

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia  
Evandro Chagas

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO**  
**CHAGAS**  
**MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS**  
**INFECCIOSAS**

BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO

***COMPARAÇÃO ENTRE O ESQUEMA PADRÃO E***  
***ALTERNATIVO COM ANTIMONIATO DE***  
***MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA***  
***LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA OU MUCOSA.***

Rio de Janeiro

2014

**DISSERTAÇÃO    DP CDI-IPPEC    B.R.F. TERCEIRO    2014**

**BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO**

***COMPARAÇÃO ENTRE O ESQUEMA PADRÃO E  
ALTERNATIVO COM ANTIMONIATO DE  
MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA OU MUCOSA.***

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação da Dr<sup>a</sup>. Cláudia Maria Valete-Rosalino e do Dr. Armando de Oliveira Schubach

**Rio de Janeiro**

**2014**

**BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO****COMPARAÇÃO ENTRE O ESQUEMA PADRÃO E ALTERNATIVO  
DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA OU MUCOSA.**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientador(es): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cláudia Maria Valete-Rosalino  
Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr<sup>a</sup>. Fátima da Conceição Silva  
IOC/FIOCRUZ (Presidente)

---

Dr<sup>a</sup>. Maria Inês Fernandes Pimentel  
IPEC/FIOCRUZ

---

Dr<sup>a</sup>. Maria Helena Araújo Melo  
UNIRIO (Revisora)

## AGRADECIMENTOS

Acima de tudo ao meu **Deus**, pois a cada amanhecer de um novo dia Suas bênçãos foram derramadas fazendo com que fosse possível eu seguir em frente com este trabalho. Obrigado **Papai do Céu!** “Entrega teu caminho ao Senhor, confia Nele e o mais Ele fará” (Sl. 37:5)

Aos meus **queridos pais Benivaldo e Dulse (in memorian)**, pelo amor incondicional. Obrigado por serem meus maiores exemplos de determinação e terem sido os primeiros a me ensinarem que meus sonhos são possíveis. A minha **querida mãe** também quero agradecer por ter brotado em mim a semente da vontade de seguir a carreira de medicina.

A minha **amada esposa Juliana**, a quem dedico este trabalho, pelo incondicional apoio e sem o qual não conseguiria atingir meus objetivos de vida, inclusive a conclusão deste mestrado. Obrigado pela sua paciência, força, incentivo, carinho e por estar sempre ao meu lado. “Ser profundamente amado por alguém nos dá força, amar alguém profundamente nos dá coragem”.

Ao **meu precioso filho Lucas**, que representa toda a minha alegria de viver, que apenas com seu sorriso me impulsiona a novas conquistas.

Aos **meus irmãos Benivaldo Jr. e Dulcinara e aos meus sogros José Carlos e Valderez** que, como amigos leais, me apoiando a cada momento, participam do meu crescimento pessoal e profissional.

A todos os meus **queridos familiares e amigos** que sempre me incentivaram, me apoiaram, me acolheram, torceram por mim e compartilharam da alegria de cada nova conquista.

Aos preciosos **sobrinhos Cauã, Giulia e Sophia**, que nos breves momentos de brincadeira me mostraram como a vida pode ser simples e divertida.

A minha **estimada amiga e orientadora Cláudia Maria Valete-Rosalino**, por ter me conduzido tão sabiamente neste trabalho e por todos os bons momentos de trocas de idéias e conhecimentos.

A professora **Dra. Maria Helena Araújo Melo**, pelo carinho, incentivo e pelas valiosas contribuições científicas durante todo o processo de construção deste trabalho.

Ao professor co-orientador **Dr. Armando de Oliveira Schubach**, pelos comentários e contribuições importantes na formação deste trabalho.

Aos componentes da banca, **Dra. Fátima da Conceição-Silva, Dra. Maria Helena Araújo Melo, Dra. Maria Ines Fernandes Pimentel e Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos**, que aceitaram participar deste momento, contribuindo para a efetivação deste trabalho.

Aos amigos **Otorrinolaringologistas do IPEC**, em especial a **Dra. Tania Torraca**, pela parceria e troca de experiência nos atendimentos aos pacientes.

A agente administrativa **Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira** por ter me ajudado na busca de informações e fichas de teleforme durante a coleta de dados para o banco.

A equipe de fonoaudiologia- **Márcia Lucena, Ana Ruas, Ananda, Fernanda, Débora, Renata, Tiago**, a equipe de Odontologia – **Mariana e Daniel** e a nutricionista **Ana Lucia**, obrigado pelo convívio, amizade e carinho durante essa trajetória.

A **equipe do VigiLEISH- Fatima Peres Dunas Dantas, Marli Blois e Rosana Blois**, pelo convívio harmonioso, pela parceria efetiva, pela dedicação e empenho que sempre fizeram por mim e pelos pacientes.

A todas os **colegas de mestrado**. Juntos compartilhamos medos, angústias, mas principalmente conquistas e vitórias.

A **FIOCRUZ** pela oportunidade concedida para iniciar o meu trabalho na pesquisa clínica.

A **todos os autores citados** pelas contribuições científicas tão importantes para a fundamentação desta pesquisa.

A **CNPq** pelo investimento constante em pesquisa.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela concessão da bolsa de mestrado.

A **todos** que diretamente ou indiretamente contribuíram para a finalização deste trabalho.

## DEDICATÓRIA

“Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, à minha esposa Juliana, ao meu filho Lucas e a toda minha família, que pelas bênçãos de Deus, sempre estiveram ao meu lado”.

## EPÍGRAFE

*“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos.”*

Elleanor Roosevelt



Terceiro BRF. **COMPARAÇÃO ENTRE O ESQUEMA PADRÃO E ALTERNATIVO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA OU MUCOSA.** Rio de Janeiro, 2013. 82. f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

**Introdução:** No Estado Rio de Janeiro, Brasil, a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar. A leishmaniose mucosa (LM) pode causar deformidades, com conseqüente envolvimento psicológico e reflexos no campo social e econômico. O Ministério da Saúde recomenda tratar os pacientes com LM com antimoniato de meglumina (AM) na dose de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias. Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e fatalidades têm sido relatadas. No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses IPEC-Fiocruz, a dose de 5mgSb<sup>5+</sup>/kg/dia IM por no mínimo 30 dias tem sido eficaz e bem tolerada. **Objetivo:** Comparar a efetividade e a segurança entre o esquema padrão com AM e o esquema alternativo no tratamento de pacientes com LM. **Métodos:** Ensaio clínico controlado randomizado, duplo-cego e de fase III, em 20 pacientes com LM. Os indivíduos elegíveis foram alocados aleatoriamente em grupos, de alta dose 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 30 dias contínuos; e de baixa dose 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia continuado até a cura, com limite de 120 dias de tratamento. Os efeitos adversos foram monitorados por exame clínico, bioquímica, hemograma e eletrocardiograma. **Resultados:** Dos 20 pacientes elegíveis, 3 foram excluídos por quebra do protocolo de tratamento. A idade nos 17 pacientes avaliados variou entre 35 e 77 anos, 94,4% eram do gênero masculino e 94,1% adquiriram a infecção na região sudeste. A cavidade nasal foi a localização mucosa mais frequente das lesões (82,4%) e a obstrução nasal foi o sintoma mais frequente (64,7%). Doze (70,6%) pacientes concluíram o tratamento e cinco (29,4%) não, devido a exclusão por efeitos adversos. Todos os 12 pacientes que concluíram o tratamento obtiveram cura até 120 dias após o início do tratamento. Todos os pacientes apresentaram efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos. A idade média dos pacientes que concluíram o tratamento foi de 51,92 ± 12.83 anos e dos pacientes que não concluíram por efeitos adversos foi de 68.40 ± 7.34 anos (p=0.017). A dose do AM não foi associada estatisticamente a ocorrência de efeitos adversos. Porém dos pacientes que não concluíram o tratamento 60% tinham utilizado alta dose. **Conclusão:** Considerando que não ocorreu diferença na eficácia entre baixa e alta dose, e que aparentemente os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo de alta dose, recomendamos a utilização de baixas doses em idosos. **Clinical trial registration.**ClinicalTrials.gov – NCT01301937

**Palavras-chave:** Leishmaniose mucocutânea, Leishmaniose mucosa, Ensaio clínico, tratamento, efetividade, toxicidade, antimoniato de meglumina.

Terceiro BRF. **COMPARAÇÃO ENTRE O ESQUEMA PADRÃO E ALTERNATIVO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA OU MUCOSA.** Rio de Janeiro, 2013. 82. f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Rio de Janeiro State, Brazil, American tegumentary leishmaniasis (ATL) is caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*, whose transmission is dependent on the adaptation of the vector *Lutzomyia intermedia* to the home and peri-domestic environment. Mucocutaneous leishmaniasis (MCL) can cause deformities, with consequent psychological involvement and reflection on the social and economic fields. Brazilian Ministry of Health recommends treatment of the MCL patients with meglumine antimoniate (MA), 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day during 30 days. However, there are reports of renal, cardiac, hepatic and pancreatic alterations, and even deaths. In the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance of IPEC - Fiocruz, the dose of 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day IM for at least 30 days has been effective and well tolerated. **Objective:** To compare the effectiveness and safety between the standard scheme and an alternative regimen with MA in the treatment of patients with MCL. **Methods:** Randomized controlled trial, double-blind, phase III, with 20 patients with MCL. Eligible subjects were randomly divided into groups of “high dose” (20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 30 consecutive days), and “low dose” (5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day continued until cure, with a limit of 120 days of treatment). Adverse effects were monitored by clinical examination, serum biochemistry, blood count and electrocardiogram. **Results:** From 20 eligible patients, 3 were excluded for breach of the treatment protocol. The age of the 17 studied patients ranged from 35 to 77 years, 94.4% were male and 94.1% acquired their infection in the Southeast Region of Brazil. Nasal mucosa was the most common location of the lesions (82.4%) and nasal obstruction was the most frequent symptom (64.7%). Twelve (70.6%) patients completed treatment and five (29.4%) did not, due to exclusion because of adverse effects. All 12 patients who completed treatment were cured within 120 days after the initiation of treatment. All patients had clinical, electrocardiographic and laboratory adverse effects. The mean age of patients who completed treatment was 51.92 ± 12.83 years and of patients who did not complete it due to adverse effects was 68.40 ± 7.34 years (p = 0.017). Dose of MA was not statistically associated with adverse effects, but among patients who had not completed treatment 60% had used “high dose”. **Conclusion:** Considering there was no difference in efficacy between “low” and “high dose”, and apparently adverse effects were more frequent in the “high dose” group, we recommend the use of “low dose” in the elderly. ClinicalTrials.gov - NCT01301937

**Keywords:** mucocutaneous leishmaniasis, mucosal leishmaniasis, clinical trial, treatment effectiveness, toxicity, meglumine antimoniate.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Inseto <i>Lutzomya</i> , vetor da leishmaniose	02
Figura 2	Lesão cutânea em membro superior	07
Figura 3	Lesão em mucosa laríngea e corneto nasal médio	08
Figura 4	Anatomia da cavidade nasal	13
Figura 5	Laringe e cartilagens vista frontal	15

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Número de casos e coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar americana. Brasil 1989 a 2008	04
Gráfico 2	Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por faixa etária segundo forma clínica – Rio de Janeiro, 2009	05

## LISTA DE ABREVIATURAS

AM	Antimoniato de Meglumina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EA	Efeitos Adversos
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
G	Gramas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IIQ	Intervalo Interquartil
IM	Intra muscular
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
ITT	Intenção de tratamento
IV	Intra venosa
Kg	Quilogramas
LC	Leishmaniose Cutânea
LM	Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
mg	Miligramas

mL	Mililitros
MS	Ministério da Saúde
N	Número da amostra
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia de polimerase
Sb <sup>+5</sup>	Antimonial pentavalente
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SVS	Sistema de vigilância Sanitária
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VIGILEISH	Laboratório de Vigilância em Leishmanioses

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	01
1.1. Leishmaniose Tegumentar Americana	01
1.2. Antimonial Penta valente	10
1.3. Anatomia das Vias Aéreo-Digestivas Superiores	13
1.4. Técnicas de exame otorrinolaringológico	15
<b>2. Justificativa</b>	17
<b>3. Objetivos</b>	19
<b>3.1. Objetivo Geral</b>	19
<b>3.2. Objetivos Específicos</b>	19
<b>4. Artigo</b>	20
<b>5. Conclusão</b>	43
<b>6. Referências</b>	44
<b>7. Anexos</b>	
Anexo 1 – Graus da Toxicidade clínica	50
Anexo 2 - Parâmetros de toxicidade laboratorial e eletrocardiográfica	51
Anexo 3 - Tabela de Classificação da Gravidade	52
Anexo 4 - Orientação de condutas em casos de toxicidade	53
<b>8. APÊNDICES</b>	
Apêndice 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido: Ensaio Clínico	54
Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido: Sistematização do atendimento	59





# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Leishmaniose Tegumentar Americana

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoário do gênero *Leishmania*, de transmissão vetorial, que acomete pele e mucosas. É primariamente uma infecção zoonótica que afeta outros animais além do homem, o qual pode ser envolvido secundariamente (BRASIL, 2010).

