

Sensibilidade antimicrobiana de bactérias aeróbicas isoladas de úlceras leishmanióticas, em Corte de Pedra, BA

Antimicrobial susceptibility of aerobic bacteria isolated from leishmaniotic ulcers in Corte de Pedra, BA

Luis Angel Vera¹, Jefferson Lessa Soares de Macedo¹, Isolina Allen Ciuffo²,
Conceição Guerra Santos² e João Barberino Santos¹

RESUMO

Um estudo prospectivo, sobre a sensibilidade antimicrobiana da flora bacteriana em úlceras cutâneas leishmanióticas, foi realizado em pacientes portadores de leishmaniose tegumentar, em Corte de Pedra, Bahia. Foram estudados 84 pacientes, principalmente adolescentes e adultos dedicados à lavoura, apresentando lesão cutânea única. *Staphylococcus aureus* predominou (83%) nas culturas, sendo sensível à maioria dos antibióticos testados. Flora bacteriana mista esteve presente na úlcera em 37 (44,1%) pacientes. Entre as bactérias Gram-negativas isoladas, foram mais frequentes *Enterobacter* sp (13,1%), *Proteus* sp (8,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,1%) e *Klebsiella* sp (7,1%), sendo sensíveis principalmente à ciprofloxacina, aminoglicosídeos, cefalosporinas de terceira geração e carbapenêmicos.

Palavras-chaves: Leishmaniose tegumentar. Infecção. Bactéria.

ABSTRACT

A prospective study regarding aspects of antimicrobial susceptibility aspects was realized among patients with tegumentary leishmaniasis in Corte de Pedra, Bahia. Cases were composed mainly of adolescent and adult farmer patients with single lesions. *Staphylococcus aureus* predominated (83%) in the culteres with susceptibility to the majority of antibiotics. A mixed bacterial flora in ulcers was encountered in 37 (44,1%) patients. Among the Gram-negative bacteria isolated, *Enterobacter* sp (13.1%), *Proteus* sp (8.3%), *Pseudomonas aeruginosa* (7.1%) and *Klebsiella* sp (7.1%) were mainly found with susceptibility to ciprofloxacin, aminoglycosides, third generation cephalosporin and carbapenems.

Key-words: Tegumentary leishmaniasis. Infection. Bacteria.

A lesão cutânea ulcerada, manifestação clínica mais frequente da leishmaniose tegumentar, geralmente localizada em membros inferiores, permanece ativa durante meses, expondo-se à colonização por microorganismos, componentes ou não da flora normal da pele. As condições de calor, umidade e má higiene, que acontecem frequentemente em ambiente rural nas regiões tropicais, associadas à proximidade dessas úlceras com o solo, favorecem, sobretudo, a colonização por diversas bactérias²⁰.

Existem poucos relatos sobre a prevalência de bactérias em úlceras leishmanióticas. Em Corte de Pedra (BA)²⁰, encontrou-se infecção secundária em 54,2% das úlceras estudadas, sendo mais comum *S. aureus*, semelhante aos estudos realizados no Irã⁹ e no Estado do Maranhão, Brasil¹⁶.

O objetivo desse estudo foi avaliar a sensibilidade antimicrobiana das bactérias isoladas em úlceras de pacientes com leishmaniose cutânea, em Corte de Pedra, Bahia, Brasil.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo compreendeu pacientes que procuraram espontaneamente o Centro de Saúde de Corte de Pedra, área endêmica de leishmaniose tegumentar, no período de agosto a dezembro de 1998.

A metodologia empregada para o diagnóstico de leishmaniose e isolamento das bactérias nas úlceras já foi

1. Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2. Laboratório Central (LACEN) de Salvador, BA, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Jefferson Lessa Soares de Macedo. SQS 213, Bloco H, Apt° 104, Asa Sul, 70292-080 Brasília, DF.

Telefax: 55 61 3327-8415

e-mail: jls Macedo@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 31/8/2004

Aceito em 29/10/2005

anteriormente descrita e, os critérios de exclusão abrangeram, entre outros, o uso de antimicrobiano sistêmico nas 48 horas anteriores à admissão (ou de penicilina benzatina nas últimas três semanas)²⁰. Não foram incluídas as bactérias isoladas que não apresentaram antibiograma.

