LTA e com acompanhamento ambulatorial completo até 12 semanas após a cura.

#### ***4.3.2 Critérios de exclusão***

Mulheres grávidas ou em fase de aleitamento, pacientes com história de doença hepática, cardíaca, renal ou SIDA, pacientes que tenham desenvolvido a forma mucosa de LTA.

#### ***4.3.3 Definições usadas na classificação da resposta terapêutica***

##### ***4.3.3.1 Cura***

O critério de cura nos casos de LTA é eminentemente clínico sendo definido como a observação da completa re-epitelização da lesão durante ou até 90 dias após o término do tratamento.

##### ***4.3.3.2 Falha terapêutica***

A falha terapêutica é definida como ausência de cura ou cura parcial. A cura parcial é definida quando não há redução de pelo menos 50% do diâmetro da lesão em dois retornos consecutivos.

#### **4.3.3.3 Recidiva**

A recidiva é definida como a reativação da lesão inicial dentro do período de 12 semanas após a cura.

### **4.4 Avaliação da toxicidade e efeitos colaterais**

#### **4.4.1 Avaliação da toxicidade hepática**

Na amostra estudada os pacientes de ambos os grupos foram submetidos a coleta de sangue para realização de Hemograma completo, dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), ureia e creatinina antes do início do tratamento e a cada retorno mensal (EGUNSOLA *et al.*, 2013).

#### **4.4.2 Avaliação da toxicidade renal**

Na amostra estudada definimos como ponto de corte para considerar toxicidade hepática, um aumento de 4 vezes ou mais o valor de referência do laboratório para TGO e/ou TPG. Considerou-se toxicidade renal, qualquer elevação da creatinina e/ou de ureia acima do limite de normalidade adotado pelo laboratório (EGUNSOLA *et al.*, 2013).

#### **4.4.3 Avaliação da toxicidade cardíaca**

Os pacientes do grupo II (tratados com Estibogluconato de meglumina) realizaram Eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento e semanalmente durante as três semanas subsequentes.

#### **4.4.4 Efeitos colaterais**

A cada retorno, os pacientes eram questionados com relação ao aparecimento de artralgias, prurido, náuseas, vômitos, mialgias, febre, perda de apetite, palpitações, perda de peso, adinamia, sonolência

#### **4.5 Diagnóstico parasitológico**

Após assepsia da pele e anestesia local, foram realizadas biópsias com *punch* de 2 mm de um local da lesão, sem aparente infecção secundária. Um dos fragmentos foi utilizado para o *press imprint* e outro foi encaminhado para exame histológico.

Os esfregaços obtidos foram corados com Giemsa e examinados ao microscópio para a presença das formas amastigotas de leishmania. O material fixado em formol tamponado a 10% foi processado para cortes histológicos e feito pesquisa do parasita.

#### **4.6 Considerações éticas**

Por se tratar de um estudo envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São José de Doenças Infecciosas para avaliação e parecer. A pesquisa foi cadastrada no Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (SISNEP), com Folha de Rosto gerada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número FR-175922, em 11 de fevereiro de 2008.

#### **4.7 Análise estatística**

Foi utilizado o software Epi Info (versão 6) para organizar o banco de dados. A análise estatística foi realizada com o uso do software SAS. Teste de Fisher foi utilizado para comparar os grupos de variáveis contínuas, com nível de significância de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 A amostra

O estudo foi realizado através de dados secundários colhidos a partir da revisão de 145 prontuários de pacientes atendidos no HSJ de Doenças Infecciosas no período de 2009 a 2013.

Aplicados os critérios de inclusão e exclusão, dentre eles a necessidade de diagnóstico de LTA cutânea por método parasitológico houve uma diminuição muito importante da amostra para 43 pacientes, pois a grande maioria dos deles tinha sido diagnosticada apenas através da IDR e critérios clínicos epidemiológicos. Destes, 7 não foram incluídos na amostra final porque não tinham seguimento ambulatorial completo, até 90 dias após cura. No final, a amostra constou de 36 pacientes, sendo 23(63,9%) tratados com Fluconazol e 13 (36,1%) com Estibogluconato de meglumina.

### 5.2 Método diagnóstico parasitológico

Conforme já descrito, todos os pacientes que foram incluídos na amostra foram submetidos à biópsia da lesão antes do início do tratamento. Foi observado que dos 36 pacientes, 7 (19,4%) apresentaram diagnóstico parasitológico positivo apenas pelo histopatológico, 13 (36,1%) apenas pelo *press imprint* e 15 (41,6%) pelos dois métodos (Tabela 1).

**Tabela 1:** Resultados dos testes diagnósticos dos 36 pacientes com suspeita de LTA.

Método diagnóstico	N	%
Histológico	7/36	19,4
<i>Press imprint</i>	13/36	36,1
Histológico e <i>Press imprint</i>	16/36	44,4

### 5.3 Distribuição dos casos confirmados de LTA, segundo faixa etária e gênero

Considerando a amostra, em relação à faixa etária e gênero, observou-se que houve um número equivalente de homens e mulheres, com 17 pacientes do gênero masculino (47,2%) e 19 do feminino (52,8%). A maior parte dos pacientes encontrava-se na faixa etária de 30 a 60 anos, que representava 50% da população total do estudo (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos casos confirmados de LTA, segundo faixa etária e gênero, atendidos no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), em Fortaleza-Ce, durante o período de 2009 a 2013.

Faixa etária	Gênero			
	Masculino		Feminino	
	N	%	N	%
0 a 19 anos	4	11,1	2	5,5
20 a 29 anos	4	11,1	1	2,8
30 a 60 anos	8	22,2	10	27,8
> 60 anos	1	2,8	6	16,7
Total	17	47,2	19	52,8

### 5.4 Características demográficas dos pacientes com LTA, tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina

Considerando a distribuição da população dos dois grupos tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina, observou-se que não teve diferença entre os grupos. A idade média do grupo Fluconazol foi de 40,3 anos, variando de 5 a 88 anos e, no grupo Estibogluconato de meglumina foi de 38,5 anos, com intervalo de 11 a 55 anos ( $p = 0,89$ ).

