

Módulo 4

Tratamento

Tratamento

APRESENTAÇÃO DO MÓDULO

Chegou a hora de tratar a Leishmaniose, ou melhor, de cuidar do doente com Leishmaniose. **Por onde começar a abordagem terapêutica?** Com o objetivo de organizar a conduta podemos dividir o tratamento em duas partes: os cuidados com a ferida e o emprego do antimonial pentavalente (atualmente no Brasil o único medicamento disponível é antimoniato de meglumina - o Glucantime®). Vamos, então, começar pelas medidas de caráter geral.

1. Cuidados Gerais com a Ferida

Os cuidados gerais com a ferida são muito importantes para evitar a infecção secundária, que é o principal motivo do desconforto relacionado à doença. Este aspecto ganha ainda maior relevância quando a lesão está localizada na mucosa nasal, pois é comum a obstrução dos canais de drenagem dos seios de face com sinusite bacteriana. Em ambos os casos, seja na forma cutânea como na forma mucosa, **a limpeza da lesão** é o primeiro cuidado a ser instituído.

Os portadores de lesões cutâneas devem ser orientados a lavar a lesão com água e sabão de coco uma vez ao dia, preferencialmente na hora do banho, podendo retirar crostas que tenham amolecido e se soltado. Ao final do procedimento, secar com cuidado. Não é recomendado o uso de cremes ou pomadas. A lesão poderá permanecer descoberta ou coberta com gaze umedecida em óleo mineral ou óleo de girassol apenas para evitar que a gaze fique aderida ao fundo da lesão. Alternativamente pode-se cobrir com gaze seca e retirá-la com soro fisiológico ou água corrente durante o banho.

O curativo deve ser fixado com atadura de crepom. É aconselhável evitar o uso de esparadrapo, pois o uso prolongado, como acontece na Leishmaniose, acaba por sensibilizar a pele e provocar alergia. Em caso de haver infecção secundária traduzida por dor, vermelhidão, edema, exsudato purulento está indicado o uso de antibióticos por via oral.

Portadores de lesões mucosas sofrem com a formação de crostas no nariz e obstrução nasal que muitas vezes atrapalha o sono. Quando há lesões no palato apresentam dificuldade para ingestão de alimentos, o que acarreta perda de peso. Os pacientes com lesões mais extensas, com frequência apresentam infecção secundária e devem ser tratados com antibióticos.

O paciente deve ser orientado a instilar, sob a forma de esguicho, soro fisiológico 0,9%, em ambas as narinas cerca de 4 a 6 vezes ao dia, intensificando a aplicação à noite. A solução que sair na garganta deve ser cuspidada. Pode-se utilizar para a instilação, frascos como almotolias ou seringas sem agulhas.

A limpeza abundante da cavidade nasal com soro fisiológico é fundamental para melhorar este quadro.

MÓDULO 4

A utilização do soro morno é mais confortável e desloca com mais eficiência as crostas. O paciente pode colocar o frasco do soro imerso em recipiente com água quente, como um banho-maria e testar a temperatura no dorso da mão à semelhança da verificação da temperatura da mamadeira das crianças.

Nunca permitir o uso de qualquer tipo de objeto para a retirada das crostas nasais, nem cotonetes, nem palitinhos, grampos ou sequer a ponta dos dedos.

O soro deve ser usado sempre que o paciente sentir necessidade. Intensificar os cuidados três dias antes da biópsia de mucosa.

Quando as lesões mucosas estendem-se para a nasofaringe, palato e laringe o quadro é considerado grave e o paciente deve ser hospitalizado. A higiene com soro fisiológico deve ser mantida e a dieta modificada. Os alimentos devem ser bem cozidos, triturados ou líquidos, com pouco sal ou condimentos e administrados em pequenas porções. Fica a critério médico a utilização de spray de xylocaína 10% antes das refeições, caso se opte por não fracioná-las.

Os cuidados com as lesões devem preceder o início do tratamento antimonial e devem perdurar até a completa epitelização. A única exceção está nos casos de lesões mucosas que evoluem com perfuração do septo, que demandam cuidado com a higiene nasal com soro fisiológico por toda a vida.