A sensibilidade antimicrobiana foi avaliada pelo método de difusão em placa (teste de Kirby-Bauer), empregando-se discos de antimicrobianos (Cecon®) específicos para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os antimicrobianos usados na avaliação da sensibilidade são apresentados nas Tabelas 2 e 3. Após coleta de material da úlcera com *swab*, todos pacientes iniciaram tratamento com antimoniato-N-metilglucamina EV, 15-20mg/Sb^v/kg/dia, durante 20 dias consecutivos e, lavagem da úlcera com água e sabão duas vezes ao dia, durante 15 dias.

RESULTADOS

Foram incluídos 84 pacientes, com a média de idade de 26 anos (variação de 4 a 72 anos), sendo 67,9% do gênero masculino. Os lavradores representaram 60,7% da amostra. A frequência de localização da úlcera mais antiga foi: abaixo dos joelhos 40 (47,6%), membros superiores 16 (19%), cabeça 11 (13,1%), tronco 10 (11,9%) e coxas 7 (8,3%).

O uso de antimicrobiano sistêmico, anterior à inclusão no estudo, foi relatado por 44% dos pacientes: penicilinas (23,8%), tetraciclina (11,9%), tetraciclina + penicilina (5,9%) e eritromicina + penicilina (2,4%). Vários tipos de tratamentos locais das lesões, anterior à inclusão no estudo, foram relatados por 66 (78,6%) pacientes, incluindo o uso de antimicrobianos tópicos (tetraciclina e penicilinas), antissépticos (merthiolate/mercúrio) e emplastos de plantas, tais como a *Astronium lecointei* Ducke (aroeira), a *Anacardium occidentale* L. (cajueiro), a *Chenopodium ambrosioides* L. (mastruz) e *Jatropha gossypifolia* L. (pinhão roxo).

No momento da admissão, foi encontrada secreção na úlcera estudada em 71 (84,5%) pacientes: secreção melisérica em 33 (39,3%) e purulenta em 38 (45,2%). Evidenciou-se odor fétido na úlcera em quatro (4,8%) pacientes e sinais inflamatórios perilesionais em três (3,6%).

Os três pacientes com sinais inflamatórios perilesionais foram considerados com infecção secundária aparente e tratados com sulfametoxazol/trimetoprima na dose de 1 comprimido de 160/800mg de 12/12 horas durante 1 semana; além da terapêutica específica com antimoniato-N-metilglucamina IV, 15-20mg/Sb^v/Kg/dia de, durante 20 dias consecutivos; e foi recomendado a lavagem da úlcera cutânea com água e sabão comum 2 vezes ao dia, durante 15 dias.

A presença de linfadenomegalia regional satélite foi observada em 73 (86,9%) pacientes. Contudo, a temperatura axilar aferida antes do início do tratamento específico foi, em média, 36,8°C (± 0,5), com variação de 35,8 a 37,9°C.

O tempo de evolução da úlcera mais antiga foi, em média, 6,9 (± 3) semanas, com variação de 2 a 20 semanas.

As culturas bacteriológicas do material da lesão leishmaniótica mais antiga, obtido mediante *swab* da base da úlcera, mostraram evidência de bactérias Gram-positivas em 35 (41,6%) pacientes, bactérias Gram-negativas 12 (14,3%) e flora mista em 37 (44,1%). Quanto à flora mista, as associações mais frequentes foram, respectivamente: a) *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (13,2%); b) *S. aureus* e *Enterobacter* sp (11,3%); c) *S. aureus* e *Proteus* sp (9,4%); d) *S. aureus* e *Streptococcus* sp (9,4%).

Dentre as bactérias Gram-positivas, a mais frequente foi *Staphylococcus aureus* (83,3%) e, entre as Gram-negativas, a mais isolada foi *Enterobacter* sp (13,1%) (Tabela 1). *S. aureus* apresentou sensibilidade antimicrobiana acima de 90% à amoxicilina/clavulanato, cefalotina, gentamicina, ciprofloxacina, clindamicina, sulfametoxazol/trimetoprima, oxacilina e vancomicina e, abaixo de 80%, à tetraciclina e à eritromicina (Tabela 2).

