

4. Tratamento da LV e os Efeitos Colaterais

4.1. Quais são os critérios, dependendo dos recursos disponíveis, para se iniciar a terapia?

Outras causas do quadro clínico devem ser excluídas, como a malária (ver Seção 2).

Preferentemente, todos os casos de LV devem ser confirmados mediante parasitologia. Em condições de campo, entretanto, as características clínicas e um resultado positivo no teste sorológico para *Leishmania* (introdermorreação de Montenegro; ver Seção 3) ou, em menor grau, no teste de formol-gel (ver Seção 3) e, quando disponível, IRM negativo, justificam o início da terapia (Diapositivo 35) (o exame de reação alérgica de hipersensibilidade celular retardada, IRM, é negativo na LV ativa).

Em áreas remotas, onde não é possível realizar exames parasitológicos ou sorológicos, poderá ser necessário iniciar um tratamento tentativo, caso a malária e outras possíveis causas tenham sido excluídas. A resposta ao antimônio pentavalente pode ser verificada em uma semana a dez dias, com diminuição da febre, maior bem-estar e aumento do apetite.

A LV clínica (sintomática) (ver parágrafos 2.1 e 2.2, anteriores) não é benigna nem auto-limitada e precisa ser tratada, visto que é fatal na ausência de terapia apropriada.

4.2. Como deve ser administrada a terapia com antimoniais? Quais são os efeitos colaterais e as contra-indicações? Quanto custa o tratamento?

Tratamento

A Organização Mundial da Saúde recomenda tratamento com 20 mg Sb^v/kg/dia, durante 30 dias. Anteriormente, recomendava-se um máximo de 850 mg Sb^v/dia. Entretanto, mais recentemente, o esquema terapêutico foi avaliado e não há mais limite máximo na dose diária de 20 mg/kg. O medicamento pode ser administrado mediante uma única injeção intramuscular diária (o que é preferível, para as crianças) enquanto que, nos adultos, o volume maior de antimônio pentavalente a ser administrado poderá exigir injeção intravenosa ou infusão. A injeção intravenosa deve ser administrada durante 5 – 10 minutos e a infusão, diluída em 50 – 100 ml de solução de dextrose a 5 %. Em crianças

muito emaciadas, poderá ser necessário administrar o volume total dividido entre vários locais. Os três preparados de antimônio pentavalente atualmente disponíveis são:

- (1) Pentostam (stibogluconato de sódio), distribuído pela Wellcome, Reino Unido, contém 100 mg Sb^v/ml.
- (2) Glucantime (antimoniato de meglumina), distribuído por Rhône-Poulenc, Rorer/Specia, França, e Rhodia Farma, Brasil, contém 85 mg Sb^v/ml.
- (3) Antimônio-gluconato de sódio (semelhante ao stibogluconato de sódio), distribuído na Índia por Albert David Limited, Nova Delhi; Stibanate Company Limited, Calcutá; e Anoco Pharmaceuticals, Patna. Contém 100 mg Sb^v/ml.

Efeitos colaterais ao tratamento com antimoniais

Na prática clínica, são comuns os efeitos colaterais discretos, incomuns os efeitos colaterais moderados e muito raros os efeitos colaterais graves. Os efeitos colaterais mais freqüentes são dor no local da injeção, dores musculares (mialgia), dores nas articulações (artralgia), inapetência e náuseas. Esses sintomas são relativamente discretos; tanto a mialgia quanto a artralgia podem ser controladas com paracetamol. Podem ocorrer alterações cardíacas no segmento QT do ECG, recomendando-se, portanto, exame eletrocardiográfico antes do início da terapia e acompanhamento semanal durante o tratamento. As arritmias importantes e a parada cardíaca são achados clínicos muito incomuns. Em circunstâncias ideais, as funções hepática e renal devem ser monitoradas e a amilase controlada semanalmente, embora só raramente levem à doença sintomática.

Não há qualquer contra-indicação ao tratamento com antimônio pentavalente, e mesmo os pacientes muito graves respondem a essa terapia. Não há contra-indicação ao uso dessa droga durante a gravidez. No caso de cardiopatia, nefropatia ou hepatopatia subjacente, recomenda-se monitorar o paciente durante o tratamento e considerar a administração de outras drogas.

Custo

O custo do tratamento é muito alto. Para um paciente de 60kg, o custo aproximado do Pentostam será US\$150; do Glucantime, US\$120; e do Antimônio-gluconato de sódio, US\$16.