No grupo Fluconazol, constava de 11 pacientes (47,8%) do gênero masculino, e 12 (52,2%) do feminino. No grupo Estibogluconato de meglumina

observou-se 6 (46,1%) do gênero masculino e 7 (53,9%) do feminino ( $p = 1,0$ ), indicando que a população dos dois grupos era homogênea, em relação às variáveis de gênero e idade (Tabela 3).

Tabela 3: Características demográficas dos pacientes com leishmaniose cutânea, tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina

Variáveis	Fluconazol	Glucantime	<i>p</i>
Idade (anos) Média (min – max)	40,3 (5-88)	38,5 (11-55)	0,89
Gênero	Masculino	11 (47,8%)	1,0
	Feminino	12 (52,2%)	
Nº pacientes	23	13	

### 5.5 Características clínicas dos pacientes

Na amostra estudada, houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tempo de duração da doença nos dois grupos. No grupo tratado Fluconazol o tempo médio de duração de doença foi de 3,0 meses (min-max = 1 - 16 meses) e para o Estibogluconato de meglumina foi de 1,5 meses (min-max = 0,5 - 3 meses) ( $p = 0,019$ ) (Tabela 4).

Quanto às características das lesões cutâneas, tanto no grupo Fluconazol quanto no Estibogluconato de meglumina, teve um predomínio de lesões únicas e localizadas em membros inferiores, não sendo estatisticamente significantes as diferenças apresentadas entre os dois grupos (Tabela 4).

O diâmetro médio das lesões dos pacientes dos Grupos Fluconazol e Estibogluconato de meglumina foi de 3,1 e 2,2 cm, respectivamente ( $p=0,308$ ), mostrando a homogeneidade dos grupos em estudo.

Tabela 4: Características clínicas das lesões dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina

Variáveis	Fluconazol	Estibogluconato de meglumina	<i>p</i>	
Tempo de evolução da lesão (meses) Média (min –max)	3,0 (1-16)	1,5 (0,5-3)	0,019	
Número de Lesões N (%)	1	13 (56,5%)	9 (69,2%)	0,112
	2-3	7 (30,4%)	4 (30,8%)	
	4-8	3 (13,0%)	0	
Localização N (%)	Face	2 (9,5%)	2 (15,4%)	0,685
	MMII	13 (61,9%)	6 (46,2%)	
	MMSS	6 (28,6%)	5 (38,5%)	
Diâmetro da lesão Média (cm)	3,1	2,2	0,308	

### 5.6 Evolução dos pacientes

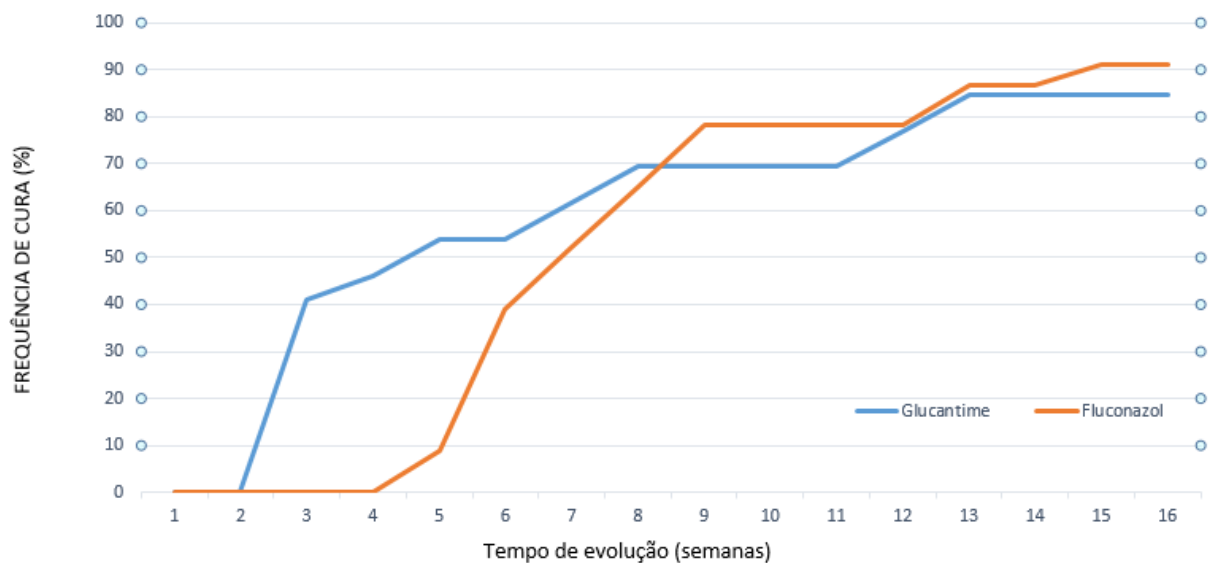
Dos pacientes tratados com Fluconazol, 21 pacientes (91,3%) evoluíram para cura e no grupo Estibogluconato de meglumina 12 pacientes (92,3%) apresentaram o mesmo desfecho. Além disso, ocorreu falha terapêutica no grupo Fluconazol em 2 pacientes (8,7%) e no grupo Estibogluconato de meglumina em 1 paciente (7,7%).

Os pacientes que apresentaram falha terapêutica tiveram seu esquema modificado e todos obtiveram cura. Não foi observado nenhum caso de recidiva em nenhum dos grupos estudados, no período avaliado de 90 dias após a re-epitelização da lesão (Tabela 5 e Figura 10).