Tabela 1 - Frequência de bactérias isoladas de úlceras leishmanióticas em 84 pacientes tratados em Corte de Pedra, Bahia, no período de agosto a dezembro de 1998.

Bactéria isolada	Frequência	
	n°	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	70	83,3
<i>Enterobacter</i> sp	11	13,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	11,9
<i>Streptococcus</i> sp	7	8,3
<i>Proteus</i> sp	7	8,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	7,1
<i>Klebsiella</i> sp	6	7,1
<i>Escherichia coli</i>	5	5,9
<i>Serratia marcescens</i>	4	4,8
<i>Citrobacter freundii</i>	3	3,8

Tabela 2 - Percentual de sensibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-positivas isoladas em 84 pacientes tratados em Corte de Pedra, Bahia, no período de agosto a dezembro de 1998.

Antibióticos testados	Bactérias Gram-positivas		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Streptococcus</i> sp
	n°=70	n°=10	n°=07
	%	%	%
Amoxicilina/clavulanato	95,7	100,0	NT
Cefalotina	95,7	100,0	100,0
Gentamicina	97,1	100,0	85,7
Ciprofloxacina	97,1	100,0	100,0
Clindamicina	94,3	100,0	100,0
Tetraciclina	75,7	100,0	0,0
Eritromicina	78,6	100,0	100,0
SMT/TMP*	94,3	100,0	85,7
Vancomicina	100,0	100,0	NT
Oxacilina	100,0	100,0	100,0

* SMT/TMP = Sulfametoxazol/trimetoprima; NT = não testado

As bactérias Gram-negativas apresentaram sensibilidade acima de 70% à ciprofloxacina, aminoglicosídeos e imipenem. Entretanto, *Enterobacter* sp e *P. aeruginosa*, que foram as bactérias mais comumente associadas a *S. aureus*, apresentaram baixa sensibilidade ao sulfametoxazol/trimetoprima, cefalotina e cefoxitina (Tabela 3).

Tabela 3 - Percentual de sensibilidade antimicrobiana de bactérias Gram-negativas isoladas em 84 pacientes tratados em Corte de Pedra, Bahia, no período de agosto a dezembro de 1998.

	Bactérias Gram negativas						
	<i>Enterobacter</i> sp	<i>Proteus</i> sp	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i> sp	<i>E. coli</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>C. freundii</i>
Antibióticos	nº = 11	nº = 7	nº = 6	nº = 6	nº = 5	nº = 4	nº = 3
testados	%	%	%	%	%	%	%
SMT/TMP*	54,5	100,0	16,7	83,3	60,0	100,0	100,0
Cefalotina	9,1	57,1	0,0	83,3	60,0	0,0	33,3
Cefoxitina	18,2	57,1	0,0	83,3	100,0	25,0	66,6
Ceftriaxona	NT	100,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Ciprofloxacina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Gentamicina	72,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Imipenem	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Amicacina	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

* SMT/TMP = Sulfametoxazol/trimetoprima; NT = não testado

DISCUSSÃO

As características epidemiológicas e clínicas dos pacientes avaliados são representativas da população atingida pela leishmaniose tegumentar produzida por *L. (V.) braziliensis* na região do estudo¹³.

O predomínio de adolescentes e de adultos do gênero masculino dedicados à lavoura, concorda com a principal maneira de aquisição da leishmaniose tegumentar, considerada doença ocupacional. Além disso, a ocorrência mais freqüente de lesão única, geralmente abaixo dos joelhos, coincide com outras casuísticas da região de estudo^{6,13}. A linfadenopatia é um achado comum em pacientes não tratados com leishmaniose cutânea recente; nesse estudo, foi documentada em 86,9% dos casos. O acometimento linfonodal deve-se primariamente à presença da *L. braziliensis* e, secundariamente, à colonização ou infecção bacteriana da úlcera³.