Já foram identificadas no Brasil sete espécies de protozoários do gênero *Leishmania* causadoras da LTA das 11 espécies reconhecidas nas Américas, sendo as três principais:

- *Leishmania (Leishmania) amazonensis* – distribuída pela floresta Amazônica, estendendo-se para o Nordeste (Bahia), Sudeste (Minas Gerais e São Paulo) e Centro-oeste (Goiás);
- *Leishmania (Viannia) guyanensis* – aparentemente limitada ao norte da Bacia Amazônica e estendendo-se pelas Guianas;
- *Leishmania (Viannia) braziliensis* – tem ampla distribuição, do sul do Pará ao Nordeste, atingindo também o centro-sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental (BRASIL, 2010).

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Diptera, família Psychodidae, sub-família Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (Figura 1). A transmissão ocorre pela picada de fêmeas infectadas e não há transmissão de pessoa a pessoa (BRASIL, 2010).

Figura 1 – Inseto *Lutzomya*, vetor da leishmaniose.



Fonte: Brasil 2010.

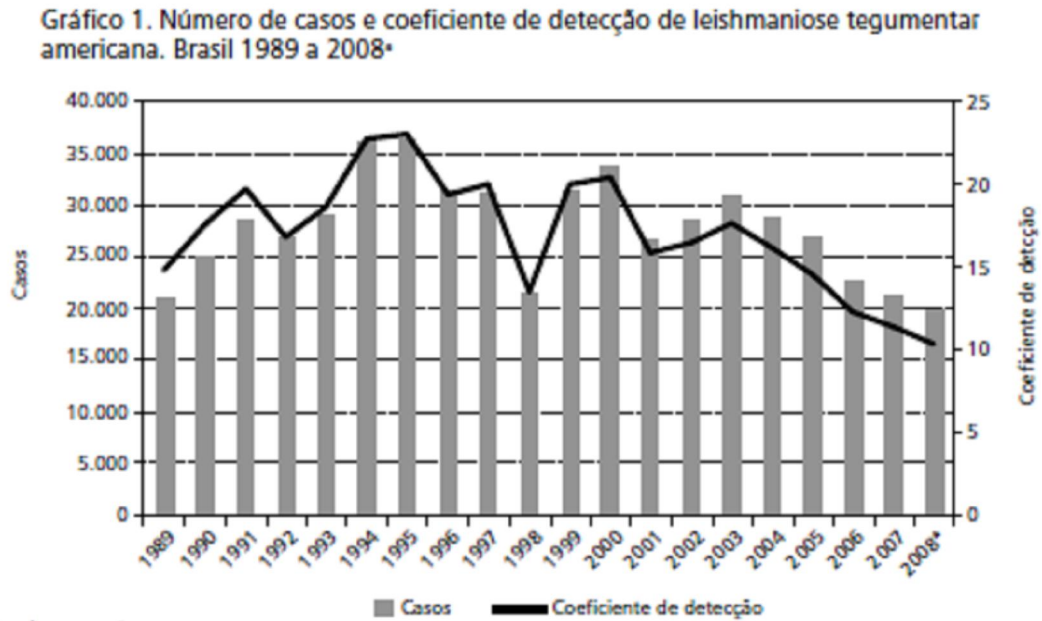
A LTA é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das seis doenças parasitárias mais importantes pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades (DESJEUX, 2004). Segundo estimativa da OMS, a leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia). Estima-se que, em todo mundo, 350 milhões de pessoas estão expostas a contrair a enfermidade e 12 milhões estão infectadas. A incidência anual mundial é de 1.5 a 2 milhões de novos casos de leishmaniose tegumentar (WHO, 2010). Apresentando-se em fase de expansão geográfica, nas últimas décadas, as análises de estudos epidemiológicos da LTA demonstram mudanças no comportamento epidemiológico da doença. Outrora considerada zoonose de animais silvestres, encontrada apenas em pessoas que mantinham contato com florestas, atualmente a doença é encontrada em zonas rurais que sofrem com o desmatamento e em regiões periurbanas. O surgimento de surtos epidêmicos nestas regiões, também se justifica pela procura de novas oportunidades de trabalho com a expansão de fronteiras agrícolas. As alterações climáticas e a degradação sócio econômica

estimulam as migrações populacionais, principalmente das zonas rurais para as urbanas, fazendo com que a doença se torne emergente e re-emergente em certas partes do mundo (NEGRÃO, 2009; GOTO & LINDOSO, 2010). Além disso, a busca por atividades de eco-turismo e viagens profissionais em áreas endêmicas torna a doença uma preocupação mundial, visto que, por inexperiência, há uma grande dificuldade em diagnosticá-la (LEDERMAN *et al.*, 2008; SINGER *et al.*, 2008; GOTO & LINDOSO, 2010).

A LTA no Brasil tem diferentes aspectos epidemiológicos, de acordo com as características biogeográficas das regiões onde a doença é diagnosticada. Pode ser encontrada não somente em regiões florestais, com vegetação abundante, propícias à colonização dos vetores e mamíferos silvestres infectados, como também em regiões desmatadas, com adaptação de vetores e reservatórios a ambientes modificados, em áreas rurais e urbanas (TOLEZANO *et al.*, 2003), com transmissão peridomiciliar. A faixa etária acometida pela LTA no Brasil em 90% dos casos é em maiores de 10 anos, e os indivíduos do sexo masculino representaram 60% dos casos (BRASIL, 2007). Registra-se, também, a presença de homens e mulheres com a mesma taxa de infecção e doentes em todas as faixas etárias; e onde não têm sido encontrados mamíferos silvestres infectados, os cães domésticos parecem ter papel importante na transmissão extra florestal (NEGRÃO, 2009).

No período de 1988 a 2007, a LTA no Brasil apresentou média anual de 27.736 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 17,3 casos por 100.000 habitantes. Ao longo desse período, observou-se uma tendência no crescimento da endemia, registrando os coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. (Gráfico 1) (BRASIL, 2010). Já entre 2005 e 2012, foram registrados no país, 177.902 casos de LTA, com coeficientes de detecção variando de acordo com a região estudada. Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), neste período, na região sudeste foram registrados 16.796 casos, sendo 1.079 no Rio de Janeiro (Quadro 1).

Gráfico 01 - Número de casos e coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar americana. Brasil 1989 a 2008



Fonte: SVS/MS, 2010.

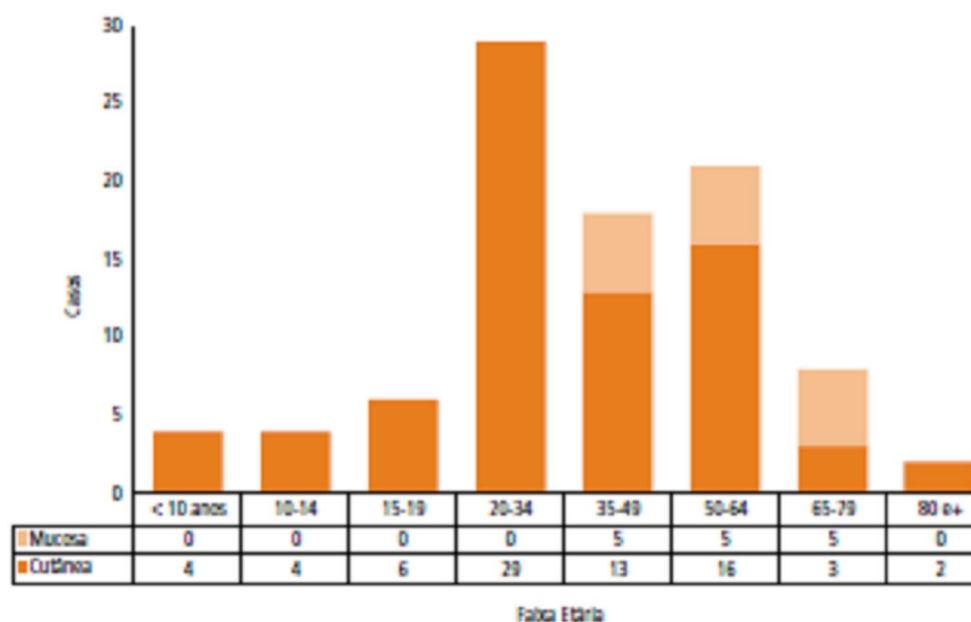
Quadro 1. Taxa de incidência da leishmaniose tegumentar americana. Brasil, 2005 a 2012

Região e Unidade da Federação	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
<b>TOTAL</b>	<b>26.198</b>	<b>21.630</b>	<b>21.693</b>	<b>20.172</b>	<b>21.784</b>	<b>22.110</b>	<b>21.311</b>	<b>23.004</b>	<b>177.902</b>
<b>Norte</b>	<b>10.461</b>	<b>8.669</b>	<b>9.964</b>	<b>8.666</b>	<b>8.237</b>	<b>7.168</b>	<b>8.612</b>	<b>9.983</b>	<b>71.760</b>
Rondônia	1.661	1.171	984	952	1.028	937	687	1.129	8.549
Acre	1.316	1.089	904	959	907	1.038	872	1.095	8.180
Amazonas	1.941	1.534	2.216	1.793	1.434	1.131	2.278	2.250	14.577
Roraima	280	278	340	343	451	631	222	447	2.992
Pará	4.201	3.508	4.370	3.597	3.273	2.412	3.618	3.921	28.900
Amapá	575	594	662	630	516	457	533	699	4.666
Tocantins	487	495	488	392	628	562	402	442	3.896
<b>Nordeste</b>	<b>8.029</b>	<b>6.003</b>	<b>6.051</b>	<b>6.184</b>	<b>6.937</b>	<b>9.042</b>	<b>7.935</b>	<b>8.124</b>	<b>58.305</b>
Maranhão	3.362	2.121	2.383	1.668	1.658	2.499	2.779	2.376	18.846
Piauí	249	144	110	86	106	166	167	99	1.127
Ceará	1.926	966	937	739	1.000	1.028	785	920	8.301
Rio G do Norte	10	7	6	6	58	81	9	5	182
Paraíba	69	45	60	61	116	76	27	65	519
Pernambuco	332	410	459	396	510	427	427	332	3.293
Alagoas	51	30	117	92	72	32	36	70	500
Sergipe	8	4	4	10	14	7	8	8	63
Bahia	2.022	2.276	1.975	3.126	3.403	4.726	3.697	4.249	25.474
<b>Sudeste</b>	<b>2.772</b>	<b>2.719</b>	<b>1.989</b>	<b>1.648</b>	<b>1.637</b>	<b>2.534</b>	<b>2.149</b>	<b>1.348</b>	<b>16.796</b>
Minas Gerais	1.771	1.780	1.373	1.147	1.046	1.970	1.716	939	11.742
Espírito Santo	208	217	111	80	104	125	129	104	1.078
<b>Rio de Janeiro</b>	<b>320</b>	<b>278</b>	<b>126</b>	<b>59</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>46</b>	<b>1.079</b>
São Paulo	473	444	379	362	397	339	244	259	2.897
<b>Sul</b>	<b>534</b>	<b>560</b>	<b>537</b>	<b>656</b>	<b>443</b>	<b>248</b>	<b>334</b>	<b>426</b>	<b>3.738</b>
Paraná	435	398	452	544	401	226	324	408	3.188
Santa Catarina	88	156	76	102	31	18	8	12	491
Rio G. do Sul	11	6	9	10	11	4	2	6	59
<b>Centro-Oeste</b>	<b>4.402</b>	<b>3.665</b>	<b>3.152</b>	<b>3.018</b>	<b>4.530</b>	<b>3.118</b>	<b>2.281</b>	<b>3.123</b>	<b>27.289</b>
Mato Grosso do Sul	136	113	100	122	101	93	95	141	901
Mato Grosso	3.661	3.068	2.759	2.522	3.941	2.409	1.832	2.635	22.827
Goiás	570	451	258	351	456	563	321	313	3.283
Distrito Federal	35	33	35	23	32	53	33	34	278
<b>Região ignorada</b>	-	<b>14</b>	-	-	-	-	-	-	<b>1</b>

Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan. Visitado em 19/02/14:  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d0204.def>

Em 2009, o estado do Rio de Janeiro notificou 92 casos de LTA, com coeficiente de detecção de 0,6 casos por 100.000 habitantes. O sexo masculino representou 67,7% dos casos e 95,7% ocorreram em maiores de 10 anos. O percentual de cura clínica foi de 54,8% e 87,1% foram confirmados por critério laboratorial. Do total de casos registrados 31,2% são residentes no município do Rio de Janeiro (gráfico 2) (BRASIL, 2011).

Gráfico 2 - Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por faixa etária segundo forma clínica – Rio de Janeiro, 2009.



Fonte: SVS/MS, 2010.

A infecção humana por *Leishmania* produz uma variedade de manifestações clínico-patológicas que são atribuídas a uma complexa interação entre a resposta imunológica do paciente e as características de virulência das espécies infectantes (CONVIT *et al.*, 1972). Podem expressar-se

como uma forma sub-clínica ou pela presença de lesões únicas ou múltiplas na pele (leishmaniose cutânea), lesões nodulares não ulcerativas (leishmaniose cutânea difusa), lesões ulcerosas e destrutivas no tecido conjuntivo das mucosas oral, nasal, faríngea e/ou laríngea (leishmaniose cutâneo-mucosa ou mucocutânea) (PEARSON & SOUSA, 1996).

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos, com formato arredondado ou ovalado, medindo até alguns centímetros de tamanho, base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras (figura 2). A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que, ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (MARSDEN *et al.*, 1986). A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto. Outras apresentações cutâneas menos frequentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcero-vegetantes por proliferação do fundo granuloso. As lesões cutâneas, ao evoluírem para a cura, costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, com superfície lisa, áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas, ou podem passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização (BRASIL, 2010).