Veja no **Quadro 2** as abordagens terapêuticas na LTA.

Quadro 2. Abordagens Terapêuticas da LTA.

	Forma cutânea	Forma mucosa
1. Limpeza das lesões	Lavar com água e sabão de coco 1x/dia	Lavar com soro fisiológico morno 4 a 6x /dia
2. Dieta	Sem restrições	Alimentos bem cozidos ou triturados, com pouco condimento, quando houver lesões na cavidade oral e faringe.
3. Tratamento específico	Glucantime® 10 a 20mg Sb5+/ kg/dia 20 dias	Glucantime® 20mg Sb5+ /kg/ dia por 30 dias associado a Pentoxifilina 400mg VO 3X/ dia / 30 dias, até no máximo 3 ampolas.
4. Rotina laboratorial	Hemograma, teste de HIV, contagem de plaquetas, Ureia, Creatinina, Sódio, Potássio, TGO, TGP, gamaGT, Bilirrubina total e frações, Amilase, Lipase, ECG, EAS, Parasitológico de fezes{*}	Idem + RX de tórax, PPD, VDRL, Imunodifusão dupla para Paracoco e Histoplasma (para diagnóstico diferencial).
5. Critérios de internação	Recidiva por abandono de tratamento, co-morbidades;	Lesões extensas, comprometimento de laringe, idosos, co-morbidades;

(*) O parasitológico de fezes visa afastar co-infecção com helmintos, que pode interferir negativamente na Leishmaniose.

Fonte: Elaboração própria.

Os cuidados com as lesões devem preceder o início do tratamento antimonial e devem perdurar até a completa epitelização. A única exceção está nos casos de lesões mucosas que evoluem com perfuração do septo, que demandam cuidado com a higiene nasal com soro fisiológico por toda a vida.

2. Administração do Glucantime®

O sucesso do tratamento da Leishmaniose depende da correta administração do Glucantime® e controle dos seus efeitos adversos, bem como da participação esclarecida do paciente. Atualmente, no Brasil, o único medicamento disponível é o Glucantime®.

Existem também alguns pré-requisitos para o uso do Glucantime®. Que tal começarmos a nos preparar para aplicar um tratamento seguro?

O antimonial pentavalente continua sendo a droga de escolha para o tratamento da LTA. Embora seja um medicamento com elevado poder de toxicidade, seu emprego é relativamente seguro desde que seguidas as normas de utilização. Ainda que as lesões cutâneas possam evoluir para cura espontânea o tratamento antimonial está indicado em todos os casos com o objetivo de acelerar a cura e prevenir lesões mucosas tardias que, mesmo em pacientes tratados, podem acontecer em 1 a 2% dos casos.

Está contraindicado para pacientes com doença hepática, insuficiência renal, gestantes e cardiopatas graves, principalmente aqueles com distúrbio de ritmo e repolarização. Pacientes acima de 50 anos também são mais propícios a apresentar efeitos adversos, entre os quais cardiotoxicidade. Estes pacientes podem ser candidatos ao uso de Anfotericina B lipossomal. Mulheres que amamentam podem receber Glucantime®, pois a excreção no leite materno é muito baixa e a droga não é absorvida pelo trato digestório.

Uma vez conhecidas as situações nas quais não se deve usar o antimonial pentavalente vamos então ao passo a passo do seu manejo. Assim como fizemos para a construção do diagnóstico, estabelecendo prioridades na escolha dos exames solicitados, podemos também estabelecer um fluxo de ações para o início do tratamento. Que tal relacionarmos os pontos chave?

1º Passo: O tratamento da LTA só deve ser iniciado após a confirmação do diagnóstico.

Não cabe na Leishmaniose tentar fazer prova terapêutica sem cumprir as etapas necessárias ao diagnóstico. No módulo anterior vimos que o diagnóstico pode ser confirmado em bases clínicas e epidemiológicas somado ao teste de Montenegro positivo ou através da demonstração do parasita. A toxicidade do Glucantime® e o custo do tratamento não permitem que ele seja usado sem respaldo diagnóstico.

2º Passo: Garantir a adesão.