Tabela 5 - Resposta terapêutica dos pacientes com leishmaniose cutânea, em relação ao tratamento com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina.

Tratamento	Cura	Falha Terapêutica	Recidiva	Total
Fluconazol	21 (91,3%)	2 (8,7%)	0	23
Estibogluconato de meglumina	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0	13

Figura 10 – Frequência de cura dos pacientes com LTA tratados com Fluconazol ou Estibogluconato de meglumina de acordo com as semanas após o início do tratamento.



### 5.7 Tempo de cura da lesão

Quanto ao tempo de cura das lesões, não houve diferença entre os grupos. Os pacientes submetidos ao tratamento com Fluconazol, o tempo médio de cura das lesões foi de 7,5 semanas e nos pacientes tratados com Estibogluconato de meglumina foi de 5 semanas ( $p=0,0713$ ) (Tabela 6).



Tabela 6: Tempo de fechamento da lesão comparativamente entre os dois grupos Fluconazol e Estibogluconato de meglumina.

<b>Grupo</b>	<b>Nº de pacientes curados</b>	<b>Tempo para fechamento da lesão (média em semanas)</b>	<b><i>p</i></b>
Fluconazol	21	7,5	0,0713
Estibogluconato de meglumina	13	5,0	

## 6 DISCUSSÃO

O tratamento de escolha da leishmaniose tem sido o antimonial pentavalente, desde sua descoberta e comercialização, na década de 1940 (MARSDEN, 1985; HALDAR *et al.*, 2011). Além dos efeitos adversos, estes medicamentos devem ser administrados por via parenteral, o que dificulta a adesão ao tratamento. As alternativas terapêuticas para a LTA, causada por *L. braziliensis*, são a Anfotericina B ou Anfotericina B lipossomal deoxicolato. A primeira é associada com febre, sintomas constitucionais, toxicidade renal e outros efeitos colaterais, enquanto o último é muito caro para uso em regiões pobres, onde ocorre a maioria dos casos (MS, 2011).

Sousa e cols. (2011) avaliaram tratamento da LTA, utilizando Fluconazol em diferentes concentrações, em pacientes que não podiam utilizar o antimonial pentavalente. Os autores observaram uma boa resposta terapêutica no grupo tratado com Fluconazol na concentração de 8 mg/Kg/dia, com taxa de cura foi de 100%, em comparação ao tratamento padrão com Glucantime. A perspectiva de se ter um tratamento oral, com baixa toxicidade, como o Fluconazol cria uma grande expectativa para o tratamento das leishmanioses. Além disso, o Fluconazol é relativamente barato.

No presente trabalho, ambos os grupos apresentaram homogeneidade quanto às características demográficas e clínicas dos pacientes, com exceção do tempo de doença, onde os pacientes tratados com Fluconazol apresentavam lesões com mais tempo de evolução que os tratados com Glucantime, com tempo médio de 3,0 e 1,5 meses, respectivamente, ( $p=0,019$ ).

O grupo Fluconazol, tratado com 8mg/Kg/dia, apresentou uma boa resposta terapêutica, uma vez que sua taxa de cura foi semelhante à encontrada nos pacientes tratados com Estibogluconato de meglumina. Observa-se taxa de cura menores, descritas para Estibogluconato de meglumina em torno de 76% (TUON, FF,2008) esse dado pode se dever ao tamanho reduzido da amostra.

Na dose de 8mg/kg/dia, houve boa tolerância e adesão ao tratamento, sendo relatado efeito adverso de náusea em apenas 1 paciente da amostra (SOUSA *et al.*, 2011). Estudos anteriores, avaliando o tratamento de LT com Fluconazol, obtiveram resultados pouco animadores. Nestes trabalhos, os autores administraram 200mg/dia (ALRAJHI *et al.*, 2002; SUNDAR; RAI, 2002; BERMAN, 2003; BERMAN,

2005; LAFFITTE *et al.*, 2005; MINODIER *et al.*, 2005) ou 400mg/dia (EMAD *et al.*, 2011), independente do peso do paciente. Para um paciente com peso corporal de 70 Kg, utilizando uma dose de 200mg/dia, ou mesmo 400mg/dia, implicaria numa dose diária de 2,8 e 5,6 mg, respectivamente. De acordo com Sousa e cols. (2011), estas concentrações seriam subdosagens, o que justificaria a resposta terapêutica inadequada.

É importante salientar que além da taxa de cura não ter apresentado diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, observa-se que após 8 semanas de evolução do início do tratamento o fechamento da lesão se comportou de maneira semelhante nos dois grupos, de acordo com o observado na Figura 10.

Embora os pacientes do grupo Fluconazol tenham demandado mais tempo para fechar a lesão, em relação ao Glucantime, esta diferença não foi significativa ( $p=0,071$ ). Algumas intercorrências podem estar contribuindo para esse alargamento do tempo de cura do grupo Fluconazol. Um deles apresentava lesão no cotovelo e relatou trauma local com debridamento da crosta que já se formava sobre a ferida e outro paciente relatou que escarificava a lesão, sempre que a mesma começava a cicatrizar. Como o tamanho da amostra é pequeno, estas intercorrências podem estar influenciando este resultado.

Houve falha terapêutica em dois pacientes do grupo Fluconazol e em um paciente do grupo Estibogluconato de meglumina. Um destes pacientes do grupo Fluconazol era uma senhora de 78 anos com lesão única, no maléolo. Ela foi tratada posteriormente com anfotericina B, evoluindo para cura. O segundo paciente que apresentou falha terapêutica ao Fluconazol era uma mulher de 28 anos, com lesão única em membro superior. Foi tratada com Estibogluconato de meglumina e também teve boa resposta, com fechamento da lesão. No grupo Estibogluconato de meglumina o paciente que apresentou falha terapêutica era uma senhora de 53 anos, com lesões múltiplas (3 lesões) nos membros superiores. Foi tratada por 8 semanas com Fluconazol, com boa resposta clínica. No período avaliado de 90 dias após a cura, nenhum paciente dos grupos apresentou recidiva da lesão.