Figura 2 - Lesão cutânea em membro superior.



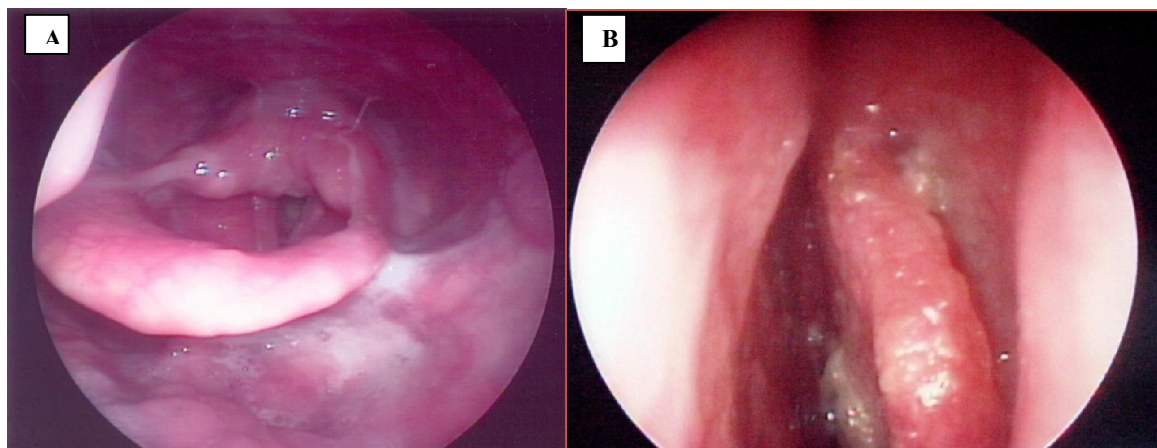
Fonte: Laboratório de Vigilância em Leishmanioses. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC – FIOCRUZ, 2013.

Cerca de 3% a 5% dos pacientes diagnosticados com LC, causada por *Leishmania Viannia braziliensis* desenvolvem concomitantemente ou posteriormente a doença mucosa. A leishmaniose mucosa (LM) manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, localizadas nas mucosas do nariz, boca, faringe e laringe (figura 3). A forma mucosa pode ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (LAINSON, 1983; JONES *et al.*, 1987) e acredita-se que seja consequente a metástases por via hemática (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1985). Frequentemente, pacientes com LM referem lesões cutâneas compatíveis com LC e apresentam "cicatrices cutâneas sugestivas". Parte dos pacientes com LM refere ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares possam constituir risco para o desenvolvimento de LM (MARSDEN *et al.*, 1986; JONES *et al.*, 1987). As queixas de pacientes com LM são, geralmente, obstrução nasal,



formação e eliminação de crostas nasais, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia, etc. Os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso, das paredes laterais, do vestíbulo nasal e da cabeça do corneto inferior (BRASIL, 2007). Outras áreas afetadas são o palato, a faringe e a laringe (MARSDEN *et al.*, 1986; MOREIRA, 1994). Mesmo quando tratada, a LM pode deixar sequelas como retração da pirâmide nasal, perfuração do septo nasal ou do palato, destruição da úvula, etc (SCHUBACH, 1990; MOREIRA, 1994). Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis curas espontâneas destas lesões (MARSDEN *et al.*, 1986; PAREDES & BARROS, 2011).

Figura 3 – Lesão em mucosa, laríngea (A) e corneto nasal médio (B). Notar área eritematosa e infiltração difusa em laringe (A) e cabeça e extensão de corneto nasal médio esquerdo.



Fonte: Laboratório de Vigilância em Leishmanioses. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC – FIOCRUZ, 2013.

No Brasil, a forma mucosa corresponde a 4,71% do total registrado de casos de LTA (Brasil 2007). Dados recentes mostraram um aumento de incidência da LM em vários estados brasileiros, e novas áreas vêm sendo

afetadas a cada ano que passa. A LM pode se desenvolver muitos anos após a infecção original, podendo acometer turistas que viajam para áreas endêmicas (LAWN *et al.*, 2004; AMATO *et al.*, 2008; NEUMAYR *et al.*, 2012). Além disso, alguns estudos observaram que a frequência de LM é maior em áreas de endemia recente e com baixa prevalência de LTA (BEDOYA-PACHECO *et al.*, 2011).

O diagnóstico da LTA é clínico-epidemiológico, devendo a sua investigação diagnóstica conter exames parasitológicos, imunológicos histopatológico e moleculares (BRASIL, 2010).

#### Exames parasitológicos

- a) Demonstração direta do parasito
- b) Isolamento em cultivo *in vitro* (meios de cultivo)

#### Exames imunológicos

- a) Teste intradérmico (Intradermorreação de Montenegro) - IDRM tem geralmente resposta forte positiva.
- b) Testes sorológicos - visam detectar anticorpos anti-*Leishmania* no sangue periférico.

Exames moleculares: reação em cadeia de polimerase capaz de detectar o DNA do parasito (GONTIJO & CARVALHO, 2003; BRASIL, 2010).

Exames por vídeo: Videolaringoscopia e Videoendoscopia nasal capazes de observar os detalhes das lesões mucosas suspeitas de LTA (MEIRELLES, 2010).

O diagnóstico diferencial da LTA inclui paracoccidioidomicose, carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomofetoromicose, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, actinomicose, histoplasmose, dentre outras doenças mais raras (BOAVENTURA *et al.*, 2009; DINIZ *et al.*, 2011).

## 1.2. Antimoniais Pentavalentes

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há mais de 60 anos e continuam sendo os fármacos de primeira linha para o tratamento das leishmanioses (GOODWIN, 1995). Duas formulações encontram-se disponíveis: o antimoniato de meglumina e o estibogliconato de sódio. O antimoniato de meglumina é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de  $Sb^{5+}$ . Portanto, 5mL correspondem a 405mg de  $Sb^{5+}$  e cada mL a 81mg de  $Sb^{5+}$  (OMS, 2001). O estibogliconato de sódio é apresentado em frascos de 50mL contendo 1,5g de estibogliconato de sódio, sendo que cada 5mL contém 500mg de  $Sb^{5+}$  e, conseqüentemente, cada 1mL corresponde a 100mg de  $Sb^{5+}$ . A administração de ambos os fármacos pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Esta última pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (MARZOCHI, 1992; BRASIL, 1997), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (FALQUETO & SESSA, 1997).

Particularmente, idosos apresentam farmacocinética e farmacodinâmica peculiares, devido a: diminuição da massa muscular e da água corporal; comprometimento do metabolismo hepático, dos mecanismos homeostáticos, da capacidade de filtração e de excreção renal. Disso resulta a dificuldade de eliminação de metabólitos, o acúmulo de substâncias tóxicas e a produção de reações adversas. Medicamentos hidrossolúveis tornam-se mais concentrados e medicamentos lipossolúveis distribuem-se de forma mais difusa (ROZENFELD, 2003). Estudos farmacocinéticos para medicamentos de uso não específico em geriatria não costumam incluir pessoas acima de 60 anos e, conseqüentemente, as doses ideais para idosos não estão estabelecidas. Como regra geral, idosos deveriam iniciar tratamentos farmacológicos com doses mais baixas de medicamentos e aumentá-las progressivamente até alcançar o efeito desejado ou a toxicidade (BEERS, 1997; LYONS *et al.*, 2001).

A OMS recomenda tratar os pacientes com LM com doses de 20mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia, via IM ou IV, por um período mínimo de quatro semanas, devendo o tratamento ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica. Em casos de toxicidade ou de má resposta terapêutica, podem utilizar doses de 10-15mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original (OMS, 1990).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LM com 20mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia durante 30 dias, devendo-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha (BRASIL, 2000).

O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoniato de meglumina, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo de barreira. Pacientes idosos ou apresentando outras complicações clínicas podem ser tratados com segurança em regime de internação hospitalar ou de hospital-dia. Nesses casos, pode-se utilizar a via IV, por conforto e facilidade de administração (SCHUBACH *et al.*, 2005).

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish) – Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (IPEC) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a dose de 5mg $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia\* IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000; SCHUBACH *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2005).

Os pacientes com LM são tratados por um mínimo de 30 dias. Porém, o tratamento é continuado, preferencialmente sem interrupção, até a epitelização e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento.

---

\* Exemplo de cálculo de dose para um paciente de 60 kg:  
5 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia = 300 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /dia = 3,7 ml/dia, arredondando, = 3,5 ml/dia IV ou IM.  
20 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia = 1200 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /dia = 14,8 ml/dia, arredondando, = 15 ml/dia IV ou IM.

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade para concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de  $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$  contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, observou-se que, com frequência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 1997; FALQUETO & SESSA, 1997). Tais observações induziram o uso de  $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$  em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no Vigileish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da LM, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas.

Em todos os casos os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (AMATO *et al.*, 2007). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (BRASIL, 2007; DIETZE, 2005).

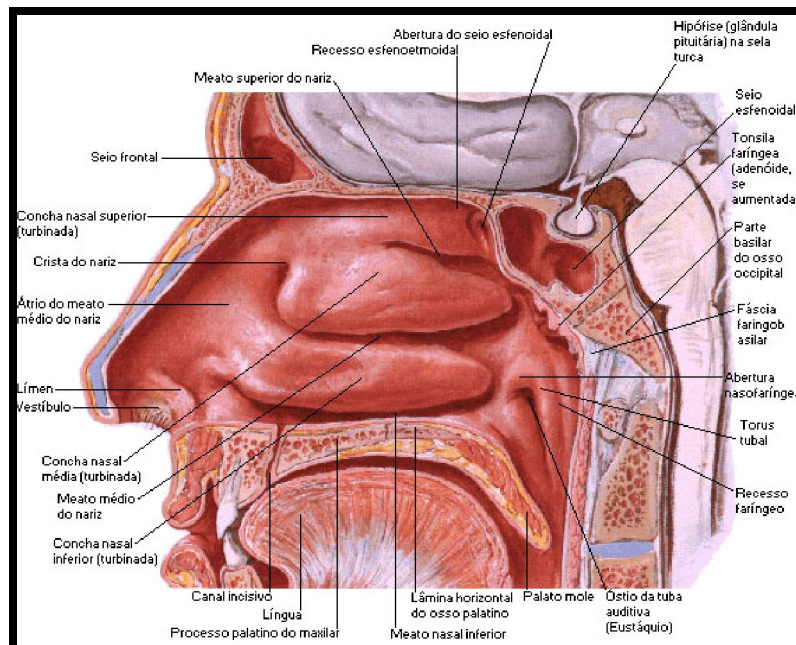
Nos casos de recidivas, o tratamento pode ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período utilizado no tratamento inicial, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia (MARZOCHI, 1992). Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de  $20\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}$  ou de outro fármaco como a anfotericina B ou a pentamidina, ambos de difícil administração e tóxicos, com necessidade de monitorização do paciente (CORREIA *et al.*, 1996; AMATO *et al.*, 1998; BRASIL, 2000).

### 1.3. Anatomia das Vias Aéreo-Digestivas Superiores

A cavidade nasal é a primeira estrutura das vias aéreas superiores, estendendo-se do teto da boca para cima até a base do crânio. É dividida pelo septo nasal em duas metades que se abrem na face através das narinas e comunica-se posteriormente com a nasofaringe por meio das aberturas nasais posteriores, as coanas. A estrutura do nariz é formada por ossos e cartilagens hialinas. Sua estrutura óssea consiste nos ossos nasais, nos processos frontais (nasais) das maxilas e na parte nasal do osso frontal. A estrutura cartilaginosa consiste em cartilagens nasais septal, lateral e alares maior e menor. São únicas entre si e aos outros pela continuidade do pericôndrio e do periósteo (WARWICK & WILLIAMS, 1973).

Na cavidade nasal temos o vestíbulo, porção anterior, onde encontramos os pelos, e a cavidade nasal propriamente dita, onde estão localizadas as regiões olfatória e respiratória. Os seios paranasais compreendem os seios maxilares, frontal, etmoidal e o esfenoidal. No interior das paredes laterais das cavidades nasais existem três conchas, classificadas em superior, médio e inferior (Figura 4) (HUNGRIA, 2000).