Este é o momento. A adesão ao tratamento é fundamental para uma boa resposta terapêutica visto que o controle de cura é apenas clínico. Portanto precisamos ter a garantia de que o doente vai fazer o tratamento corretamente para que possamos interpretar corretamente o resultado.

Por isto, este é o momento de conversar com o paciente para explicar como será feito o tratamento, que cuidados ele deve ter com as ampolas, que efeitos adversos podem vir a ocorrer e o que você fará para controlá-los. Ele precisa se sentir seguro, e não ameaçado por um tratamento perigoso para uma doença desconhecida. Lamentavelmente, às vezes é assim que ele se sente.

Aproveite para explicar a necessidade de tomar as injeções diariamente na Unidade de Saúde e, juntamente com ele, ajudar a eliminar os possíveis obstáculos para que ele consiga fazer o tratamento até o fim.

São dicas simples:

- Deixar para tomar as injeções no final do dia, quando já terminou o trabalho e pode ir para casa descansar;
- Passar na Unidade de Saúde antes de começar o tratamento para combinar com a equipe como deve proceder durante a semana e nos fins de semana;
- Autorizar na prescrição a mudança da via de administração de venosa para intramuscular para o caso de não haver possibilidade de administração venosa nos fins de semana ou feriados.

Estas são apenas algumas sugestões para os problemas mais comuns. Porém, uma conversa franca é capaz de identificar em cada caso outras dificuldades a serem superadas para o sucesso do tratamento.

Uma vez tomada a decisão de iniciar o tratamento precisamos solicitar um check-up laboratorial mínimo para o controle de toxicidade do Glucantime®. Estes exames incluem: o hemograma e contagem de plaquetas para o controle de anemia, leucopenia e plaquetopenia, usualmente discretas; dosagem de transaminases que também podem apresentar ligeira elevação; dosagem de ureia e creatinina para avaliar a função renal antes do início do Glucantime®, pois a excreção do antimônio é renal; dosagem de amilase e lipase, para controle de possível pancreatite transitória e, finalmente, eletrocardiograma e eletrólitos para o controle da cardiotoxicidade.

O tratamento só deve ser iniciado quando o médico estiver de posse dos resultados destes exames. Esta rotina laboratorial deve ser repetida no meio e no final do tratamento. Em pacientes idosos o ideal é repetir semanalmente.

Uma estratégia prática, nas situações em que a suspeita de LTA é forte, é solicitar os exames ainda na fase de execução do diagnóstico, quando se está melhorando as condições da lesão para biópsia, a fim de que ao término deste período os resultados já estejam disponíveis para o começo do tratamento. Não havendo nenhum impedimento ou anormalidade laboratorial, o tratamento pode ser iniciado.

3. O manejo do Glucantime®. Como calcular a dose do Glucantime®?

É simples, mas é preciso atenção. Vamos a algumas informações básicas. A substância que tem efeito sobre *Leishmania* é o antimônio pentavalente (Sb5+). Ele vem solubilizado em forma de sal para poder ser administrado.



Ao examinar o eletrocardiograma, faça a medição do intervalo QTc. Este ponto é crucial para a detecção precoce da cardiotoxicidade, portanto você vai precisar deste valor basal. Será acompanhando o intervalo QTc que você será capaz de evitar a toxicidade cardíaca do Glucantime®.

Existem no mundo duas formulações de antimônio pentavalente: o estibogluconato de sódio, que tem o nome comercial de Pentostan® e o antimoniato de N-metilglucamina ou antimoniato de meglumina, cujo nome comercial é Glucantime® (Figura 38). Este é o único disponível no Brasil. Os dois agem do mesmo modo. Observe agora as imagens abaixo.

Figura 38. Glucantime®.



Fonte: Elaboração própria.

Entre as informações contidas na embalagem e nas ampolas, destacam-se o nome do medicamento e a concentração. No entanto, um olhar mais atento percebe que, em letras miúdas logo abaixo dos números em vermelho, está o nome da substância apresentada: o sal de antimônio *antimoniato de meglumina*. É aqui que devemos prestar atenção, pois a embalagem não nos informa o quanto de antimônio pentavalente (Sb5+) está presente no sal e sim, a concentração do sal por mililitro. O mesmo acontece com as ampolas. Cada ampola contém 300 mg/ml do antimoniato. Veja agora qual é a recomendação do Ministério da Saúde para o tratamento da LTA.

