

## Mefloquina no tratamento da leishmaniose cutânea em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*

Efficacy of mefloquine in the treatment of skin leishmaniasis in an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*

Victor Alberto Laguna-Torres, Carlos A.C. Silva, Dalmo Correia, Edgard M. Carvalho, Albino V. Magalhães e Vanize de Oliveira Macêdo

**Resumo** O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da mefloquina numa região endêmica de leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, considerando que esta droga de administração oral, eficaz no tratamento da malária, com meia vida prolongada e efeitos colaterais pouco frequentes poderia ser menos tóxica e de mais fácil administração, quando comparada com os antimoniais pentavalentes. Em Corte de Pedra, no litoral sul do Estado da Bahia, foram tratados, aleatoriamente, dez pacientes portadores de lesões leishmanióticas, subdivididos em dois grupos. O primeiro grupo recebeu mefloquina pela via oral, dose de 250mg/dia, durante seis dias, repetindo-se o mesmo esquema após intervalo de três semanas. O segundo grupo recebeu antimoniato de meglumina (*Glucantime*®) diariamente, pela via endovenosa, na dose de 20mg/kg por 20 dias. Do grupo da mefloquina só um paciente apresentou cicatrização depois do segundo ciclo. Um desses, com quatro lesões apresentou nova lesão durante o primeiro ciclo de tratamento. A evolução dos outros três foi lenta sendo que em nove semanas nenhum deles tinha cicatrizado as úlceras que permaneciam com grande infiltração e sinais evidentes de atividade. O grupo tratado com *Glucantime*® apresentou evidente melhora.

**Palavras-chaves:** Mefloquina. Leishmaniose tegumentar. *Glucantime*.

**Abstract** The aim of this study was to evaluate the efficacy of mefloquine in the treatment of skin leishmaniasis in patients infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis* at an endemic region. Mefloquine is an oral drug effective against malaria with a prolonged half-life, less toxicity and easier administration than pentavalent antimonials. At Corte de Pedra in the Southern litoral of Bahia State, two randomized groups of ten patients with leishmaniasis were treated. The first group was treated with oral mefloquine, 250mg per day in a single dose for six days and repeated three weeks later. The second group received meglumine antimoniate (*Glucantime*®), 20mg/kg daily administered intravenously for 20 days. Only one patient in the group treated with mefloquine showed evidence of clinical success. During treatment, one patient with four lesions developed a new lesion. The other three patients with clinical leishmaniasis did not show evidence of clinical success after nine weeks of treatment. The group treated with *Glucantime*® showed evident clinical improvement of the skin lesions.

**Key-words:** Mefloquine. Tegumentary leishmaniasis. *Glucantime*.

Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, Brasília, DF, Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG e Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA.

Endereço para correspondência: Dr. Victor Alberto Laguna-Torres. Los Amancaes 381, Urb I, Jardines Virú, Callao 2, Lima, Peru. Fax: 00 51 1 433-0081.

E-mail: alaguna@oge.sld.pe

Recebido para publicação em 7/1/99.

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de escolha para o tratamento da leishmaniose, sendo eficazes em 80% dos pacientes. Apresentam problemas como toxicidade, administração parenteral e dificuldade para estabelecer quantidades variáveis de antimônio que se encontra na solução utilizada<sup>4,9</sup>.

A mefloquina é uma droga de administração oral, com provada eficácia na malária, com meia

vida prolongada e efeitos colaterais diversos, pouco freqüentes<sup>6</sup>. Gómez e cols<sup>5</sup>, em 1995, no Equador, trataram 16 pacientes com mefloquina mostrando 100% de cura antes de 6 semanas.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da mefloquina numa região endêmica de leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*<sup>11</sup>.

## PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido no Centro de Saúde de Corte de Pedra (CSCP), Tancredo Neves, localizado no litoral sul do Estado da Bahia, entre janeiro e abril de 1996.

Foram incluídos, aleatoriamente, dez pacientes divididos em dois grupos. O primeiro recebeu mefloquina oral, um comprimido de 250mg/dia por seis dias em duas séries com intervalos de três semanas. O segundo grupo recebeu Glucantime® 20mg/kg/dia EV por 20 dias.

Os critérios de inclusão foram idade entre 12 e 45 anos, moradia permanente na área endêmica, úlcera clinicamente compatível com leishmaniose, e pelo menos um dos seguintes exames diagnósticos positivos: intradermorreação de Montenegro (IDRM), sorologia IFI > 1:32, esfregaço, histopatologia ou cultura. O antígeno para a IDRM foi fornecido pelo laboratório de Imunologia do Hospital Prof. Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Definiu-se cura clínica como a presença de reepitelização sem sinais inflamatórios como edema, descamação,

ou eritema, na nona semana após o início do tratamento. Os pacientes em tratamento com Glucantime® receberam a primeira dose no CSCP, e depois domiciliarmente, quando comprovada a existência de um agente de saúde treinado na aplicação endovenosa do medicamento; quando necessário o medicamento foi aplicado no CSCP.

Os pacientes do grupo da mefloquina receberam a primeira e a quinta dose no CSCP. O acompanhamento realizou-se, semanalmente, por cinco semanas, considerando-se o tamanho e a infiltração da lesão, o aparecimento de novas lesões, e os efeitos colaterais de cada um dos grupos em tratamento.

Na quinta semana depois de iniciado o tratamento, os pacientes foram avaliados por um segundo observador da UFBA. Na nona semana foram reavaliados pela nossa equipe. Os pacientes do grupo de mefloquina não curados foram imediatamente tratados com Glucantime®, no esquema definido anteriormente.