Figura 4 - Anatomia da cavidade nasal



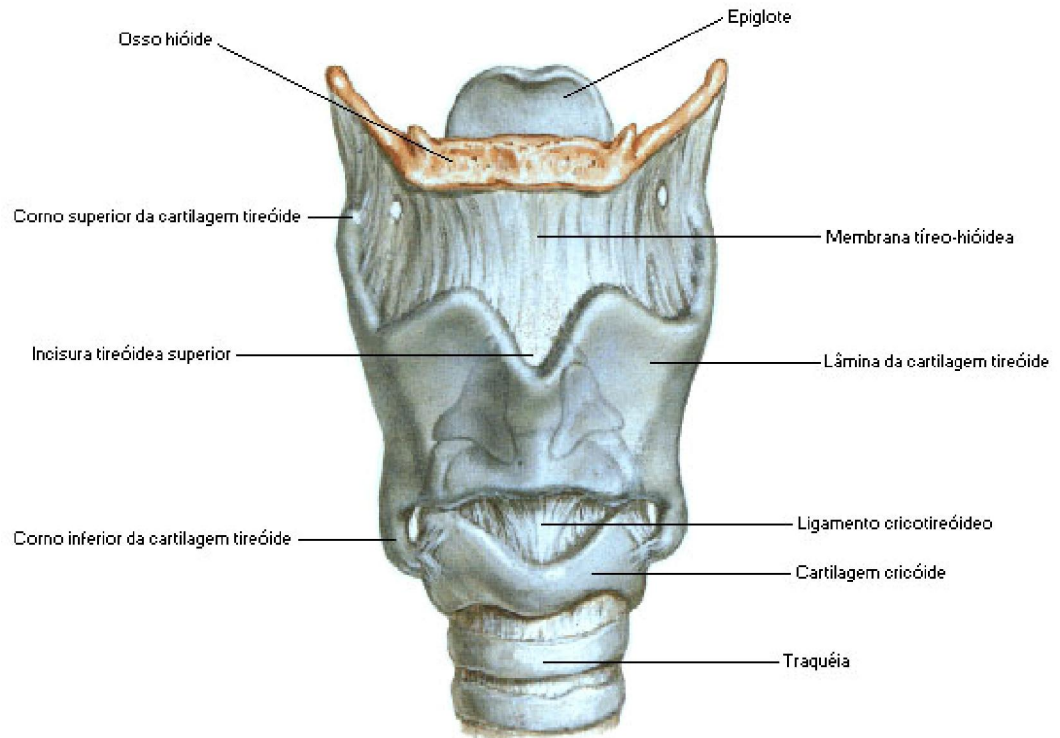
Fonte: NETTER 2000.

A cavidade oral e a orofaringe são completamente revestidas por epitélio escamoso. A cavidade oral inclui os lábios, o palato duro, as cristas alveolares superior e inferior, os dois terços anteriores da língua, a mucosa bucal, os trígono retromolares e o assoalho da boca. A cavidade oral está separada da orofaringe pelos pilares tonsilares anteriores, as papilas circunvaladas da língua e a junção do palato duro e do palato mole (VALVASSORI, 2005). Do ponto de vista clínico, essa divisão é útil porque os carcinomas escamocelulares na cavidade oral e na orofaringe diferem em sua apresentação, grau histológico e prognóstico (BECKER, 2000). O palato duro separa a cavidade oral da cavidade nasal.

A faringe é porção da anatomia que conecta o nariz e a boca à laringe ao esôfago (ROUVIÈRE, 1997). É um canal comum ao aparelho digestivo e ao aparelho respiratório. A sua comunicação com a laringe está protegida por uma lâmina chamada epiglote, que atua como uma válvula: durante a inspiração, o ar passa das fossas nasais para a laringe, fazendo com que a epiglote se mova de forma a obstruir a entrada do esôfago, conduzindo o ar para o traquéia. A faringe é dividida em nasofaringe, localizada posteriormente à cavidade nasal; orofaringe, posterior à cavidade oral e hipofaringe, parte inferior da faringe, onde se comunica com a laringe, também chamada de laringofaringe (HUNGRIA, 2000).

A laringe possui uma estrutura formada por um esqueleto cartilaginoso unido por músculos e ligamentos (VALVASSORI, 2005). As cartilagens da laringe são divididas em cricóide, tireoide, epiglote, aritenóides e cartilagens acessórias (corniculadas e cuneiformes) formando o esqueleto cartilaginoso (figura 5) (BEHLAU *et al.*, 2001). Essa estrutura sustenta as superfícies da laringe cobertas por mucosa, que são fundamentais para a produção da voz. As mais importantes estruturas da laringe recobertas por mucosa são as falsas pregas vocais, os ventrículos e as pregas vocais verdadeiras (VALVASSORI, 2005).

Figura 5 – Laringe e cartilagens, vista frontal.



Fonte: NETTER, 2000

#### 1.4. Técnicas de exame otorrinolaringológico

##### **Videoendoscopia Nasal**

A videoendoscopia nasal consiste na visualização das estruturas anatômicas nasais e suas alterações com auxílio de um endoscópio rígido 30° ou 70°, com 2,7 ou 4mm de diâmetro, fonte de luz, câmera de vídeo, videogravador e um monitor de vídeo. Quando necessário, o endoscópio flexível pode ser utilizado (SIMMON & JONES, 2006).

Esta técnica permite a identificação de alterações anatômicas nasais, sua localização, destruição e possíveis sequelas, decorrentes da LM e o



comprometimento da orelha média ocasionado por alterações da rinofaringe e tuba auditiva (MEIRELLES, 2010).

### **Orofaringoscopia**

A orofaringoscopia é realizada através da cavidade oral e necessita de fonte de luz, podendo ser um fotóforo de luz fria ou a própria ótica rígida com que se realiza a laringoscopia, com o auxílio de espátulas, que podem ser de madeira, metal ou plástico. Para a correta realização do exame, o paciente deve estar sentado, relaxado, calmo e sem próteses dentárias ou aparelhos ortodônticos móveis. A respiração deve ser preferencialmente bucal. O reflexo nauseoso normalmente ocorre ao toque no terço posterior da língua; é mais evidente em pacientes ansiosos, emotivos ou quando há abertura bucal excessiva. Pode ser eliminado através da utilização de anestesia tópica com lidocaína ou xilocaína 2% a 4%, aplicada em "spray" na parede posterior da orofaringe e na base da língua. Inicialmente, examina-se toda a cavidade oral (arcadas dentárias, língua, assoalho de boca, palato, gengivas, mucosa oral). Em seguida, examina-se a orofaringe (pilares, parede posterior de orofaringe, tonsilas palatinas e fossas tonsilares) (MEIRELLES, 2010).

### **Videolaringoscopia**

É um procedimento realizado em nível ambulatorial, com ou sem anestesia tópica, para a visualização das estruturas anatômicas laríngeas e suas alterações, com auxílio de endoscópio rígido 30° ou 70°, com 4 ou 7,2mm de diâmetro; ou de endoscópio flexível, inserido através das fossas nasais. O equipamento é complementado por uma fonte de luz, câmera de vídeo, videogravador e um monitor de vídeo (MEIRELLES, 2010).

Durante a realização do procedimento, as estruturas anatômicas da laringe e da hipofaringe (valécua, epiglote, cartilagens aritenóides, ligamento ariepiglótico, bandas ventriculares, pregas vocais, anéis superiores da traquéia) são avaliadas quanto à morfologia e aspectos funcionais, buscando a

visualização desde a base da língua até a região da sub-glote (BENJAMIM, 1998).

Todos esses métodos são importantes para uma avaliação completa das vias aéreas superiores e estão hoje disponíveis em centros de referência em otorrinolaringologia, como também no ambulatório da Vigileish.

## 2) JUSTIFICATIVA

Atualmente, não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes ao redor do mundo. Esquemas terapêuticos estudados em determinadas regiões costumam ser aplicados para tratar populações residentes em outras áreas geográficas, com resultados variados. Idealmente, os regimes terapêuticos mais adequados deveriam ser estabelecidos para cada área endêmica, com base na sua eficácia e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (HEPBURN, 2000).

O cenário atual do tratamento das leishmanioses humanas no Brasil apresenta características peculiares pela variedade dos contextos onde acontece a transmissão. Esta diversidade estaria relacionada com as espécies de *Leishmania*, dos vetores, dos reservatórios e dos ecossistemas. É possível que as diferenças na resposta terapêutica ao antimonialto de meglumina, apresentada por indivíduos infectados em áreas de transmissão de *L. (V.) braziliensis*, poderiam ser explicadas por variações, ainda não bem estudadas, dentro da mesma espécie (ROMERO *et al.*, 2001).

A indicação de doses altas de  $Sb^{5+}$  (HERWALDT & BERMAN, 1992) baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com o uso de subdoses (GROGL *et al.*, 1992). Entretanto, estudos clínicos no Rio de Janeiro, com seguimento prolongado de pacientes, têm sugerido que o uso de esquemas regulares com doses baixas (5mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia) por via sistêmica (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000; SCHUBACH *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2005) podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de execução e menor custo (CLAROS *et al.*, 1996; TALLAB *et al.*, 1996).

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos (GIATTI & BARRETO, 2003), o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralgias,

particularmente indesejados nesse grupo de pacientes. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia (BRASIL, 2010), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia, merecem ser melhor avaliados. Adicionalmente, a duração do tratamento da LM e os critérios atualmente recomendados para avaliar a resposta terapêutica deveriam ser revistos.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. A necessidade de se verificar a efetividade e segurança do esquema alternativo com 5 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia para o tratamento da LM/LCM motivou a elaboração deste estudo no Rio de Janeiro.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Comparar a efetividade e a segurança entre o esquema padrão (alta dose) com antimoniato de meglumina preconizado pelo Ministério da Saúde e o esquema alternativo (baixa dose) no tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa ou cutâneo-mucosa.

#### 3.2. Objetivos específicos

- ✓ Comparar as frequências de boa resposta terapêutica inicial e tardia (manutenção da epitelização, com regressão total da infiltração e não re-surgimento de lesão mucosa) até um ano entre os dois grupos.
- ✓ Comparar a frequência e gravidade de efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos entre os dois grupos.

## 4. ARTIGO

## PLOS ONE

Comparison of the efficiency and safety in the treatment of mucosal leishmaniasis with (20mg Sb5+/kg/day and 5mg Sb5+/kg/day) meglumine antimoniate  
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PONE-D-14-05154
Article Type:	Clinical Trial
Full Title:	Comparison of the efficiency and safety in the treatment of mucosal leishmaniasis with (20mg Sb5+/kg/day and 5mg Sb5+/kg/day) meglumine antimoniate
Short Title:	Efficiency and safety in mucosal leishmaniasis treatment
Corresponding Author:	CLÁUDIA MARIA VALETE-ROSALINO, PhD IPEC - FIOCRUZ RIO DE JANEIRO, BRAZIL
Keywords:	Mucocutaneous leishmaniasis; mucosal leishmaniasis; clinical trial; treatment; efficiency; toxicity; meglumine antimoniate.
Abstract:	<p>Introduction: Mucosal leishmaniasis (ML) is a disease that can cause deformities and consequently psychological involvement and reflexes in the economic and social fields. Antimonials are the drugs of choice for its treatment, although the doses are controversial; adverse effects are common and potentially severe, especially in the elderly. Objective: Comparing the efficiency and safety of two meglumine antimoniate (MA) schemes in the treatment of patients with ML. Methods: Double-blind randomized controlled clinical trial and in phase III, in 17 patients with ML. Eligible subjects were randomly distributed in groups of conventional dose treatment (20mg Sb5+/kg/day during 30 consecutive days); and low dose treatment (5mg Sb5+/kg/day continued until healing, limited to 120 days treatment). Adverse effects were monitored by clinical examination, biochemistry, cell blood count and electrocardiogram. Results: The age of the patients varied between 35 and 77 years and 94.4% were male. The lesions were more frequently found in the nasal cavity (82.4%). Twelve (70.6%) patients finished the treatment and five (29.4%) interrupted it due to adverse effects. All twelve patients who finished treatment were healed within 120 days after beginning treatment. All patients presented clinical, laboratorial and/or electrocardiographic adverse effects. The median age of the patients that finished treatment was 51,92 + 12,83 years and of those that did not finish treatment was 68,40 + 7,34 years (p=0,017). The MA dose was not statistically associated with the occurrence of adverse effects; however, 60% of the patients who did not finish treatment had used the conventional dose. Conclusion: Although a statistically significant difference was not found between both groups, either in efficiency or safety, the higher frequency of unfinished treatment by adverse effects among the elderly treated with conventional doses allows to suggest that this group could be benefitted by the use of smaller doses.</p>
Order of Authors:	<p>Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro</p> <p>Armando Oliveira Schubach</p> <p>Mauricio Naoto Saheki</p> <p>Mariza Matos Salgueiro</p> <p>Mariana Reuter Palmeiro</p> <p>Frederico Pereira Bom Braga</p> <p>Ana Cristina Martins</p> <p>Maria Inês Fernandes Pimentel</p> <p>Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos</p> <p>CLÁUDIA MARIA VALETE-ROSALINO, PhD</p>

## Introduction

Tegumentary leishmaniasis (TL) is caused by protozoa of the *Leishmania* genus [1,2]. Near 0.7 to 1.2 million cases of cutaneous leishmaniasis (CL) occur every year widely distributed in the Americas, the Mediterranean basin, Asia and the Middle east. Ten countries concentrate 70 to 75% of the global incidence, Brazil being one of them [3]. During the last decade, the increase of the international adventure tourism in endemic forest areas, military operations and the influx of immigrants from endemic countries brought an increase of leishmaniasis cases in developed and non-endemic countries, mainly in the North Hemisphere. South America has been considered the main acquisition area of CL. Despite its increasing global incidence, CL has been classified by WHO as a neglected disease, because it affects economically disadvantaged populations and is rarely fatal [3,4,5,6,7].

One to 10 % cases of cutaneous leishmaniasis in the New World may develop into mucosal leishmaniasis (ML) in a period of 1 to 5 years after scarring of the cutaneous lesion. ML predominantly affects the nose, starting as a nasal inflammation and edema, followed by mucosal ulceration and perforation of the nasal septum. Lips, palate, pharynx and larynx may also be involved and result in serious sequelae. ML rarely heals spontaneously and treatment is difficult. Often, the association with secondary bacterial infections can lead to disfiguration and fatality. ML associated to *L. braziliensis*, with few exceptions, is limited to South America [2,8,9].