Um período maior de avaliação poderá estar indicado com um prolongamento do seguimento de 90 para 180 dias, de forma a observar mais adequadamente a ocorrência de recidivas. Além disso, um retorno anual seria importante para um diagnóstico precoce da forma mucosa. A forma mucosa pode se apresentar em 3 a 5% dos casos de LTA causada por *L. braziliensis* e 50% dos

casos vão ocorrer nos primeiros 5 anos após a lesão inicial (WEIGLE, 1996). Isto propiciaria uma melhor resposta terapêutica e reduzindo as sequelas desfigurantes que têm sua gravidade diretamente relacionada ao tempo de evolução da doença (MARSDEN, 1986).

Foram observados poucos efeitos colaterais. No grupo Fluconazol, apenas dois pacientes relataram efeitos colaterais, um deles náusea e outro sonolência. Não houve alteração relevante na função renal ou hepática em nenhum dos grupos. Esses achados, no grupo Fluconazol, estão de acordo com estudos já relatados na literatura, de uma maneira geral, apresentando baixa toxicidade. Quando comparados com grupo placebo e com outros antifúngicos, a toxicidade e os efeitos colaterais não são estatisticamente significantes (EGUNSOLA *et al*, 2013).

Observou-se uma boa aderência ao tratamento com Fluconazol e é possível que, em parte, isso se deva ao fato de ser uma medicação oral, eliminando a dor associada a administração de drogas parenterais e reduzindo a necessidade do deslocamento do paciente pois o mesmo não precisava vir todos os dias ao ambulatório para ser medicado. Havia a comodidade da medicação ser dispensada para 4 semanas de tratamento a cada retorno do paciente.

Além dessa vantagem, de uma maior aderência medicamentosa, o Fluconazol oral apresenta ainda um custo de tratamento por paciente menor em relação aos medicamentos parenterais usados no tratamento da LTA (NEVES, 2011). O tratamento prescinde de toda uma estrutura necessária para administração de drogas parenterais e seguimento de suas reações adversas durante e após a administração e não contribui para o absenteísmo laboral pois não exige o deslocamento do paciente ao local de administração do medicamento.

O Estibogluconato de meglumina, tem sido a única droga disponível e eficaz no tratamento da LTA (HALDAR *et al.*, 2011). Nesses quase 70 anos todos os pacientes vêm sendo submetidos a tratamento com uma droga de administração obrigatoriamente parenteral, exigindo ambiente hospitalar ou ambulatorial, com conseqüente deslocamento do paciente, inconveniente de dor na aplicação e presença de efeitos colaterais graves. Esse fato tem contribuído para uma menor aderência medicamentosa e conseqüentemente maior desenvolvimento de cepas resistentes e da forma mucosa da LTA. A formação de cepas resistentes é observada em países de alta endemicidade e se manifesta de forma clara através de

uma alta taxa de resistência ao tratamento com antimoniato de meglumina (HALDAR, 2011).

Este trabalho representa um estudo preliminar, com base em dados secundários, apresentando as limitações características desse tipo de estudo. No entanto, os dados permitiram conclusões pertinentes.

O Fluconazol na dose de 8mg/kg/dia desponta como uma alternativa eficaz para o tratamento de LTA aliando eficácia terapêutica, via de administração oral, poucos efeitos colaterais e custo acessível, propiciando maior aderência medicamentosa. A ampliação deste estudo é necessária, para a confirmação destes achados.

## 7 CONCLUSÃO

O Fluconazol oral na dose de 8mg/kg/dia apresentou boa resposta terapêutica no tratamento da LTA, semelhante à apresentada pelo grupo Estibogluconato de meglumina.

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tempo de cura apresentado pelo grupo tratado com Fluconazol e o tempo de cura apresentado pelo grupo tratado com Estibogluconato de meglumina .

## REFERÊNCIAS

- AKIYAMA, HJ; MCQUILLEN, NK. Interaction and transformation of *Leishmania donovani* within in vitro cultured cells. An electron microscopical study. *Am J Trop Med Hyg.* 1972 Nov;21(6):873-9.
- ALRAJHI, A.A.; IBRAHIM, E.A.; DE VOL, E.B.; KHAIRAT, M.; FARIS, R.M.; MAGUIRE, J.H. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med.*, v.346, n.12, p.891-5, 2002.
- ALNAIM, L.; ABOU A.N.; ZAGHLOUL I; AL-JASER M. Effects of Fluconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimony in cutaneous leishmaniasis-infected hamsters. *Int. J. Antimicrob Agents.*, v.29, n.6, p.728-32, Jun. 2007.
- ASSIS, DN. Biodistribuição do fluconazol marcado com <sup>99m</sup>Tecnécio, livre e encapsulado em nanocápsulas, em um modelo experimental de infecção com *Candida albicans*. 2007. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.
- BACELLAR O, LESSA H, SCHRIEFER A, MACHADO P, RIBEIRO DE JESUS A, DUTRA WO, GOLLOB KJ, CARVALHO EM. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect Immun.* 2002 Dec;70(12):6734-40.
- BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev. Bras. Epidemiol.*, v.7, n.3, 2004.
- BERMAN, J. D. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev. Inf. Dis.*, [S.l.], v.10, p.560-586, 1988.
- BERMAN <sup>1</sup>, J.D. Clinical status of agents being developed for leishmaniasis. *Expert Opin Investig Drugs.* v.14, n.11, p.1337-46, Nov. 2005.
- BERMAN, J.D., Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Oct;16(5):397-401.
- BERMAN <sup>2</sup>, J. D. Recent Developments in Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Infectious Disease*, v.7, n.1, p.33-38, Jan. 2005.
- BIDDLESTONE LR, HEPBURN NC, MCLAREN KM. A clinico-pathological study of cutaneous leishmaniasis in British troops from Belize. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994 Nov-Dec;88(6):672-6.
- BITTAR, R.C.; NOGUEIRA, R.S.; VIEIRA-GONÇALVES, R; PINHO-RIBEIRO, V.; MATTOS, M.S.; OLIVEIRA-NETO, M.P.; COUTINHO, S.G.; DA-CRUZ, A.M. T-cell responses associated with resistance to *Leishmania* infection in individuals from endemic areas for *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Inst Oswaldo Cruz.* v.102, n.5, p.625-30, Aug. 2007.
- BITTENCOURT AL, BARRAL A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991 Jan-Mar;86(1):51-6.