## RESULTADOS

Do grupo da mefloquina só um paciente apresentou cicatrização completa de lesão, depois do segundo ciclo de tratamento. Um dos doentes, com quatro lesões, apresentou nova lesão durante o primeiro ciclo de tratamento. A evolução dos outros três foi lenta, sendo que em nove semanas nenhum deles tinha cicatrizado as úlceras, que permaneciam com grande infiltração e sinais evidentes de atividade. O grupo tratado com Glucantime® apresentou

evidente melhora, incluindo uma paciente com seis lesões comprometendo as mamas. Um dos pacientes deste grupo só voltou na primeira semana e foi considerado como abandono. Outro não foi avaliado na última semana.

Dos efeitos colaterais apresentados, dois pacientes do grupo de mefloquina relataram tonturas no primeiro ciclo de tratamento.

Na Tabela 1, apresentamos algumas características clínicas e laboratoriais dos pacientes.

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento de drogas leishmanicidas de baixa toxicidade e de administração oral traria grandes vantagens sobre os antimoniais. A mefloquina cumpre com duas condições, administração por via oral e baixa toxicidade, mas não conseguimos repetir o sucesso relatado por Gómez e cols<sup>5</sup>, que obtiveram cura em 100% dos casos.

A mefloquina possui um tempo de meia vida de 21 dias e isto foi determinante para o seguimento de nossos pacientes, uma vez que depois de três semanas de administrado o tratamento, os seus efeitos ainda teriam de ser avaliados. Por isso, acompanhamos os doentes por nove semanas; mesmo assim, obtivemos cura em apenas um, o que poderia ser interpretado

Tabela 1 – Características clínico-laboratoriais dos pacientes tratados em Corte de Pedra, Bahia. 1996.

Caso	Idade	n°	Lesões		Sorologia	Parasitas		Tratamento
			localização	duração (dias)		histopatologia	cultura	
1	28	1	MI	90	1:16	+	+	mefloquina
2	25	1	MI	30	1:64	+	+	mefloquina
3	19	4	MI + tronco	30	1:64	-		mefloquina
4	13	1	MS	15	1:64	+		mefloquina
5	17	1	MI	60	1:64	+		mefloquina
6	13	1	MI	45	(-)	-	+	glucantime
7	40	2	MI	18	1:16	-		glucantime
8	22	6	MS + tronco	60	1:64	-		glucantime
9	35	1	MI	30	NR	-	+	glucantime
10	29	3	MI	15	1:64	+	+	glucantime

MI=membro inferior. MS=membro superior. NR= não realizada

como cura espontânea, já bem documentada na leishmaniose tegumentar americana<sup>1,3</sup>.

Vários estudos têm procurado encontrar alternativas terapêuticas na leishmaniose<sup>2,10,12</sup>. O sucesso relatado por Gómez e cols<sup>3</sup> poderia ser explicado por ter ele trabalhado com outra cepa diferente de *Leishmania*, a *Leishmania (Viannia)*

*panamensis*, que sabidamente responde melhor ao tratamento.

Tratamentos inadequados condicionam maior risco de se desenvolver lesão mucosa<sup>6</sup>, o que poderia suceder com a mefloquina. Os antimoniais, de reconhecida eficácia<sup>7</sup>, só poderiam ser substituídos por uma droga que apresentasse uma percentagem de cura superior ou, pelo menos, igual à deles.

#### AGRADECIMENTOS

O autor agradece ao Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição de Brasília e à CAPES

pelo apoio durante a realização deste trabalho.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carvalho EM, Correia Filho D, Bacellar O, Almeida PR, Lessa H, Rocha H. Characterization of the immune responses in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 53:273-277, 1995.
- Correia D, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, Abreu MVA, Orge MGO, Marsden P. Estudo comparativo entre antimoniatado de meglumina, isotianato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29:447-453, 1996.
- Costa JML, Vale K, França F, Saldanha C, Silva J, Lago E, Marsden PD, Magalhães A, Conceição ES, Serra Neto A, Galvão C. Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania Viannia brasiliensis* em lesões cutâneas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 23:205-208, 1990.
- Franco MA. Determinação de antimoniais (SbIII e Sb V) em fármacos. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1992.
- Gómez LE, Andrial M, Hosokawa A, Nonade S, Hashiguchi Y. Oral treatment of new world cutaneous leishmaniasis with mefloquine and artesunate in Ecuador: a preliminary clinical trial. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 23:151-157, 1995.
- Kaltrarine P, Stephen H, Rex B. Mefloquine. A review of its antimalarial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 45: 430-475, 1993.
- Llanos-Cuentas E. Estudo clínico evolutivo da leishmaniose em área endêmica de *Leishmania braziliensis braziliensis*. Três Braços – Bahia. Tese de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 1992.
- Llanos-Cuentas E, Marsden PD, Cuba C, Barreto A, Campos M. Possible risk factors in development of mucosal lesion in leishmaniasis. *The Lancet* II: 295, 1984.
- Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drug for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18: 187-198, 1985.
- Pradinaud R, Servans G, Sainte-Marie D, Girardeau I, Gotz W, Will F. Bilan de 10 années de traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française. *Nouvelles Dermatologie* 10:456-611, 1991.
- Rosa AC, Cuba CC, Vexenat JA, Barreto AC. Predominance of *Leishmania braziliensis* in the regions of Três Braços and Corte de Pedra, Bahia, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82: 409-410, 1998.

12. Talhari S, Sardinha JCG, Schettini APM, Aria J, Naiff RD. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana: resultados preliminares com a pentamidina. Anais Brasileiros de Dermatologia 60:361-364, 1985.