Pentavalent antimonials are the drug of choice in ML treatment. In Brazil, meglumine antimoniate (MA) is used in the dose recommended by the Ministry

of Health which is  $20\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$  administered parentally (intramuscular - IM or intravenous - IV) during 30 days. If healing is not attained within 12 weeks after the end of treatment, the scheme must be repeated just one more time [10]. When treatment fails, a second choice drug must be used. The most common adverse effects include: arthralgia, myalgia, nausea and vomiting, changes in the renal function, elevated hepatic and pancreatic enzymes and electrocardiographic alterations [11].

Clinical studies in Rio de Janeiro suggest that the use of a regular scheme with a low dose ( $5\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$ ) administered systemically [12], continued until epithelialization and disappearance of the mucosal infiltration for at least 30 days, is efficient and has lower toxicity and may be particularly useful for elderly patients or with comorbidity [13].

The lack of randomized clinical trials in patients with ML increases the need for the development of multicenter studies to compare the efficiency of the current therapeutic options [14]. Aiming at comparing the efficiency and safety of the conventional treatment scheme of  $20\text{ mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$  during 30 days and the low dose treatment scheme using  $5\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$  continued until epithelialization and disappearance of the mucosal infiltration with a maximum of 120 doses, of patients with ML, the present blind randomized clinical trial was developed in Rio de Janeiro, Brazil.

### **Methods**

A controlled randomized, blind, clinical trial and in phase III was conducted, comparing the treatment of 20 ML patients with MA (Glucantime® - Aventis-Pharma - São Paulo, batch number: 604898, donated by the Brazilian



Ministry of Health), by schemes of 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day and 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day, at IPEC-FIOCRUZ between 2008 and 2013. The parasitological diagnosis was made by one or more methods such as imprint, histopathology, culture, immunohistochemistry and polymerase chain reaction. Exclusion criteria were: pregnant women, patients on immunosuppressive therapy, presence of severe basal clinical alteration similar to adverse effect (AE) grade  $\geq 3$  (G3); laboratory anomaly grade  $\geq 2$  (G2) or corrected basal QT interval  $\geq 0.46$  seconds, equivalent to grade 3 (G3). Severity classification of adverse effects (clinical, laboratorial and electrocardiographic) was adapted from "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1994" [15]. This study was approved by the Ethics Committee on Research/IPEC under the number (0055.0.009.000-07) and all the patients signed an informed consent form. The trial was registered in <http://clinicaltrials.gov> - Identifier: NCT01301937.

The patients were randomly distributed in two groups of ten patients each. One group was treated with the conventional dose (20mgSb<sup>5+</sup>/kg/day IM with a maximum of 1215mgSb<sup>5+</sup>/day for 30 days) and the other group was treated with a low dose (5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day IM until epithelialization and disappearance of the mucosal infiltration limited to 120 days). The patients were submitted to clinical, otorhinolaryngologic, dermatologic, laboratorial and electrocardiographic evaluation. The frequency of the evaluations followed the following schedule related to treatment: before treatment, every ten days during treatment and 1, 3, 6, 9 and 12 months after the end of treatment. To keep the blind quality of the test in relation to treatment efficiency, an otorhinolaryngologist of the team evaluated the patients before beginning treatment 30, 60, 120, 150 days after treatment and a year after the end of

---

treatment, without knowing the type of treatment they received. The otorhinolaryngoscopic examination was performed by video nasal endoscopy (Storz 30° – Germany) and video laryngoscopy (Storz 70° – Germany).

Immediate clinical healing was characterized by mucosal lesion epithelialization and scarring within 120 days after beginning treatment. Delayed clinical healing was characterized by the maintenance of the mucosal lesions scars within one year after the end of treatment. Treatment failure was characterized by the absence of response to a treatment scheme within 120 days after beginning treatment. Recurrence was characterized by reappearance of the lesion after clinical healing.

The AE considered in the analysis were those that, according to the researcher were definitely, probably or possibly related to MA. The severity of the clinical, laboratorial and electrocardiographic adverse effects were assessed as mild (G1), moderate (G2), severe (G3) or very severe (G4) [15].

Proportions were calculated for the categorical variables. The numerical variables were assessed by the mean and standard deviation. The association among the categorical variables and the groups with or without adverse effects or healing was obtained through Fisher's chi square test. The difference among the means of the numerical variables was verified by the t test. P values < 0.05 indicated statistically significant tests. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA) version 16.0 was used for data analysis.

## **Results**

Of the 20 eligible patients, 3 were excluded for breaking the trial protocol:

two patients of the conventional dose group did not use the drug properly and a patient from the low dose group was diagnosed as cross infected with HIV after beginning treatment. The age of the 17 evaluated patients varied between 35 and 77 years (median of  $56.5 \pm 13.7$  years), 94.1% (n=16) were men, 47.1% with high blood pressure, 11.8% had diabetes mellitus and 94.1% acquired the *Leishmania* infection in the Southeast region (15 in Rio de Janeiro and one in Minas Gerais) and one patient acquired the infection in the Northeast region, Bahia. The mucosal lesion location was in decreasing order, 82.4% in the nasal cavity, 58.8% in the oropharyngeal cavity and 17.6% in the larynx. The nasal cavity was the only structure affected in 41.2% cases. Nasal obstruction was reported by 11 (64.7%) patients; crust, bleeding and rhinorrhea by 10 (58.8%); odynophagia and dysphagia by six (35.3%) and cough and dysphonia by 4 (23.5%) patients. The distribution of the social-demographic and clinical characteristics was homogeneous between the two treatment groups (Table 1).

Eight patients (47.1%) received conventional dose and nine (52.9%) low dose. The mean daily dose of the conventional dose group was  $17.9\text{mg} \pm 2.0 \text{Sb}^{5+}/\text{Kg}/\text{day}$  and the total accumulated dose was  $30185.0 \pm 7897.3 \text{mg Sb}^{5+}$ . The mean daily dose of the low dose group was  $5.0 \pm 0.1 \text{mg Sb}^{5+}/\text{Kg}/\text{day}$  and the total  $\text{Sb}^{5+}$  accumulated dose was  $21628. \pm 9697.4 \text{mg}$ . A difference was observed among the daily dose means ( $p < 0.01$ ) in relation to the conventional dose and low dose groups, but not in relation to total accumulated dose ( $p = 0.057$ ).

### **Efficiency**

Twelve (70.6%) patients finished treatment and five patients (29.4%)

interrupted treatment due to adverse effects, three from the conventional dose group and two from the low dose group. Treatment efficiency was 62.5% in the conventional dose group and 77.8% in the low dose group ( $p=0.620$ ). No patient was healed within 30 days, four (30.8%) were healed within 60 days; and all the 12 patients that finished treatment were healed within 120 days and remained without recurrence during the 12 months of post-treatment monitoring. Three patients with treatment failure due to adverse effects were successfully treated with a low dose scheme in 10-day series interspersed by 10-day intervals without medication, and two patients were successfully treated with liposomal amphotericin B. Considering adherence to therapy and including the two patients that did not use the medication properly, we observe that 50% patients treated with conventional dose and 77.8% of the patients in the low dose group were healed ( $p=0.350$ ).

### **Safety**

During monitoring, 94.1% patients presented laboratorial adverse effects (53% showed elevated lipase, 47.1% elevated aspartate transaminase (AST), 35.3% elevated alanine transaminase (ALT), 23.5% elevated urea, 23.5% elevated creatinine, 17.7% elevated alkaline phosphatase, 17.6% elevated amylase, 17.7% hemoglobin reduction, 11.8% hyperglycemia, 11.2% elevated potassium, 5.6% neutrophil reduction), 70.6% clinic AE (64.7% myalgia, 58.8% arthralgia, 47.1% asthenia, 35.3% anorexia, 23.5% nausea, 23.5% herpes zoster, 11.8% headache, 11.8% allergic reaction, 11.8% constipation) and 70.6% electrocardiographic AE, 11 patients presented increased QTc interval and one presented repolarization change with diffuse T-wave inversion (AE

G3) and presence of fQRS in dIII and AVF (AE G2), remaining asymptomatic. Table 2 presents the AE graded by severity and table 3 and figure 1 show AE distribution between the conventional dose group and the low dose group. A statistically significant difference was not observed.

In general, the adverse effects manifested within a median of  $11.8 \pm 4.8$  days. Clinic adverse effects manifested within a median of  $13.9 \pm 5.1$  days, laboratorial within  $22.4 \pm 12.1$  days and electrocardiographic within  $23.1 \pm 16.6$  days. In general, adverse effects began later in the low dose group. For example, clinic adverse effects began to manifest within a median of  $10.8 \pm 5.6$  days in the conventional dose group and of  $22.4 \pm 5.9$  in the low dose group ( $p=0.004$ ).

The median dose administered before the beginning of the adverse effects was  $9009.6 \pm 4053.7 \text{ mg Sb}^{5+}$ . Clinic adverse effects manifested with  $10090.1 \pm 4194.7 \text{ mg Sb}^{5+}$ , laboratorial with  $16.289,7 \pm 4.194,7 \text{ mg Sb}^{5+}$ , and electrocardiographic with  $17030.4 \pm 10713.4 \text{ mg Sb}^{5+}$ . The median doses for the manifestation of laboratorial and total adverse effects were statistically different ( $p=0.006$  and  $p=0.026$ , respectively) between the conventional dose group ( $21567.15 \pm 10249.50 \text{ mg Sb}^{5+}$  and  $11983.89 \pm 7758.26 \text{ mg Sb}^{5+}$ , respectively) and the low dose group ( $8904.82 \pm 4945.67 \text{ mg Sb}^{5+}$  and  $5363.57 \pm 2400.50 \text{ mg Sb}^{5+}$ , respectively).

Age was associated to the occurrence of adverse effects. The median age of patients who finished treatment was  $51.92 \pm 12.83$  years and of the patients who interrupted treatment due to adverse effects was  $68.40 \pm 7.34$  years ( $p=0.017$ ).

MA dose was not statistically associated to adverse effects. However, 60% of the patients who interrupted treatment due to adverse effects were using conventional dose.

### **Discussion**

A recent meta-analysis concluded that MA is the drug of choice for ML treatment with a cure rate of 88%, which is greater than 51% obtained with sodium stibogluconate and similar to the cure rates obtained with Amphotericin B and pentamidine. Additionally, MA has a lower cost than Amphotericin B and, particularly in developing countries, cost, adverse effects, local experience, and drug availability for ML treatment are interesting issues to determine the best therapeutic approach to be adopted in its treatment [11].

In the present randomized controlled blind clinical trial for ML treatment, comparing two different MA schemes, we verified that the elderly were particularly subjected to more severe adverse effects leading to treatment interruption.

Considering the lack of randomized clinical trials in ML patients, comparing our results with literature data is difficult and relies solely in case reports and case series studies [14]. Many studies are so poorly designed and described that are inconclusive, thus there is a need to perform well conducted clinical trials to assess long term effects of the current therapies improving the quality and standardization of the methods [16].

The rate of global cure in patients treated with conventional dose, determined in a meta-analysis was 67%, similar to the cure rate determined in our study in patients treated with the same dose. Additionally, treatment failure

was observed in 42% cases and recurrence in up to 20% cases, being necessary to repeat the antimonial cycles, despite its potential toxicity [18]. Non-controlled studies using the 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day dose recommended by the Ministry of Health and WHO indicated a cure rate between 82.3% and 94% [19,20,21]. In another study, with low dose, the cure rate obtained was 91.4% [22]. In an experimental study, the cure rate obtained using a lower dose during a longer time was not different from that obtained using a higher dose during a shorter time [23].

However, cure rates after treatment with Sb<sup>5+</sup> may vary between 30 and 100%, according to the *Leishmania* species involved, geographic area, and lesion location and severity [18]. Higher cure rates are obtained when lesions are limited to the nose and mouth. Lesions involving the larynx, vocal folds and trachea, presented low cure rates after systemically administered antimonial therapy, with frequent recurrence even after clinical improvement and apparent cure [24]. The conventional parenteral dose induced healing in 75% of mild disease cases (only nasal), but the response varied from 10 to 63% in cases of advanced disease with the involvement of other mucosa membranes [25,26].

Still, patients that interrupted treatment successfully finished treatment with amphotericin B or with low dose series, the efficiency of which had already been described in elderly patients with TL [13].

Although the MA dose was not associated with higher frequency or severity of adverse effects, we verified that these were found in higher proportion in the conventional dose group. The causal relationship between Sb<sup>5+</sup> and clinic AE observed in the present study, such as anorexia, myalgia, arthralgia and headache is well known [24]. Such AE are usually reported from

the second treatment week [7]. In our study, the clinic AE appeared about 12 days later in the group with low dose than in the group with conventional dose, although this difference was not significant. However, in both groups the AE manifested when the dose was around 10000mg Sb<sup>5+</sup>.

The group treated with conventional dose presented AE rates similar to patients in other studies [25,26].

The cardiotoxic effects, particularly T-wave inversion, prolonged QT interval and arrhythmia, although serious, are not so frequently reported and seem dependent on treatment dose and duration. Prolonged corrected QT interval (QTc) > 0.5 seconds indicates the possibility of emergence of a sudden and fatal cardiac arrhythmia [24]. In our study we observed a high frequency of cardiotoxicity in both treatment groups. Other studies showed a lower cardiotoxicity rate, with reversible alterations, as occurred with our patients [22,27]. Similar to our study, prolonged QTc interval around the third week had already been reported [7].