CAMARGO, L.; BARCINSKI, M. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. Cienc. Cult., v.55, n.1, São Paulo, Jan./Mar. 2003.

CARVALHO, B.M.; MAXIMO, M; COSTA, W.A.; DE SANTANA, A.L.; DA COSTA, S.M.; DA COSTA REGO, T.A.; DE PITA PEREIRA, D.; RANGEL, E.F. Leishmaniasis transmission in an ecotourism area: potential vectors in Ilha Grande, Rio de Janeiro State, Brazil. Parasit Vectors., v.13, n.1, p.325, Nov. 2013.

CARVALHO, E.M, BARRAL A, COSTA JM, BITTENCOURT A, MARSDEN P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. Acta Trop. 1994 Apr;56(4):315-25

CARVALHO, G.M.; GONTIJO, C.M.; FALCÃO, A.L.; ANDRADE FILHO, J.D. Estudo do flebotomíneo (Diptera: Psychodidae) coletado na área endêmica para Leishmania na região metropolitana de Belo Horizonte, Brasil. Jornal de Medicina Entomologia. v.47, n.6, p.972-6, Nov. 2010.

CARVALHO, E.M. et al. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. Acta Tropical, [S.l.], v.56, p.315-325, 2002.

CHOUIHI, E.; AMRI, F.; BOUSLIMI, N.; SIALA, E.; SELMI, K.; ZALLAGUA, N.; BEN ABDALLAH, R.; BOURATBINE, A.; AOUN, K. Cultures on NNN medium for the diagnosis of leishmaniasis]. Pathol Biol (Paris), v.57, n.3, p.219-24, May, 2009.

COSTA JM, NETTO EM, VALE KC, OSAKI NK, TADA MS, MARSDEN PD Spontaneous healing of cutaneous Leishmania braziliensis braziliensis ulcers. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1987;81(4):606.

CUNNINGHAM, A.C. Parasitic adaptative mechanisms in infection by Leishmania. Exp. Mol. Pathol, v. 72, p.132-141, 2002.

DE OLIVEIRA, A.P.; DE CASTRO, M.C.; DE ALMEIDA, A.F.; SOUZA, M.D.E.; OLIVEIRA, B.C.; REIS, L.C.; GOTO, H.; DE BRITO, M.E.; CELESTE, B.J.; MARTINS-FILHO, O.A.; PEREIRA, V.R. Comparison of flow cytometry and indirect immunofluorescence assay in the diagnosis and cure criterion after therapy of American tegumentary leishmaniasis by anti-live Leishmania (Viannia) braziliensis immunoglobulin. G. J Immunol Methods., v.31, n.1-2, p.245-53, Jan. 2013.

DOUGALL, A.; SHILTON, C.; LOW CHOY, J.; ALEXANDER, B.; WALTON, S. New reports of Australian cutaneous leishmaniasis in Northern Australian macropods. Epidemiol Infect., v.137, n.10; p.1516-20, Oct. 2009.

EGUNSOLA, O.; ADEFURIN, A.; FAKIS, A.; JACQZ-AIGRAIN, E.; CHOONARA, I.; SAMMONS, H. Safety of fluconazole in paediatrics: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol., v.69, n.6, p.1211-21, Jun.2013.

EMAD, M.; HAYATI, F.; FALLAHZADEH, M.K.; NAMAZI, M.R. Superior efficacy of oralfuconazole 400 mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous leishmania major infection: a randomized clinical trial. J Am Acad Dermatol., v.64, n.3, p.606-8, Mar.2011.

FABER, W.R.; OSKAM, L.; VAN GOOL, T.; KROON, N.C.; KNEGT-JUNK, K.J.; HOFWEGEN, H.; VAN DER WAL, A.C.; KAGER, P.A. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. J Am Acad Dermatol.,v.49, n.1, p.70-4, Jul. 2003.



FALQUETO, A.; SESSA, P.A.; FERREIRA, A.L.; VIEIRA, V.P.; SANTOS, C.B.; VAREJÃO, J.B.; CUPOLILLO, E.; PORROZZI, R.; CARVALHO-PAES, L.E.;

FONTELES, R. Estudo do ciclo de vida, fonte alimentar e capacidade vetorial de *Lutzomyia whitmani* em condições experimentais no Maranhão, Brasil, São Luís. 2009. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade e Conservação). Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Maranhão, 2009.

GENARO, O.; NEVES, D. P. Leishmaniose Tegumentar Americana. Parasitologia Humana. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2003, p.97-100.

GIL, J.F.; HOYOS, C.L.; CIMINO, R.O.; KROLEWIECKI, A.J.; LÓPEZ QUIROGA, I.; CAJAL, S.P.; JUÁREZ, M.; GARCÍA BUSTOS, M.F.; MORA, M.C.; MARCO, J.D.; NASSER, J.R. Role Of Three Elisa Tests Using Promastigote Homogenates of *Leishmania Braziliensis* L. *Amazonensis* And *L. Guyanensis* In The Diagnosis of Tegumentary Leishmaniasis. *Medicina*, v.71, n.5, p.420-8, 2011.