Outros aspectos do tratamento

O tratamento da LV pode incluir custos consideráveis não associados aos medicamentos: internação hospitalar, alimentação reforçada, transporte e perda de renda dos acompanhantes. Em condições ideais, todos os pacientes devem ser tratados no hospital.

Na prática, o ônus econômico do tratamento hospitalar significa que, nos países com menos recursos para a saúde, o tratamento dos casos de LV sem complicações é realizado mediante injeções diárias no ambulatório ou em casa, por agentes de saúde, e só alguns casos são encaminhados ao hospital, para internação.

Os critérios para o encaminhamento dos pacientes para tratamento hospitalar incluem: anemia grave (hemoglobina inferior a 5 g/100 ml), diarreia grave ou prolongada, emaciação grave, ou ausência de resposta ao tratamento.

Nos casos de resposta clínica insuficiente, deve se suspeitar alguma infecção simultânea, como malária, HIV ou tuberculose. Nesses casos, o paciente com tuberculose e LV intercorrentes deve ser encaminhado ao hospital, para tratamento simultâneo de ambas as patologias. Os casos sem resposta clínica e de recidiva sempre devem ser encaminhados ao hospital.

4.3. Como devem ser tratados os casos que não respondem ao tratamento e as recidivas?

Os pacientes que não respondem a uma série de medicação com antimônio pentavalente e os casos de recidiva após conclusão do tratamento completo só deverão ser tratados novamente após confirmação parasitológica do diagnóstico, e a resposta à terapia deve ser monitorada mediante exames parasitológicos. Portanto, o paciente deve ser encaminhado a centro especializado.

Nos pacientes encaminhados por não responderem ao tratamento ou por recidiva, deve se investigar a possibilidade de infecção concomitante por tuberculose (bacterioscopia e, se possível, radiologia torácica), malária (microscopia de esfregaço sangüíneo corado pelo Giemsa), disenteria amébrica, abscesso hepático por ameba e HIV. Ocasionalmente, também poderá ser necessário administrar tratamento empírico contra febre tifóide.

Observações acerca da segunda série de medicação.

- (1) Em muitos casos, a dose exata, duração e qualidade do antimônio pentavalente utilizado para a primeira série de medicação são desconhecidas, em especial se o tratamento foi administrado em área remota. Nesses casos, é necessário supervisionar a administração de uma série de 20 mg Sb^v/kg/dia, durante 30 dias.
- (2) Se o paciente não apresentar resposta clínica a uma série supervisionada de medicação com antimônio pentavalente, após duas semanas de tratamento, ou se não responder parasitologicamente no final do tratamento (com resultados dos exames de aspirado de medula óssea ou outros aspirados ainda positivos para o parasita, após 30 dias de tratamento), será necessário administrar uma droga de segunda escolha ou uma combinação de drogas (ver a seguir).
- (3) *A prática de se utilizar séries intermitentes de antimônio pentavalente nos períodos de descanso é ilógica e deve ser desencorajada, pois pode levar ao surgimento de parasitas resistentes ao antimônio pentavalente.*

Drogas de segunda escolha

- (a) Anfotericina B (Fungizon, Squibb). Um esquema adequado é 0,5 mg/kg de infusão intravenosa, diariamente ou em dias alternados, até administrar um total de 20 mg/kg. Em algumas áreas, uma dose total menor tem sido bem sucedida, como na Índia, com dose total de 7 mg/kg. O principal efeito colateral da anfotericina B é a lesão renal e, portanto, a função renal deve ser monitorada semanalmente, durante o tratamento. As lesões renais podem ser reduzidas pré-hidratando o paciente com infusão salina normal. Se ocorrer aumento na uréia ou creatinina, o intervalo entre as doses deve ser aumentado. Outros efeitos colaterais incluem febre e anemia.
- (b) Aminosidina (paramomicina; Gabromicina, Farmatalia). A Aminosidina é um aminoglicosídeo anti-leishmania que pode ter ação sinérgica com o antimônio pentavalente. Um esquema adequado é de 20 mg Sb^v/kg/dia, durante 30 dias + 15 mg/kg/dia de aminosidina, durante o mesmo período. As duas drogas são administradas em injeções separadas, em locais diferentes. A aminosidina pode causar lesões renais e, portanto, recomenda-se

monitorar a uréia e a creatinina semanalmente, durante o tratamento. Além disso, pode afetar o nervo auditivo e causar surdez de tom agudo.