A bactéria mais prevalente nas úlceras leishmanióticas foi *S. aureus*, como em outros estudos realizados no Brasil¹⁶, Equador⁵ e Irã⁹. A conduta terapêutica inicial nas úlceras leishmanióticas cutâneas consiste no uso local de água e sabão durante 15 dias, concomitante ao tratamento com o antimônio pentavalente. Em caso de sinais inflamatórios perilesionais, além dos limites da úlcera, suspeita-se de infecção secundária, dessa forma estaria indicado antibioticoterapia oral com sulfametoxazol/trimetoprima como primeira escolha, devido ao baixo custo e à atividade antimicrobiana acima de 85% contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp, *Proteus* sp, *Serratia marcescens* e *Citrobacter freundii*. Entretanto, a ciprofloxacina estaria indicada como segunda escolha, pois apresenta 97,1% e 100% de atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e bactérias Gram-negativas, respectivamente. Entretanto, a ocorrência de infecção bacteriana secundária aparente ao exame clínico, ou seja, a presença de sinais inflamatórios perilesionais, além dos limites da úlcera, é rara. A ocorrência nesse estudo foi 3,6% (3 casos). O baixo índice de infecção bacteriana secundária indica que as bactérias isoladas agem como microrganismos colonizantes nas úlceras. A colonização bacteriana pode ter um papel importante no aparecimento de infecção da ferida e da sepse em pacientes imunocomprometidos¹⁴.

No Irã, Edrissian e cols⁹ verificaram sensibilidade de 96,9% de *S. aureus*, isolado de úlceras leishmanióticas, à eritromicina. A eritromicina é o antimicrobiano de escolha no tratamento das infecções bacterianas dessas úlceras naquele país. Entretanto, em Corte de Pedra, Bahia, foi verificado uma sensibilidade abaixo de 80% do *S. aureus* à tetraciclina e à eritromicina. Essa menor sensibilidade poderia ser devida ao uso de antimicrobianos sistêmicos ou tópicos, inclusive tetraciclina e eritromicina, anterior às 48 horas de inclusão no estudo, além de antissépticos e emplastos de plantas com atividade antimicrobiana. O uso do extrato de *Anacardium occidentale* (cajueiro) é o tratamento fitoterápico mais utilizado na região do estudo, inclusive com elevada atividade *in vitro* contra promastigotas de *L. braziliensis*¹⁰, além disso, tem boa atividade antimicrobiana *in vitro* contra bactérias Gram-positivas, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*^{2,11}. Atividade antimicrobiana, inclusive contra micobactérias, tem sido demonstrada em plantas dos gêneros *Jatropha* (pinhão)¹, *Chenopodium* (mastruz)¹² e *Astronium* (aroeira)¹⁹. Plantas do gênero *Astronium* (aroeira) também apresentam atividade antiinflamatória, sendo utilizadas na região contra tosse, bronquite, inflamação ovariana e úlceras externas^{8,18}. Além disso, as bactérias que são resistentes aos antissépticos apresentam alta resistência a antimicrobianos^{4,17}. Portanto, o uso prévio de antimicrobianos, antissépticos e emplastos de plantas pode ter contribuído para seleção da flora bacteriana e justificar a percentagem de 44,1% de flora mista presente nas lesões dos pacientes estudados.

Não está bem claro o papel ou as conseqüências dessa flora microbiana na evolução das úlceras leishmanióticas¹⁵. Um estudo aponta que cepas de *S. aureus* mortas ou componentes da membrana celular da bactéria, na presença de interferon-gama, aumentam a atividade leishmanicida de macrófagos *in vitro*⁷. Tem sido observado maior percentual de infecção bacteriana secundária em pacientes com suspeita de leishmaniose cutânea e exame parasitológico negativo⁹.