GLASSER JS, MURRAY CK. Central nervous system toxicity associated with liposomal amphotericin B therapy for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Apr;84(4):566-8.

GOLDMAN, L.; BENNETT, J.C. Cecil – Tratado de Medicina Interna. 21.ed., v.2, Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001, p. 2184-2190.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.36, n.1, p.71-80, 2003

GOODWIN LG .Pentostam (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995 May-Jun;89(3):339-41

GRIMALDI JÚNIOR, G. Características Clínicas e Epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana forma cutânea e mucocutânea no Estado do Espírito Santo Brasil. *Mem Instituto Oswaldo Cruz*, v.98, n.8, p.1003-10, Dec. 2003.

GRIMALDI G JR, TESH RB, MCMAHON-PRATT D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Dec;41(6):687-725.

GROGL, M.; HICKMAN, M.; ELLIS, W.; HUDSON, T.; LAZO, J.S.; SHARLOW, E.R.; JOHNSON, J.; BERMAN, J.; SCIOTTI R, J. Drug discovery algorithm for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.*, v.88, n.2, p.216-21, Feb. 2013.

GUENIN-MACÉ, L.; OLDENBURG, R.; CHRÉTIEN, F.; DEMANGEL, C. Pathogenesis of skin ulcers: lessons from the *Mycobacterium ulcerans* and *Leishmania* spp. *Pathogens. Cell Mol Life Sci.*, Jan. 2014.

GUERRA JA, BARBOSA MD, LOUREIRO AC, COELHO CP, ROSA GG, COELHO LI .American tegumentary leishmaniasis in children: epidemiological aspects of cases treated in Manaus, Amazonas, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2007 Sep;23(9):2215-23.

HALDAR, A.K.; PRADIP, S.; SYAMAL, R. Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. *Mol Biol Int.*, v.2011, 2011.

HERNÁNDEZ, C.A. Natural history of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Biomedica*. v.26, Suppl 1, p.10-2, Oct. 2006.

HORBER, F.F.; LERUT, J.P.; REICHEN, J.; ZIMMERMANN, A.; JAEGER, P.; MALINVERNI, R. Visceral leishmaniasis after orthotopic liver transplantation: impact of persistent splenomegaly. *Transpl Int.*, v.6, n.1, p.55-7, Jan. 1993.

KUNZLER, A.; NEUENFELDT, P.D.; DAS NEVES, A.M.; PEREIRA, C.M.; MARQUES, G.H.; NASCENTE, P.S.; FERNANDES, M.H.; HÜBNER, S.O.; CUNICO, W. Synthesis, antifungal and cytotoxic activities of 2-aryl-3-((piperidin-1-yl) ethyl) thiazolidinones. *Eur J Med Chem.*, v.64, p.74-80, Jun. 2013.

KUNZLER, B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of nonantimony treatment in the austere environment. Using cryotherapy, thermotherapy, and photodynamic therapy as an alternative method of treatment. *J Spec Oper Med.*, v.13, n.4, p.40-5, 2013.

LAFFITTE, E.; GENTON, B.; PANIZZON, R.G. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica*: treatment with oral fluconazole. *Dermatology*. v.210, n.3, p.249-51, 2005.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, v.273, n.5664, p.595-600, 1978.

LAINSON, R. Ecological interactions in the transmission of the leishmaniasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, v.31, n.321 (1207) p.389-404, Oct.1988.

LESSA HA, CARVALHO EM, MARSDEN PD. Eustachian tube blockage with consequent middle ear infection in mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994 Apr-Jun;27(2):103.

LIMA, B.S.; DANTAS-TORRES, F.; DE CARVALHO, M.R.; MARINHO-JUNIOR, J.F.; DE ALMEIDA, E.L.; BRITO, M.E.; GOMES, F.; BRANDÃO-FILHO, S.P. Small mammals as hosts of *Leishmania* spp. in a highly endemic area for zoonotic leishmaniasis in North-Eastern Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v.107, n.9. p.592-7, Sep. 2013.

LIU, S.; HOU, Y.; CHEN, X.; GAO, Y.; LI, H.; SUN, S. Combination of fluconazole with non-antifungal agents: A promising approach to cope with resistant *Candida albicans* infections and insight into new antifungal agent discovery. *Int J Antimicrob Agents.*, v.22, n.14, p.S0924-8579, Jan. 2014.

LÓRÁND, T.; KOCSIS, B. Recent advances in antifungal agents. *Mini Rev Med Chem.*, v.7, n.9, p.900-11, Sep. 2007.

LUNEDO, S.N.; THOMAZ-SOCCOL, V.; DE CASTRO, E.A.; TELLES, J.E. Immunocytochemical and immunohistochemical methods as auxiliary techniques for histopathological diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Acta Histochem.*, v.114, n.3, p.252-8, May. 2012.

MACHADO, P.; ARAÚJO, C.; DA SILVA, A.T.; ALMEIDA, R.P.; D'OLIVEIRA JR, A.; BITTENCOURT, A.; CARVALHO, E.M. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Infect Dis*. v.15, n.12, p.E69-73, Jun. 2002.

MAGALHÃES, U.O. Modelagem Molecular e Avaliação da Relação Estrutura-Atividade Acoplados a Estudos Físico-Químicos, Farmacocinéticos e Toxicológicos In Silico de Derivados Heterocíclicos com Atividade Leishmanicida. 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Farmácia, Rio de Janeiro, 2009.

MALIK, A. Origin of drugs in current use: the Diflucan story, 2001. Available at: [http://www.world-offungi.org/Mostly\\_Medical/Abrar\\_Malik/Abrar\\_Malik.htm](http://www.world-offungi.org/Mostly_Medical/Abrar_Malik/Abrar_Malik.htm). Accessed 24 September 2010.