O Ministério da Saúde recomenda que se utilize para o tratamento das formas cutâneas, doses de 10 a 20mg de Sb5+ /kg/ dia durante 20 dias e para as formas mucosas 20 mg de Sb5+ /kg/ dia por 30 dias, até o máximo de 3 ampolas.

SAIBA MAIS

Para saber mais, acesse:

http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_america.pdf

A que devemos, então, estar atentos? Devemos estar atentos para não confundir o sal de antimônio com a quantidade de Sb5+ que serve de base para o cálculo da dose. Cada ampola de Glucantime® tem um volume de 5 ml, possui 1,5 g do sal e **405 mg de Sb5+**, isto é, **81 mg de Sb5+/ml**. Esta é a informação relevante para o cálculo do volume a ser administrado.

Vamos fazer uma simulação: paciente de 60 kg com lesão cutânea, dose de 10 mg de Sb5+ /kg/ dia. Qual volume deve ser administrado para a dose prescrita?

O cálculo é simples, basta uma regra de três.

Se a pessoa pesa **60 kg** necessitará de **600 mg de Sb5+/dia**.

Cada ampola de 5 ml contém 405 mg de Sb5+, logo a dose pretendida estará contida em 7,4 ml ou aproximadamente 1 ampola e meia.

Passemos então para a escolha da via de administração. O Glucantime® pode ser administrado tanto por via intramuscular como por via endovenosa uma vez ao dia. Embora a via intramuscular seja mais simples, frequentemente o volume calculado ultrapassa a capacidade do músculo. Sendo assim, a via de administração mais confortável é a **endovenosa**.

O medicamento deve ser infundido lentamente, de preferência diluído em 100 ml de água destilada ou soro glicosado 5%, em 10 a 15 minutos. Pode também ser aplicado por via intramuscular, respeitando o volume máximo permitido para as massas musculares correspondentes, ou seja, até 3 ml para o deltoide e até 5 ml para o glúteo.

MÓDULO 4

Se necessário, o volume calculado pode ser fracionado e distribuído por massas musculares diferentes de modo que o paciente receba a sua dose diária num mesmo momento. Ainda que esta opção não seja muito confortável para ser mantida durante os 20 ou 30 dias de tratamento, pode vir a ser uma alternativa perante a impossibilidade da utilização da via endovenosa por um dia ou outro.

É recomendável fornecer ao doente um cartão para controle do tratamento. Este consiste numa espécie de formulário onde além dos dados de identificação do paciente e dose de antimônio em uso, há também um campo onde o técnico que aplicou a medicação atesta diariamente que o medicamento foi feito. Na outra coluna há espaço para anotar os efeitos adversos observados, os quais se encontram relacionados ao pé da página. A utilização deste formulário permite checar a regularidade do tratamento. Veja na **Figura 39** um modelo de cartão que pode ser utilizado por você na sua unidade de saúde.

MÓDULO 4

Figura 39. Modelo de cartão para acompanhamento das aplicações de Glucantime®.

CARTÃO DE TRATAMENTO ANTIMONIAL				Queixas / efeitos adversos/ intercorrências	data
<hr/> Registro: <input style="width: 100px;" type="text"/>					
Nome: _____					
Início: ___ / ___ / ___					
Dose: _____ Via : _____ Duração: _____					
1	data	Local injetado	Rubrica		
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
				1. mialgia; 2. artralgia; 3. rigidez muscular; 4. astenia; 5. hiporexia; 6. náusea; 7. vômito; 8. dor abdominal; 9. palpitações; 10. tontura; 11. febre; 12. cefaléia; 13. dor local; 13. prurido local; 14. rash; 15. herpes zoster; 16. alteração laboratorial (especificar); 17. Alteração eletrocardiográfica (especificar); 18. suspensão da medicação; 19. outras (especificar)	

Fonte: Guia de Orientação da LTA, DIVE-SC.