Lipase elevation was the most frequent laboratorial alteration, followed by alterations of hepatic enzymes levels. Other authors reported elevation of serum levels of pancreatic enzymes with absence of clinical pancreatitis. ALT elevation was also reported after two weeks treatment with antimonials [5,24]. We observed that the cumulative dose was significantly higher at the beginning of total and laboratorial AE in the conventional dose group, with no difference between the start time of the two groups. Perhaps different AE have different mechanisms of action, justifying that some are dose-dependent and others exposure time-dependent.

We observed a higher frequency of AE in the conventional dose group,

---



although this difference was not significant, except for the electrocardiographic effects and the presence of herpes zoster. A 40% higher frequency of AE in patients treated with the conventional dose than in patients treated with the low dose was reported as had already been described by other authors [28]. In another study of ML treatment with low doses, the clinic and laboratorial AE were observed with a similar frequency than in the present study, but AST, amylase and lipase elevations only occurred with 15mg Sb<sup>5+</sup> doses [22]. The AE observed in patients treated with low doses are usually mild, while they are more intense in patients treated with conventional dose [29].

Despite their toxicity, antimonials are still a good treatment option. However, few quality studies have been performed. As WHO recommends the use of antimonials as first line treatment, blind, controlled, randomized trials should be conducted comparing the conventional antimonial treatment with alternative treatments. It is important to assess, in addition to efficiency and safety, cost-effectiveness in real life and other variables [16]. In the present study we investigated the use of the medication in outpatient regime, IM administered; in the same conditions patients are usually treated in Brazil, allowing evaluating the actual difficulties of treatment implementing. In this manner, we observed that two patients of the conventional dose group did not follow the therapeutic scheme properly, which can be understood as difficulty in adherence to treatment, perhaps due to the high drug volume that has to be IM administered in the conventional dose group. In comparison, the low dose treatment, in addition to lower cost [22], is easier to administer.

Age is associated to ML, the disease is more prevalent between the fifth and sixth decades of age [22,30,31]. In elderly patients, ML is usually

---

associated to other common diseases of this age group, such as high blood pressure, diabetes, osteoarthritis, among others, which may influence the severity of ML and/or of the adverse effects during treatment [22]. Age above 50 was associated to a 66% higher frequency of adverse effects than in individuals aged 50 or less, in the conventional dose treatment [8]. Considering that ML is more frequent in patients aged over 50 years and that the treatment time is longer than in CL, it is expected to find a higher frequency of AE. This can explain the association between age and treatment interruption due to AE found in the present study. Thus, the recommendation of the Ministry of Health to submit patients aged over 50 years to a strict clinic and laboratorial evaluation before and during treatment should be taken into account, to reduce the dose or use an alternative treatment if necessary [10]. Additionally, the use of low doses in the treatment of the elderly can reduce the adverse effects and consequently increase adherence to treatment [12].

In Brazil, between 2007 and 2010 there were 498 death cases associated to TL [1,32] some of them possibly directly or indirectly related to the use of MA. In the same period, 2517 patients abandoned treatment, probably due to AE. Patients with ML aged less than 65 years and without comorbidity may be efficiently and safely treated, in outpatient clinic, with clinic, laboratorial and electrocardiographic monitoring, once or twice a week, reducing treatment cost besides outpatient regime being preferred by the patients [5]. Considering that in the present study we could not demonstrate significant differences related to cure rates and occurrence and severity of adverse effects between the groups, this clinical trial is still ongoing.

---

### **Conclusion**

Low doses of MA proved to be efficient and safe in the treatment of ML patients. Although we did not find a statistically significant difference either in efficiency or in safety between both treatment groups, the higher frequency of treatment interruption due to AE in elderly patients of the conventional dose group allows suggesting that these patients could be benefitted by a low dose treatment.

**Acknowledgments.** *We wish to thank all the study participants and the following research staff: Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Tânia Salgado de Sousa Torraca, Maria Helena Araújo Melo, João Soares Moreira, Marcelo Rosandinski Lyra, Sandro Bedoya, Fatima da Conceição Silva, Marli Blois da Silva Moreira and Rosana Blois da Silva Moreira.*

### **References**

1. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. (2010) Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 180 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
2. Guerra JAdO, Prestes SR, Silveira H, Coelho LidARC, Gama P, et al. (2011) Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian

- Amazon. PLoS Negl Trop Dis 5(3): e980. doi:10.1371/journal.pntd.0000980
3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. PLoS ONE 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671
  4. Pavli A, Maltezou HC. (2010) Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. Int J Infect Dis. Dec;14(12):e1032-9. doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.019. Epub 2010 Oct 16
  5. Wise ES, Armstrong MS, Watson J, Lockwood DN (2012) Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis. PLoS Negl Trop Dis 6(6): e1688. doi:10.1371/journal.pntd.0001688
  6. Ameen M. (2010) Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. Clinical and Experimental Dermatology 35, 699–705
  7. Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJ. (2006) Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. Trans R Soc Trop Med Hyg.; 100: 264-9
  8. Diniz JLCP, Costa MOR, Gonçalves DU. (2011) Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in presumptive diagnosis. Braz J Otorhinolaryngol.;77(3):380-4
-

9. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. (2007) Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* Sep;7(9):581-96
  10. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. (2007) Manual de vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2, Ed, atual. Brasília: MS.
  11. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto AV. (2007) Treatment of mucosal leishmaniasis in latin America: Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg.* Aug; 77(2): 266-74.
  12. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. (2000) Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42: 321-325.
  13. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM et al. (2010) American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc*; 58: 614 – 616.
  14. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero GAS, Yadon ZE. (2013) Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLOS One*, 8 (4): | e61843.
  15. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS, (1992) "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Bethesda, MD US Department of Health and Human Services.
  16. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, et al. (2009) Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004834.
  17. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. (2005) Advances in leishmaniasis. *Lancet*; 366: 1561–77.
  18. Monge-Maillo B, López-Vélez R. (2013) Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs.* Nov;73(17):1889-920. doi: 10.1007/s40265-013-0132-1.
-

19. Oliveira MRF, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Marroti JG, Bittencout A, Abreu MVA, Orge MGO, Lessa HÁ, Marsden PD. (1995) Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos) causada por *Leishmania (Viannia) brasiliensis* em Três Braços, Bahia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 28:325-332.
20. Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF, Falcão AL, Lima-Costa MFF. (2001) Leishmaniose Tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 34(1):5-12, jan-fev, 2001
21. Netto EM, Marsden PD, Lhanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba-Cuba C, Barreto AC, Badaró R , Johnson WD. (1990) Long-term follow-up of patients with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection and treated with Glucantime. Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84:367-370
22. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. (2000) Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 321-325
23. Figueiredo EM, Costa e Silva J, Brazil RP. (1999) Experimental treatment with sodium stibogluconate of hamsters infected with *Leishmania (Leishmania) chagasi* and *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Rev Soc Bras Med Trop. Mar-Apr;32(2):191-3
24. World Health Organization 2010. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. (WHO technical report series ; no. 949).
25. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Lhanos-Cuentas A, Berman JD. (1990) Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis. Annals of Internal Medicine:113:934-940
26. Franke ED, Lhanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, Lucas CM, Berman JD. (1994 ) Efficacy of 28-day and 40-day

- Regimens of Sodium Stibogluconate (Pentostam) in the Treatment of Mucosal Leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*:51(1):77-82.
27. Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, Noriega I, Ugarte Han, Dedet J. P. (1992) Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 86, 31-33
28. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. (1997) Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris)* 45: 496–499
29. Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. (1999) Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 32: 297-301
30. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. (2005) Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99, 55-61
31. Nogueira LSC & RNR Sampaio. (2001) Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *An bras Dermatol, Rio de Janeiro*, 76(1):51-62, jan./fev.
32. Brazilian Ministry of Health. Information System of Notifiable Diseases (SINAN). Leishmaniose tegumentar americana - casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (2013) SINAN NET. Available at: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/ita/bases/ltabrnet.def>. Accessed on July 30, 2013.

**Table 1. Baseline characteristics of patients according to antimony dose group\***

Variable	Conventional-dose group (N=8) †	Low-dose group (N=9) ††
Mean age ( years)	58.8±14.1	55.1±14.6
<b>Gender - n (%)</b>		
Male	8 (100)	8 (88.9)
Female	-	1 (11.1)
<b>Geographic region - n (%)</b>		
Southeast	7/16 (43.8%)	9/16 (56.2%)
Northeast	1 (12.5%)	-
Weight – kg	68.1±9.4	71.5±14.2
Duration of illness – weeks	300 (IIQ- 97.5-406.3)	900 (IIQ-247.5-3637.5)
<b>Location - n/N (%)</b>		
Nasal	7/8 (87.5)	7/9 (77.8)
Oropharyngeal	6/8 (75)	4/9 (44.4)
Laryngeal	2/8 (25)	1/9 (11.4)
<b>Risk factors - n (%)</b>		
Hypertension	3/8 (37.5%)	5/9 (55.6%)
Diabetes	1/8 (12.5%)	1/9 (11.1%)

\*There were no significant differences between the two groups

\*\*Plus-minus values are means ± standard deviation (SD)

†High-dose group stands for 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 30 days

†† Low-dose group stands for 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day until epithelialization and disappearance of the mucosal infiltration between 30 and 120 days

IIQ Interquartile range



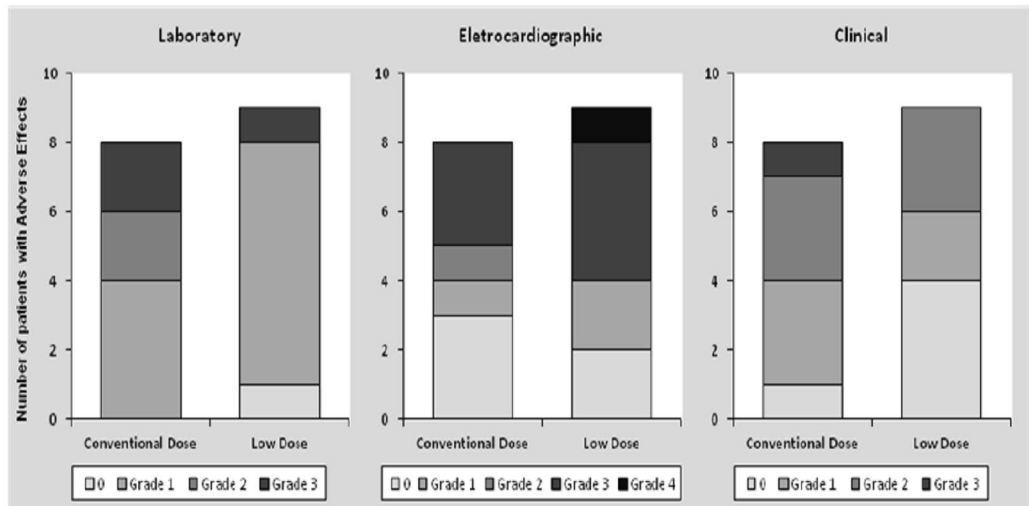
**Table 2- Laboratorial toxicity in Meglumine Antimoniate treatment of 17 patients with mucosal leishmaniasis during a double-blind clinical trial Rio de Janeiro, Brazil.2014.**

<b>Laboratorial Toxicity</b>	<b>Absent N (%)</b>	<b>Grade 1 N (%)</b>	<b>Grade 2 N (%)</b>	<b>Grade 3 N (%)</b>
<b>HEMATOLOGY</b>				
HEMOGLOBIN	14 (82.4%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	-
PLATELETOPENIA	17 (100%)	-	-	-
NEUTROPENIA	17 (100%)	-	-	-
<b>BIOCHEMISTRY</b>				
ALBUMIN	12 (70.6%)	5 (29.4%)	-	-
UREA	13 (76.5%)	4 (23.5%)	-	-
CREATININE	13 (76.5%)	4 (23.5%)	-	-
HYPERGLYCEMIA	15 (88.2%)	2 (11.8%)	-	-
ASPARTATE	9 (52.9%)	6 (35.3%)	2 (11.8%)	-
<b>TRANSAMINASE</b>				
ALANINE TRANSAMINASE	11 (64.7%)	5 (29.4%)	1 (5.9%)	-
ALKALINE PHOSPHATASE	14 (82.4%)	2 (11.8%)	1 (5.9%)	-
AMYLASE	14 (82.4%)	-	-	3 (17.6%)
LIPASE	8 (47.1%)	7 (41.2%)	-	2 (11.8%)
HYPOKALEMIA	15 (88.2%)	1 (5.9%)	-	1 (5.9%)