Devido ao baixo índice de sinais inflamatórios perilesionais, indicando mais colonização do que infecção, o manejo tópico das úlceras leishmanióticas deve ser feito com água e sabão, reservando-se o uso de antimicrobiano aos raros casos de infecção patente; sulfametoxazol/trimetoprima seria a primeira escolha e, a ciprofloxacina, a escolha secundária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aiyelaagbe OO. Antibacterial activity of *Jatropha multifida* roots. *Fitoterapia* 72: 544-546, 2001.
2. Akinpelu DA. Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* bark. *Fitoterapia* 72: 286-287, 2001.
3. Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 53: 256-259, 1995.
4. Cervantes-Vega C, Chavez J. Susceptibility to mercurials of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolated in México. *Antonie Van Leeuwenhoek* 53: 253-259, 1987.
5. Coronel VV, Martini L, Alava JJ, Garcia NT, Gomez EA, Hashiguchi Y. Bacterial flora in suspected *Leishmania* ulcers of patients from an endemic focus on the Pacific coast of Ecuador. *In: Hashiguchi Y (ed) Studies on New World leishmaniasis and its transmission, with particular reference to Ecuador. Research Report Series No. 3, Kyowa Printing & Co, Kochi, p. 125-126, 1992.*
6. Costa JML, Osako NK, Vale KC, Lago EL, França F, Vexenat JA, Marsden PD. Ocorrência familiar da leishmaniose tegumentar americana em uma região endêmica, Corte de Pedra, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 19: 197-198, 1986.
7. Cunha FQ, Moss DW, Leal LM, Moncada S, Liew FY. Induction of macrophage parasitocidal activity by *Staphylococcus aureus* and exotoxins through the nitric oxide synthesis pathway. *Immunology* 78: 563-567, 1993.
8. Desmarchelier C, Romão RL, Coussio J, Ciccio G. Antioxidant and free radical scavenging activities in extracts from medicinal trees used in the 'Caatinga' region in northeastern Brazil. *Journal of Ethnopharmacology* 67: 69-77, 1999.
9. Edrissian GH, Mohammadi M, Kanani A, Afshar A, Hafezi R, Ghorbani M, Gharagozloo AR. Bacterial infections in suspected cutaneous leishmaniasis lesions. *Bulletin of the World Health Organization* 68: 473-477, 1990.
10. França F, Lago EL, Marsden PD. Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in an endemic area of Bahia, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 29: 229-232, 1996.
11. Kudi AC, Umoh JU, Eduvie IO, Gefu J. Screening of some Nigerian medicinal plants for antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 67: 225-228, 1999.
12. Lall N, Meyer JJM. *In vitro* inhibition of drug-resistant and drug-sensitive strains of *Mycobacterium tuberculosis* by ethnobotanically selected South African plants. *Journal of Ethnopharmacology* 66: 347-354, 1999.
13. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Lago EL, Barreto AC, Cuba CC, Johnson WD. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia - Brazil. An area of *Leishmania braziliensis* transmission. II Cutaneous disease. Presentation and evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17: 169-177, 1984.
14. Macedo JLS, Rosa SC, Castro C. Sepsis in burned patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 647-652, 2003.
15. Oliveira MR, Tafuri WL, Nicoli JR, Vieira EC, Melo MN, Vieira LQ. Influence of microbiota in experimental cutaneous leishmaniasis in Swiss mice. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 41: 87-94, 1999.
16. Pereira ALN, Cella WP, Oliveira EG, Moreira IV, Filho SAR, Gonçalves EGR, Costa JML. Infecção secundária em leishmaniose tegumentar americana: perfil bacteriano e sensibilidade a antibióticos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32 (supl 1): 223, 1999.
17. Porter FD, Silver S, Ong C, Nakahara H. Selection for mercurial resistance in hospital settings. *Antimicrobial, Agents and Chemotherapy* 22: 852-858, 1982.
18. Rao VS, Viana GSB, Menezes AMS, Gadelha MGT. Studies on the anti-ulcerogenic activity of *Astronium urundeuva* Engl. II. Aqueous extract. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 20: 803-805, 1987.
19. Salvat A, Antonacci L, Fortunato RH, Suarez EY, Godoy HM. Antimicrobial activity in methanolic extracts of several plant species from northern Argentina. *Phytomedicine* 11: 230-234, 2004.
20. Vera LA, Santos JB, Macedo VO, Magalhães AV, Ciuffo IA, Santos CG. Avaliação da influência da infecção bacteriana secundária na evolução da leishmaniose cutânea em Corte de Pedra, Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34: 233-237, 2001.