MARSDEN PD1, LESSA HA, OLIVEIRA MR, ROMERO GA, MAROTTI JG, SAMPAIO RN, BARRAL A, CARVALHO EM, CUBA CC, MAGALHÃES AV, MACEDO VO. Clinical observations of unresponsive mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Oct; 59(4):543-5

MARSDEN PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80(6):859-76. Review

MARSDEN PD, TADA MS, BARRETO AC, CUBA CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *TRANS R Soc Trop Med Hyg.* 1984; 78(4):561-2.

MARSDEN, P.D. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.18, p.187-198, 1985.

MARZOCHI, M.C.; COUTINHO, S.G.; SABROZA, P.C.; DE SOUZA, W.J. Imunofluorescência indireta e intradermoreação de Montenegro para leishmaniose cutânea tegumentar em moradores da região de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo dos resultados observado em 1974 e 1978. *Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo.* v.22, n.3, p.149-55, Mai-Jun.1980.

MCGWIRE, B.S.; SATOSKAR, A.R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM.* v.107, n.1, p.7-14, Jan. 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania-HIV* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 106 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. 2 ed. atual. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007.

MINODIER, P.; NOËL, G.; BLANC, P.; UTERS, M.; RETORNAZ, K.; GARNIER, J.M. Management of cutaneous leishmaniasis in adults and children. *Med Trop. (Mars)* v.65, n.5, p.487-95, Nov. 2005.

MØLGAARD-NIELSEN, D.; PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.*, v.29, n.9, p.830-9, Aug. 2013.

MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs*, v.73, n.17, p.1889-920, Nov. 2013.

MORIZOT, G.; DELGIUDICE, P.; CAUMES, E. et al. Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg*, v.76, p.48–52, 2007.

MOURA, T. R.; NOVAIS, F.O.; OLIVEIRA, F.; CLARÊNCIO, J.; NORONHA, A.; BARRAL, A.; BRODSKY, C.; OLIVEIRA, C. Toward a Novel Experimental Model of Infection To Study American Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis*. *Infect Immun.* v.73, n.9, p. 5827–5834, Sep 2005.

MURRAY, H.W. Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. *Am J Trop Med Hyg.*, v.86, n.3, p.434-440, Mar. 2012.

NEVES, D.B.; CALDAS, E.D.; SAMPAIO, R.N. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis - relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v.106, n.3, p.186-90, Mar. 2012.

NEVES, LO. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol.*, v.86, n.6, p.1092-101, 2011.

NIEVES, E.; PIMENTA, P.F. Influence of vertebrate bloodmeals on the development of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in the sand fly *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae). *Am J Trop Med Hyg.*, v.67, n.6, p.640-7, Dec. 2002.

NIEVES, E.; PIMENTA, P.F. Desenvolvimento da *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis* no flebotômico *Lutzomyia migonei* (Diptera: Psychodidae). *J Med Entomol.*, v.37, n.1, p.134-40, Jan. 2000.

NOBRES, E.S. et al. Incidência de leishmaniose tegumentar americana no norte de Mato Grosso entre 2001 e 2008. *Acta Amaz.*, v.43, n.3, Manaus, Sept. 2013.

NOGUEIRA, M.F.; SOTTO, M.N; CUCÉ, L.C. American tegumentary leishmaniasis: Langerhans cells in Montenegro skin test. *Rev Inst Med Trop.* v.50, n.5, p.283-6, São Paulo, Sep-Oct. 2008.

PANOSIAN, C.B.M.; BARZA, F.; SZOKA, WYLER, D.J. Antimicrob Agents Chemother. Treatment of experimental cutaneous leishmaniasis with liposome-intercalated amphotericin B. *Antimicrob. Agents Chemother*, v.25, n.5, p.655–656, May. 1984.

PEARSON, R.D.; ROMITO, R.; SYMES, P.H.; HARCUS, J.L. Interação da forma promastigota da *Leishmania donovani* com macrófagos humanos: penetração do parasita, sobrevivência intracelularmente e multiplicação. *Infect Immun.*, v.32, n.3, p.1249-53, Jun. 1981.

PEARSON, R.D.; SOUSA, A.Q. Clinical spectrum of Leishmaniasis. Clin Infect Dis. v.22, n.1, p.1-13, Jan. 1996.

PETERSON AT, SHAW J. Lutzomyia vectors for cutaneous leishmaniasis in Southern Brazil: ecological niche models, predicted geographic distributions, and climate change effects Int J Parasitol. 2003 Aug;33 (9):919-31.

RANGEL EF, BARBOSA AF, ANDRADE CA, SOUSA NA, WERMELINGER ED Development of Leishmania (Viannia) braziliensis vianna, 1911 in Lutzomyia intermedia (Lutz & Neiva, 1912) (Diptera:Psychodidae:Phlebotominae) under experimental conditions. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1992 Apr-Jun; 87(2):235-8.

RANGEL EF, LAINSON R. Proven and putative vectors of American cutaneous leishmaniasis in Brazil: aspects of their biology and vectorial competence. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009 Nov; 104(7):937-54.

RANGEL EF, BARBOSA AF, ANDRADE CA, SOUSA NA, WERMELINGER ED Studies on sandfly fauna (Diptera: Psychodidae) in a foci of cutaneous leishmaniasis in mesquita, Rio de Janeiro State, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1990 Jan-Mar;85(1):39-45

REY, L. Bases da Parasitologia Médica. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2010.

RIBEIRO DE LIMA, L.C.; MARZOCHI, M.C.; SABROZA, P.C. Flebotomíneos em áreas de ocorrência de Leishmaniose no Distrito de Campo Grande. Revista Brasileira Doenças Tropicais, v.33, p.64-74, 1981.