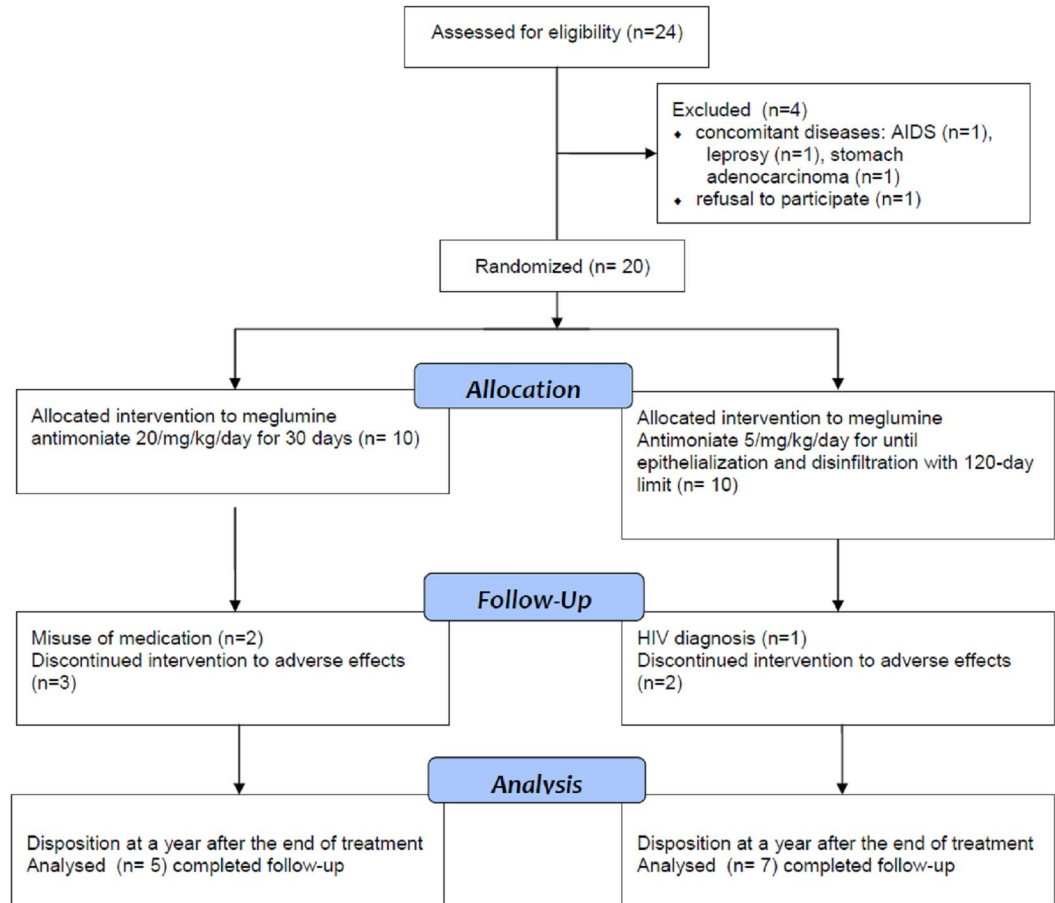
**Table 3. Adverse Effect characteristics of patients according to antimony dose group\***

Variable	Conventional-dose group (N=8) †	Low-dose group (N=9) ††
<b>Clinic Adverse Effects</b>		
Allergy	1 (12.5%)	1 (11.1%)
Anorexia	3 (37.5%)	3 (33.3%)
Headache	2 (25%)	0
Herpes zoster	1 (12.5%)	3 (33.3%)
Constipation	2 (25%)	0
Nausea	2 (25%)	2 (22.2%)
Arthralgia	6 (75%)	4 (44.4%)
Myalgia	6 (75%)	5 (55.6%)
Asthenia	5 (62.5%)	3 (33.3%)
<b>Laboratorial Adverse Effects</b>		
Albumin	3 (37.5%)	2 (22.2%)
Aspartate transaminase	5 (62.5%)	3 (33.3%)
Alanine transaminase	5 (62.5%)	1 (11.1%)
Alkaline phosphatase	2 (25%)	1 (11.1%)
Amylase	2 (25%)	1 (11.1%)
Lipase	5 (62.5%)	4 (44.4%)
Glucose	2 (25%)	0
Urea	2 (25%)	2 (22.2%)
Creatinine	2 (25%)	2 (22.2%)
Potassium	2 (25%)	0
Hemoglobin	2 (25%)	1 (11.1%)
<b>Eletrocardiographic Adverse Effects</b>	5 (62.5%)	7 (77.7%)

Figure 1 – Distribution of clinic, laboratorial and electrocardiographic adverse effects by intensity and treatment group – IPEC-FIOCRUZ-Rio de Janeiro, 2014



## CONSORT 2010 Flow Diagram



## **5. CONCLUSÃO**

A eficácia do tratamento da LM com AM é boa, tanto no tratamento com altas quanto com baixas doses. Não foi possível comprovar a maior segurança do tratamento de baixas doses em relação ao de altas doses. No entanto, considerando que o grupo de idosos, faixa etária frequente em pacientes com LM, é associado a uma maior interrupção do tratamento por efeitos adversos, recomendamos a adoção de baixas doses para este grupo etário.

## 6. REFERÊNCIAS

- Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M 1998. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. *Ann Dermatol Venereol* 125: 492-495.
- Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. *Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review*. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Aug; 77(2):266-74.
- Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica* 105 (2008) 1–9.
- Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF 1997. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, 92, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 11-14 November 1997.
- Boaventura VS, Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, Oliveira CI, Barral-Netto M et al. The value of Otorhinolaryngologic Exam in Correct Mucocutaneous Leishmaniasis Diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2009;81(3);384-386.
- Beers MH 1997. Medicamentos para idosos. In PR Katz, *Geriatría Prática*, Revinter, Rio de Janeiro, p. 34-52.
- Behlau M, Feijó D, Madazio G, Brasil O, Pontes P, Azevedo R. *Voz: O livro do especialista*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. 348p.
- Becker M. Oral cavity, oropharynx and hypopharynx. *Semin Roentgenol* 2000; 35 (1): 21-30.
- Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valette-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceição-Silva F, Schubach AO, Marzochi MC. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal diseases. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Jun;84(6):901-5.
- Benjamim, B, 1998 - Avaliação Clínica In: *Cirurgia Endolaringea*, Ed. 1°, Revinter, Rio de Janeiro.
- Boaventura VS, Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, Oliveira CI, Barral-Netto M et al. The value of Otorhinolaryngologic Exam in Correct Mucocutaneous Leishmaniasis Diagnosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2009;81(3);384-386.

Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária, 1997. Relatório da Oficina de Trabalho de Leishmanioses, Brasília.

Brasil, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2000. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana, Brasília, 62 pp.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 180 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Brasil, Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Relatório de Situação Rio de Janeiro/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 5. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011. p. 16.

Claros P, Wienberg P, Gonzalez MA, Claros A, Claveria MA, Lopez P 1996. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 47: 67-70.

Convit J, Pinardi ME, Rondon AJ 1972. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 66: 603-610.

Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhaes AV, de Abreu MV, Orge ML, Marsden P 1996. [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 29: 447-453.

Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Microbiology and Infectious Diseases* 2004;27 (5);302-318.

Diniz JLCP, Costa MOR, Gonçalves DU. Mucocutaneous Leishmaniasis: Clinical markers in presumptive diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(3):380-4.

Dietze R. Leishmaniose tegumentar americana. In: Cimerman S, Cimerman B. *Medicina Tropical.* (Ed.) São Paulo: Atheneu; 2005. p.1543-57.

Falqueto A, Sessa PA 1997. Leishmaniose Tegumentar Americana. In R Focaccia, Veronesi Tratado de Infectologia, Atheneu, São Paulo, p. 1221-1233.

Giatti L, Barreto SM 2003. [Health, work, and aging in Brazil]. Cadernos de Saúde Pública 19: 759-771.

Goodwin LG 1995. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene 89: 339-341.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose Tegumentar Americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003;36(1);71-80.

Goto H and Lindoso JAL. Current diagnosis and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010;8(4);419-33.

Grogl M, Thomason TN, Franke ED 1992. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg. 47: 117-126.

Hepburn NC 2000. Cutaneous leishmaniasis. Clin Exp Dermatol. 25: 363-370.

Herwaldt BL, Berman JD 1992. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 46: 296-306.

Hungria, H. - Anatomia In: Otorrinolaringologia/ Helio Hungria - 8ª ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 299-310.

Jones TC, Johnson WD, Barretto AC, Lago E et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. The Journal of infectious diseases 1987; 156(1): 73-83.

Lainson R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1983; 77(5): 569-96.

Llanos-Cuentas EA, Arana M, Cuba CAC, Rosa AC, Marsden PD 1985. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. Rev Soc Bras Med Trop 18: 271-272.

Lawn SD., Whetham J, Chiodini PL, Kanagalingam J, Watson J, Behrens R.H., Lockwood DN New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. 2004. Q J Med 2004; 97:781–788.

Lederman ER et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: as analysis from the geosentinel surveillance network. International Journal of Infectious Diseases 2008;12;593-602.



Lyons LW, Johnston CB, Covinsky KE, Resnick NM 2001. Geriatric Medicine. In MA Papadakis, Current Medical Diagnosis & Treatment, McGraw-Hill, New York, p. 44-61.

Marsden PD, Netto EM, Badaro R, Cuba CA et al. Apparent cure of a difficult treatment problem in a patient with mucosal leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 1986; 35(2): 449.

Marzochi MCA 1992. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. Jornal Brasileiro de Medicina 63: 82-104.

Meirelles – Semiologia da Faringe. In: Meirelles & Atherino. Semiologia em Otorrinolaringologia. 2ª edição. Editora Rubio. Rio de Janeiro, 2010. p 153-164.

Moreira JS. Estudo da Laringite Leishmaniótica. [Dissertação] Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro; 1994.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS, 1992. "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Bethesda, MD US Department of Health and Human Services.

Negrão G N; Ferreira, M. E. M. C. Considerações sobre a dispersão da Leishmaniose tegumentar americana nas Américas. Revista Percurso. NEMO. Maringá, PR, 2009; 1(1): 85-103.

Netter Frank H. Atlas de Anatomia Humana. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed. 2000.

Neumayr ALC, Walter C, Stoeckle M, Braendle N, Glatz K, Blum JA. Successful Treatment of Imported Mucosal Leishmania infantum Leishmaniasis With Miltefosine After Severe Hypokalemia Under Meglumine Antimoniate Treatment. Journal of Travel Medicine 2012; Volume 19 (Issue 2): 124–126.

OMS. Organização Mundial da Saúde 1990. Control of Leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva, p. 1-158.

OMS. Organização Mundial da Saúde 2001. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O.

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. 2000. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 42: 321-325.

Parede FLR, Barrios JEB. Nasal mucosa Leishmaniasis in a 66 years old patient, with 40 years of living outside of endemic area. Case report Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello. 2011. 39(1) 39-42.

Pearson RD, Sousa AQ 1996. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 22: 1-13.

Romero GAS, Hueb M, D'Oliveira Jr A, Schubach A. Simpósio sobre Tratamento Das leishmanioses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 34:58-68, 2001.

Rouvière, H. e Delmas, A. *Anatomie Humaine* Masson, Paris, 14ª Edição, 1997 ISBN 2-225-85472-6.

Rozenfeld S 2003. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 717-724.

Schubach A. 1990. Tese. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados. *Medicina Tropical*. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, p. 141.

Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Campos FV, Marzochi KBF, Marzochi MCA 2002. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 35: 102-103.

Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA 2005. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 213-217.

Simmon D, Jones N, 2006. Uma Excursão Endoscópica. In: *Cirurgia Endoscópica Nasossinusal básica e avançada* 1º edition, Revinter, Rio de Janeiro, 2006.

Singer SR, Abramson N, Shoob H, Zaken O, Zentner G, Stein-Zamir. Ecoepidemiology of Cutaneous Leishmaniasis outbreak, Israel. *Emerging Infectious Diseases* 2008;14(9):1424-1426.

Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K, el Sherbini AH, Karkashan E, Khare AK, Jamal A 1996. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol* 35: 594-597.

Tolezano JE, *et al.* Expansão da Leishmaniose visceral por terras paulistas. Focos de transmissão de LV canina em municípios da região metropolitana de São Paulo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36 (Supl I): 360, 2003.

Warwick R, Williams PL, Eds. *Gray's Anatomy*, 35 th British ed., Philadelphia: W.B. Saunders; 1973.

World Health Organization 2010. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. (WHO technical report series ; no. 949).

Valvassori, G. E, Mafee F M, Becker Minerva. *Imagens da Cabeça e Pescoço*, Editora Guanabara Koogan. 2ed revisada e ampliada, 2005.