SAIBA MAIS

Acesse o cartão para acompanhamento das aplicações de Glucantime® na página 32 do Guia de Orientações da LTA da Diretoria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina:

http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/Manual_de_Orientacao_de_LTA_revisado.pdf

Aos pacientes de forma mucosa, o Ministério da Saúde recomenda associar ao Glucantime®, um comprimido de Pentoxifilina 400 mg, via oral, três vezes ao dia, com objetivo de potencializar a resposta terapêutica e reduzir o tempo de cura.

SAIBA MAIS

Consulte a **Nota Informativa** no.5 de 2016/CGDT/DEVIT/SVS/MS em:

<https://infectologiaemgeral.files.wordpress.com/2016/03/nota-informativa-nc2ba-5-de-2016-cgdt-devit-svs-ms.pdf>

Vale a pena lembrar que os portadores da forma mucosa tardia costumam ser idosos ou maiores de 50 anos, o que aumenta o risco de cardiotoxicidade do Glucantime®. Outro efeito do Glucantime®, comumente observado neste grupo, é a piora clínica nos três primeiros dias do início do tratamento. Os pacientes apresentam febre, cefaleia, edema das lesões, aumento da exsudação e dor. Este quadro pode ser responsável por obstrução respiratória transitória nos casos de lesões extensas, sobretudo quando há comprometimento da laringe. Pode ser prevenido e controlado por corticoide (hidrocortisona 100mg ev de 6/6h) e regride abruptamente após o terceiro dia de tratamento. Por este motivo, pacientes com lesões mucosas extensas têm indicação de internação hospitalar.

A propósito, quais são os critérios de internação na LTA?

O tratamento da LTA deve ser preferencialmente ambulatorial, não havendo necessidade de afastar a pessoa do trabalho ou da escola. É recomendado que descanse depois de receber o Glucantime® e evite exercícios físicos extenuantes.

Têm indicação de internação hospitalar pessoas com dificuldade de acesso aos serviços de saúde, com dificuldade de compreensão ou adesão ao tratamento, recidivas por abandono terapêutico, grandes lesões dos membros inferiores, idosos, portadores de lesões mucosas graves, co-infecção com HIV e outras co-morbidades a critério clínico.

Agora que temos o nosso paciente recebendo Glucantime®, que efeitos adversos devemos esperar?

Os efeitos adversos do Glucantime® são dose e tempo dependentes e relacionados à faixa etária. Quanto maior a idade, maior a frequência de efeitos adversos e a ocorrência de efeitos graves, como a cardiotoxicidade.

Neste ponto é preciso assinalar que a atenção deve ser redobrada com os pacientes de forma mucosa, idosos na sua maioria.

Os principais efeitos adversos do Glucantime® são mialgias, artralgias e astenia. Normalmente são de intensidade leve ou moderada e surgem depois da primeira semana de tratamento, pois estão relacionados ao acúmulo do antimônio no organismo. Como são muito frequentes, todos os pacientes devem ser alertados sobre eles. Não constituem indicativo para interrupção do tratamento. Orienta-se a aumentar a ingestão hídrica e, se necessário, prescrevem-se analgésicos.

Algumas vezes o doente reclama de rigidez articular, sobretudo pela manhã. São comuns dores na coluna lombar, ombros e joelhos. Há casos raros de dores incapacitantes. Nestes casos a interrupção do tratamento se faz necessária, podendo ser retomada mais adiante. Os efeitos adversos devidos ao Glucantime® são reversíveis e costumam durar no máximo até duas semanas após a interrupção do tratamento.



Ao examinar o eletrocardiograma, faça a medição do intervalo QTc. Este ponto é crucial para a detecção precoce da cardiotoxicidade, portanto você vai precisar deste valor basal. Será acompanhando o intervalo QTc que você será capaz de evitar a toxicidade cardíaca do Glucantime®.

Além destes, que são os efeitos adversos mais frequentes, outros sintomas podem aparecer, como hiporexia, náusea e dor abdominal. Independentemente da intensidade, quando estes sintomas aparecem devemos investigar pancreatite e repetir a dosagem das transaminases. Se tiver havido uma elevação superior a cinco vezes os valores basais, o tratamento deve ser interrompido e pode ser reintroduzido mais tarde após a normalização dos exames.