RIOUX, J.A.; LANOTTE, G.; SERRES, E.; PRATLONG, F.; BASTIEN, P.; PERIERES, J. Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. Ann Parasitol Hum Comp., v.65, n.3, p.111-25, 1990.

ROCHA, R.D.; GONTIJO, C.M.; SANTOS, S.M.; CARVALHO, A.T.; FERRARI, T.C.; OLIVEIRA, R.C.; MARQUES, M.J.; MAYRINK, W. [Performance analysis of the research of IgG antibodies alive promastigote anti-forms of Leishmania (V.) braziliensis (AAPV-IgG), for flow cytometry in the diagnosis of the leishmaniasis american tegumentar]. Rev Soc Bras Med Trop., v.36, Suppl 2, p.15-8, 2003.

ROSE, K.; CURTIS, J.; BALDWIN, T.; MATHIS, A.; KUMAR, B.; SAKTHIANANDESWAREN, A.; SPURCK, T.; LOW CHOY, J.; HANDMAN, E. Cutaneous leishmaniasis in red kangaroos: isolation and characterisation of the causative organisms. Int J Parasitol., v.34, n.6, p.655-64, May. 2004.

SANTOS, F.P. Aspectos clínicos e histopatológicos do miocárdio de cães naturalmente infectados com leishmaniose visceral. 2013. Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Ciência Animal da Universidade Federal do Pampa, 2013.

SATOW, M.M.; YAMASHIRO-KANASHIRO, E.H.; ROCHA, M.C.; OYAFUSO, L.K.; SOLER, R.C.; COTRIM, P.C.; LINDOSO, J.A. Applicability of kDNA-PCR for routine diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a tertiary reference hospital. Rev Inst Med Trop., São Paulo, v.55, n.6, p.393-9, Nov.-Dec. 2013.

SCHUBACH A, MARZOCHI MC, CUZZI-MAYA T, OLIVEIRA AV, ARAUJO ML, OLIVEIRA AL, PACHECO RS, MOMEN H, CONCEICAO-SILVA F, COUTINHO SG, MARZOCHI KB. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg.* 1998 Jun;58(6):824-7

SHAW, J.J.; ET, A.L. Leishmaniasis in Brazil. VII. Further observations on the feeding habitats of *Lutzomyia flaviscutellata* (mangabeira) with particular reference to its biting habits at different heights. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v.66, n.5, p.718-23, 1972.

SILVA, J.S.; GALVÃO, T.F.; PEREIRA, M.G.; SILVA, M.T. Treatment of American tegumentary leishmaniasis in special populations: a summary of evidence. *Rev. Soc Bras Med Trop.*, v.46, n.6, p.669-77, 2013.

SKLAVOS, A.V.; WALLS, T.; WEBBER, M.T.; WATSON, A.B. Cutaneous leishmaniasis in a child treated with oral fluconazole. *Australas J Dermatol.*, v.51, n.3, p.195-7, Aug. 2010.

SOUSA, A.Q.; FRUTUOSO, M.S.; MORAES, E.A.; PEARSON, R.D.; POMPEU, M.M. (High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna) braziliensis*. *Clinical Infectious disease: na oficial publication of Infectious Disease Society of America.* *Clínica Infectious disease*, v.53, n.7, p.693-5, Oct. 2011.

SOUZA, W.J.; SABROZA, P.C.; SANTOS, C.S.; DE SOUSA, E.; HENRIQUE, M.F.; COUTINHO, S.G. Montenegro skin tests for American cutaneous leishmaniasis carried out on school children in Rio de Janeiro, Brazil: an indicator of transmission risk. *Acta Trop.*, v.52, n.2-3, p.111-9, Dec.1992.

STRAZZULLA, A.; COCUZZA, S.; PINZONE, M.R.; POSTORINO, M.C.; COSENTINO, S.; SERRA, A.; CACOPARDO, B.; NUNNARI, G. Mucosal leishmaniasis: an underestimated presentation of a neglected disease. *Biomed Res Int.*, p. 805108, 2013.

SUNDAR, S.; RAI, M. Advances in the treatment of leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* v.15, n.6, p.593-8, Dec. 2002.

THIYANARATNAM, J.; COHEN, P.R.; POWELL, S. Fluconazole-associated Stevens-Johnson syndrome. *J Drugs Dermatol.*, v.9, n.10, p.1272-5, Oct. 2010.

TUON FF1, AMATO VS, GRAF ME, SIQUEIRA AM, NICODEMO AC, AMATO NETO V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2008 Feb; 47(2):109-24.

VOTÝPKA, J.; KASAP, O.E.; VOLF, P.; KODYM, P.; ALTEN, B. Risk factors for cutaneous leishmaniasis in Cukurova region, Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop.*, v.9, n.6, p.669-677, Oct. 2013.

WATT, K.; BENJAMIN JÚNIOR, D.K.; COHEN-WOLKOWIEZ, M. Pharmacokinetics of antifungal agents in children. *Early Hum Dev.*, v.87, Suppl 1, p.S61-5, Mar. 2011.

WEIGEL, M.M.; ARMIJOS, R.X. Traditional and conventional medical treatment of cutaneous leishmaniasis in rural Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. v.10, n.6, p.395-404, Dec. 2001.

WEIGLE, K.A.; SARAIVIA, N.G. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous Leishmaniasis. *Clin Dermatol*. v.14, n.5, p.433-50, Sep-Oct. 1996.

WEIGLE, K.A.; SANTRICH, C.; MARTINEZ, F.; VALDERRAMA, L.; SARAIVIA, N.G. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: environmental and behavioral risk factors for infection, clinical manifestations, and pathogenicity. *J Infect Dis*. v.168; n.3, p.709-14, Sep. 1993.

WHO. Global Health Observatory (GHO). Disponível em: [http://www.who.int/gho/neglected\\_diseases/leishmaniasis/en/](http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/) Acesso em: 02 Mar. 2014.