- (c) Outras drogas utilizadas na ausência de resposta à droga de primeira escolha e nas recidivas são: isotionato de pentamidina, 4 mg/kg, em dias alternados, durante 11 semanas; antimônio pentavalente + 20 mg/kg/dia de alopurinol, em doses divididas; anfotericina liposomal B (AmBisome), dose total de 20 – 30 mg/kg, ao longo de 10 – 20 dias; antimônio pentavalente + gamma-interferon. A pentamidina pode causar hipoglicemia, diabete, lesões renais e pancreatite. O AmBisome é eficaz e pouco tóxico, mas muito caro. A experiência tem demonstrado que pode ser administrado em cinco ou mais doses de 3 – 4 mg/kg, ao longo de dez dias, com excelentes resultados.

4.4. Quais são as medidas de apoio necessárias durante o tratamento?

Os pacientes devem receber nutrição adequada. Poderão ser adicionados suplementos vitamínicos e ferro.

Tratar a disenteria com antibióticos e agentes hidratantes.

Tratar a pneumonia com antibióticos.

Manter a higiene oral, a fim de prevenir infecções bucais (*cancrum oris*) e tratar imediatamente a *cancrum oris*, quando ocorre, com metronidazol e penicilina.

Manter a higiene cutânea e tratar a sepse cutânea.

Tratar a malária e/ou tuberculose, conforme o caso.

Só ocasionalmente, poderá ser necessário realizar uma transfusão sangüínea, nos casos de anemia grave ou sangramento decorrente de trombopenia.

A vitamina K pode ser benéfica em casos de epistaxe grave.

4.5. Como avaliar a cura?

No fim do tratamento (dia 30), a avaliação clínica deve demonstrar que o paciente aumentou de peso e a esplenomegalia regrediu. Além disso, o paciente não deverá ter apresentado febre nas duas ou três semanas anteriores. Os valores da hemoglobina e os leucócitos totais deverão ter aumentado.

Em geral, não é necessária confirmação parasitológica da cura, devendo esse procedimento ser reservado a casos de dúvida sobre resposta à terapia.

Entretanto, a confirmação parasitológica é indispensável no tratamento das recidivas.

Após o tratamento, o paciente deve ser avaliado ao fim de 1, 3, 6 e 12 meses. Os pacientes devem ser instruídos a voltar aos serviços de saúde se desenvolverem sintomas de LV ou erupção cutânea (PKDL).

Bom progresso clínico significa: não recorrência de febre, aumento continuado de peso e regressão continuada da esplenomegalia. Além disso, o valor da hemoglobina deverá continuar a aumentar.

A intradermoreação de Montenegro deverá positivar em 80 % dos pacientes, até 12 meses após tratamento bem sucedido.

A persistência de esplenomegalia não deve causar preocupação, contanto que os outros sintomas do paciente tenham melhorado; poderá persistir algum aumento residual do baço, durante meses ou anos, após tratamento bem sucedido.

A linfadenopatia, que é comum em muitas partes do mundo, como no Sudão e na Índia, poderá persistir meses ou anos, após tratamento bem sucedido.

Recidiva

Após uma série completa de tratamento efetivo em pacientes imunocompetente, menos de 5 % dos pacientes sofrem recidiva.

As características clínicas da recidiva são febre, perda de peso e esplenomegalia.

A LV recidiva ocorre, principalmente, ao longo dos três primeiros meses após tratamento, sendo pouco provável após doze meses.

4.6. Qual é o tratamento da leishmaniose cutânea pós-calazar (PKDL)?

A PKDL é tratada com antimônio pentavalente, nas mesmas doses e pelas mesmas vias utilizadas na LV. Na Índia, a terapia para os casos de PKDL é 20 mg Sb^v/kg/dia, durante 4 ou mais meses. Na África (Etiópia, Quênia e Sudão), 2 ou 3 meses de tratamento são suficientes. Quando as lesões melhoram, o tratamento clínico pode ser susgado, uma vez que, na PKDL, raramente ocorre recidiva.

4.7. Quais são os serviços e o material mínimo/especial necessários para o tratamento?

Estoques adequados de antimônio pentavalente, bem como seringas e agulhas estéreis, são necessários no tratamento de LV sem complicações, no ambulatório ou em casa, por agentes de saúde.

Para o tratamento de casos que não respondem à terapia ou de recidivas (ver Seção 3 e apêndices pertinentes), são necessários serviços hospitalares que tenham acesso aos testes de diagnóstico parasitológico e sorológico (e, se possível, à intradermoreação de Montenegro). Outros serviços hospitalares são necessários no caso de pacientes com infecções intercorrentes pelo HIV e por outros agentes (ver 4.3, anterior).