Reações alérgicas são raras, mas podem ocorrer. Manifestam-se por *rash* eritematoso máculo-papular pruriginoso (**Figura 40**), que responde à suspensão da medicação e ao uso de antihistamínicos. Uma ocorrência pouco comum é o aparecimento de herpes zoster ao término do tratamento antimonial (**Figura 41**). Apesar de poder estar relacionado ao Glucantime®, recomenda-se pesquisar co-infecção pelo HIV caso isto não tenha sido feito durante a etapa do diagnóstico e instituir o tratamento específico.

Figura 40. Rash eritematoso máculo-papular observado na última semana de uso do Glucantime®



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 41. Lesões de herpes zoster em fase de regressão, na hemiface esquerda, surgido logo após o término do tratamento.



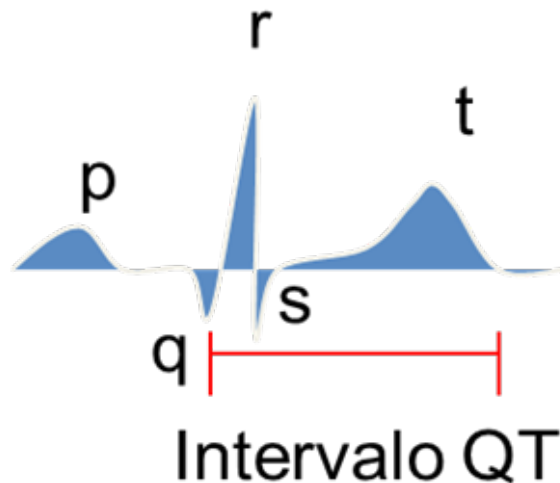
Fonte: Elaboração própria.

O efeito adverso mais preocupante de todos e que se instala insidiosamente, sem manifestações clínicas, é a cardiotoxicidade. Esta precisa ser detectada precocemente, pois pode evoluir para arritmias com risco de morte. A realização de eletrocardiograma semanal ou a cada três ou cinco dias em pacientes idosos ajuda a evitar este problema. Os primeiros sinais eletrocardiográficos de cardiotoxicidade são o prolongamento do intervalo QT e alterações da repolarização ventricular como o achatamento e inversão da onda T.

Que tal lembrar como medir e interpretar o intervalo QT em relação ao uso do Glucantime®?

Este deve ser medido a partir da onda Q até o final da onda T, variando entre 0,36 a 0,44 segundos de duração.

Figura 42. Representação esquemática do complexo QRS do eletrocardiograma indicando o intervalo QT.



Fonte: Elaborado pela autora.

Cada quadradinho pequeno no papel do eletrocardiograma vale 0,04 segundos para os traçados padrão, que normalmente são obtidos na velocidade de 25 mm/s.

O intervalo QT varia de acordo com a frequência cardíaca de modo que, ao analisar o eletrocardiograma, é necessário medir também a frequência cardíaca e corrigir o valor do QT em função deste aspecto.

Assim obteremos o QT corrigido ou QTc. Isto porque quando o coração bate mais rápido o intervalo QT diminui e, com bradicardia aumenta. Assim, para saber se o Glucantime® está provocando aumento do intervalo QT precisamos calcular o QTc do eletrocardiograma inicial e dos demais. Para fazer este cálculo medimos a distância entre duas ondas "R" do complexo QRS, ou seja, o intervalo RR que reflete a frequência cardíaca e usamos a seguinte fórmula:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

MÓDULO 4

Agora, com o auxílio de uma calculadora, inserimos os valores na fórmula e pronto. Fazemos o cálculo. Se estiver havendo aumento progressivo do QTc, com valores iguais ou maiores do que 0,44 segundos, o tratamento com Glucantime® deve ser suspenso. Ele só poderá ser reintroduzido quando o QTc voltar ao normal.

Percebe como é importante só começar o tratamento de posse dos exames preliminares? São eles que servirão de base para o controle de toxicidade.

CONCLUSÃO

Com a conclusão do Módulo 4 você agora está preparado para **prescrever** e **controlar** o uso do antimonial pentavalente. No próximo módulo vamos conversar sobre como fazer **o controle de cura da Leishmaniose** e **avaliar a resposta terapêutica**.