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1 - Graus de toxicidade clínica

Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>REGRA GERAL</b>	<b>Leve:</b> sinal ou sintoma passageiro leve; limitação de atividade; necessitar cuidado médico ou tto.	<b>Moderado:</b> limitação de atividade moderada; podendo necessitar cuidado médico tratamento	<b>Grave:</b> limitação de de importante; necessidade de cuidado médico ou possível hospitalização	<b>Risco de vida potencial:</b> limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provavel/ hospitalização
ALERGIA	prurido exantema	sem urticária /angioedema localizado	urticária /angioedema generalizado	anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	sensibilidade eritema	ou enduração <10cm ou flebite ou inflamação	enduração >10 cm ou ou ulceração	necrose
FARMACODERMIA	eritema, prurido	exantema máculo-papular difuso ou descamação seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento

## Anexo 2 - Parâmetros de toxicidade laboratorial e eletrocardiográfica

### *Parâmetros de toxicidade laboratorial e eletrocardiográfica*

(Adult AIDS Clinical Trials Group August, 1992)

<b>Toxicidade</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
<b>Laboratorial</b>				
<b>Hematologia</b>				
Hemoglobina	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
Plaquetopenia	99000- 75000/mm <sup>3</sup>	74999- 50000/mm <sup>3</sup>	49999- 20000/mm <sup>3</sup>	<20000/mm <sup>3</sup> ou petéquias difusas
Neutropenia	1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	999 - 750/mm <sup>3</sup>	749 - 500/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
<b>Bioquímica</b>				
Albumina	3.0 g/dL – < LLN	2.0 – 2.9 g/dL	< 2.0 g/dL	
Uréia	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
Creatinina	1,4 - 1,9 mg/dL	2,0 - 3,9 mg/dL	4,0 - 7,8 mg/dL	>7,8 mg/dL ou necessidade diálise
Hipoglicemia	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
Hiperglicemia	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	81 - 162 U/L	163 - 325 U/L	326 - 650 U/L	>650 U/L
Fosfatase Alc.	170 - 340 U/L	341 - 680 U/L	681 - 1360 U/L	>1360 U/L
Amilase	116 - 172 U/L	173 - 230 U/L	231 - 575 U/L	>575 U/L
Lipase	287 - 429 U/L	430 - 572 U/L	573 - 1430 U/L	>1430 U/L
Hiperpotassemia	5.6 – 6.0 mEq/L	6.1 – 6.5 mEq/L	6.6 – 7.0 mEq/L	> 7.0 mEq/L
Hipopotassemia	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
Triglicerídios	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
Colesterol	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL
<b>ECG</b>				
	0,44s<QTc<0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, sintomáticas podendo necessitar cuidado médico ou tto ou	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização ou QTc≥0,50s

### ANEXO 3 – Tabela de Classificação da Gravidade

#### Divisão da AIDS (DAIDS)

#### TABLE DE CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE

SINTOMA	1 GRAU	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Sintomas clínicos <i>não</i> tabela	Nenhuma terapia: monitor condição	Pode exigir o mínimo de intervenção e monitoração	Necessita de cuidados médicos e possível hospitalização	Requer médico ativo intervenção, hospitalização, ou cuidados paliativos
Laboratório de valores de outras formas <i>não</i> especificados na tabela	Anormais, mas sem necessidade de imediata intervenção; seguir	Suficientemente anormal a exigir a avaliação como de causalidade e, talvez, leve terapêutico intervenção, mas não gravidade suficiente para mandado de imediato mudanças no estudo de droga	Suficientemente graves para avaliação e exigir tratamento, incluindo a pelo menos temporária suspensão de estudo	Com risco de gravidade da vida. Requer imediata avaliação, tratamento e geralmente a hospitalização. Estudo da droga deve ser interrompido imediatamente e não deve ser reiniciado até que o anormalidade é claramente sentida ser causada por algum outro mecanismo que a droga do estudo

## ANEXO 4 - Orientação de condutas em casos de toxicidade

### *Orientação de condutas em casos de toxicidade*

	Tipo de toxicidade		
	clínica	Laboratorial	eletrocardiográfica
<b>Grau 1</b>	manter tto	manter tto	manter tto
<b>Grau 2</b>	considerar interrupção temporária do tto, usar sintomáticos	interromper tto, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir	considerar interrupção temporária do tto
<b>Grau 3</b>	interromper tto, usar sintomáticos, aguardar $\leq$ G2 para reintroduzir	interromper tto, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir	interromper tto, aguardar QTc $\leq$ 0,46s ou regressão das alterações para reintroduzir
<b>Grau 4</b>	interromper definitivamente tto	interromper definitivamente tto	interromper definitivamente tto

## 8. APÊNDICES

### APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido

#### *Termo de consentimento livre e esclarecido*

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES: (0xx21) 3865-9525 / 3865-9541 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina

NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença causada por parasitos chamados Leishmanias e que se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LTA com antimoniato de meglumina em altas doses (20mg por kilograma de peso por dia) durante 20 a 30 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas



diárias.. Entretanto, alterações nos rins, coração, fígado, pâncreas e no sangue são freqüentes. Além de dores nas juntas e desconforto no local de aplicação das injeções por via intramuscular.

No Centro de Referência em Leishmanioses (CRLeish) do IPEC, Fiocruz, uma dose baixa de antimoniato de meglumina (5 mg por kilograma de peso por dia) tem se revelado eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Os pacientes com forma mucosa são tratados continuamente, por um mínimo de 30 dias, preferencialmente sem interrupção, até a cicatrização das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento. Pacientes idosos ou com outras doenças associadas são tratados com doses baixas em séries de 10 dias com intervalos de 10 dias sem medicação. Pacientes que apresentem contra-indicação para receber o tratamento por via intramuscular ou que apresentem sinais de intoxicação durante o tratamento, poderão ser tratados com uma ou duas aplicações de antimoniato de meglumina diretamente na lesão de pele.

Nossa experiência acumulada sugere que os esquemas de tratamento alternativos apresentam os mesmos bons resultados que o esquema padrão recomendado pelo MS, porém, com menos efeitos adversos. Entretanto, somente após a conclusão deste estudo, poderemos sugerir ao MS que altere as recomendações para o tratamento da LTA.

Agora que o seu diagnóstico de LTA foi confirmado, você está sendo convidado a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Avaliar a resposta ao tratamento da LTA com o uso de diferentes doses ou formas de aplicação de antimoniais
- ✓ Descrever o comportamento dos antimoniais no corpo humano de acordo com os diferentes esquemas de tratamento
- ✓ Comparar a resposta imunológica de pacientes tratados com os diferentes esquemas
- ✓ Caracterizar os isolados de *Leishmania* e verificar a sensibilidade ao antimonial

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar que a indicação do seu tratamento para forma cutânea de LTA, com antimoniato de meglumina por via intramuscular, seja feita por sorteio para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 20 dias contínuos; 2) dose alta em 2 séries de 10 dias; 3) dose baixa por 30 dias contínuos; 4) dose baixa em 3 séries de 10 dias. Caso haja alguma contra-indicação para você receber qualquer desses esquemas ou intolerância com necessidade de interromper um esquema iniciado, o tratamento será realizado com uma ou duas aplicações da medicação, com um intervalo de duas semanas, diretamente na lesão de pele. Em caso de forma mucosa você poderá ser sorteado para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 30 dias; 2) dose baixa diariamente até a cura. Caso haja alguma intolerância com necessidade de interromper um dos esquemas iniciado, o tratamento será realizado com dose baixa em séries de 10 dias com intervalos de descanso, seguidamente até a cura. Os médicos que irão avaliar o seu tratamento não saberão qual o esquema utilizado e você não saberá se estará tratando com dose alta ou baixa, para não serem influenciados no julgamento.

Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo; 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo; 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; e relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo fora do seu agendamento, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino ou Dra. Maria Inês Pimentel nos telefones acima. Caso você apresente qualquer problema que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

**Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:** O medicamento antimoniato de meglumina costuma causar efeitos indesejáveis, não deve ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula").

**Formas de ressarcimento:** Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço Social do IPEC para pacientes externos.

**Benefícios esperados:** Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se que este estudo contribua para que o acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

---

Nome paciente:

---

Data

---

Nome médico:

---

Data

**APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido****Termo de consentimento livre e esclarecido**

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040-900

TELEFONES: (0xx21) 3865-9525 / 3865-9541 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em LTA - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que atinge seres humanos e animais, incluindo o cão, causada por parasitos chamados Leishmanias. A doença é transmitida pelo "mosquito palha", que vive em regiões de mata, plantações de banana, manga etc. localizadas próximas às moradias humanas, onde costuma entrar para se alimentar de sangue de pessoas e animais domésticos. A LTA se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com os exames existentes atualmente,

nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão.

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta? que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? quais as melhores formas de tratamento? que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.
- ✓ Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.
- ✓ Isolar, identificar e comparar as leishmanias causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizados neste estudo. Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir rigorosamente as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Fátima Conceição-Silva ou Dra. Mariza Salgueiro nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Seus animais com suspeita de LTA poderão ser atendidos gratuitamente pela médica veterinária Dra. Tânia Maria Valente Pacheco no Serviço de Zoonoses do IPEC.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão

disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

**Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:**

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho chamado fibra ótica, que permite ver lesões pequenas ou em locais de difícil acesso, para descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões (se necessário será aplicado "spray" anestésico local). Retirada, com anestesia local, de um pequeno fragmento da lesão de pele, de mucosa ou de "língua" para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido doente e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e leishmanias) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença). Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença: aspiração com seringa e agulha do bordo da lesão e de secreções em lesões de pele fechadas.

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a LTA, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a quatro testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), exame de saliva (coletada com um tipo de cotonete), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); e eletrocardiograma.



O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento antimoniato de meglumina por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do antimoniato de meglumina.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

A cada retorno deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados.

**Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:**

A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias.

Ocasionalmente, os testes na pele poderão, apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas.

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com

dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC.

No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

O medicamentos antimoniatos de meglumina e pentamidina costumam causar efeitos indesejáveis, não devem ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula"). Quando o tratamento não puder ser adiado, a anfotericina B poderá ser utilizada na gravidez. Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas.

**Formas de ressarcimento:**

Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço social do IPEC para pacientes externos.

**Benefícios esperados:**

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico diferente de LTA, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.



FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES

0137  
V. 29-10-10

PRIMEIRA CONSULTA	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

### AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA

AOE1- Queixas mucosas?  Sim  Não → AOE1.1- Se afirmativo, duração?  (dias)

### FOSSAS NASAIS

FN1- Queixas nasais?  Sim  Não → FN1.1- Duração (dias):

FN2- Obstrução nasal?  Sim  Não → FN2.1- Duração (dias):

FN3- Crostas?  Sim  Não → FN3.1- Duração (dias):

FN4- Sangramento?  Sim  Não → FN4.1- Duração (dias):

FN5- Rinorréia?  Sim  Não → FN5.1- Duração (dias):

FN6- Outros?  Sim  Não

FN6.1- Se afirmativo, qual:

FN6.2- Duração (dias):

### BOCA - FARINGE

BO1- Queixas faríngeas?  Sim  Não → BO1.1- Duração (dias):

BO2- Disfagia?  Sim  Não → BO2.1- Duração (dias):

BO3- Dor?  Sim  Não → BO3.1- Duração (dias):

BO4- Sangramento?  Sim  Não → BO4.1- Duração (dias):

BO5- Outros?  Sim  Não

BO5.1- Se afirmativo, qual:

BO5.2- Duração (dias):

### LARINGE

L1- Queixas laríngeas?  Sim  Não → L1.1- Duração (dias):

L2- Disfonia?  Sim  Não → L2.1- Duração (dias):

L3- Dor?  Sim  Não → L3.1- Duração (dias):

L4- Tosse?  Sim  Não → L4.1- Duração (dias):

L5- Dispnéia?  Sim  Não → L5.1- Duração (dias):

L6- Outros?  Sim  Não

31885





FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES

0137  
V. 29-10-10

L6.1- Se afirmativo, qual:

L6.2- Duração (dias):

### EXAME CLÍNICO OTR

#### MUCOSA NASAL

MN1- Lesão mucosa nasal?  Sim  Não

MN2- Número de localizações anatômicas?  *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

MN3- Localização Anatômica (LA):

1- Face septal 2- Parede lateral 3- Concha inferior 4- Concha média 5- Concha superior 6- Coana  
7- Outro (especificar)

MN4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

MN5- Características da Lesão (CL):

1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva  
8- Ulcerosa 9- Vegetante

	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)

MN6- Fase da lesão?  G0- Cicatriz  G1- Infiltrativa  GII- Granulação  GIII- Ulceração

MN7- Intensidade?  Leve  Moderada  Intensa  NA (no caso de cicatriz)

MN8- Destruição?  Leve  Moderada  Intensa  NA (sem destruição)

#### MUCOSA FARINGEA E/OU ORAL

MFO1- Lesão mucosa faríngeas?  Sim  Não

MFO2- Número de localizações anatômicas?  *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

MFO3- Localização Anatômica (LA):

1- Pele lábio superior 2- Pele lábio inferior 3- Mucosa labial superior 4- Mucosa labial inferior 5- Mucosa jugal 6- Gengiva superior 7- Gengiva inferior 8- Palato mole 9- Palato duro 10- Pilar anterior 11- Pilar posterior 12- Tonsila 13- Língua 14- Assoalho de boca 15- Mesofaringe 16- Úvula 17- Região retromolar superior 18- Região retromolar inferior 19- Cavum 20- Torus tubarius 21- Hipofaringe 22- Comissura labial 23- Fundo do vestibulo superior 24- Fundo do vestibulo inferior

MFO4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

MFO5- Características da Lesão

1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva  
8- Ulcerosa 9- Vegetante

31885





FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES

0137  
V. 29-10-10

	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)**

MFO6- Fase da lesão?  G0- Cicatriz  GI- Infiltrativa  GII- Granulação  GIII- Ulceração

MFO7- Intensidade?  Leve  Moderada  Intensa  NA (no caso de cicatriz)

MFO8- Destruição?  Leve  Moderada  Intensa  NA (sem destruição)

**MUCOSA LARÍNGEA**

ML1- Lesão mucosa laríngea?  Sim  Não

ML2- Número de localizações anatômicas?   *Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 as principais*

ML3- Localização Anatômica (LA):

- 1- Epiglote 2- Pregas vestibulares 3- Pregas vocais 4- Ligamento ariepiglótico 5- Ligamento glossoepiglótico  
6- Ligamento faringoepiglótico 7- Seios piriformes 8- Infraglote 9- Traquéia 10- Vestíbulo 11- Ventrículo  
12- Valécula 13- Aritenoides 14- Região Interaritenóidea

ML4- Localização Espacial (LE): 1- Direita 2- Esquerda 3- Centro 4- Bilateral

ML5- Características da Lesão (CL):

- 1- Atrófica-crostosa 2- Hipertrófica 3- Infiltrativa 4- Granulosa 5- Poliposa 6- Ulcerovegetante 7- Ulcerodestrutiva  
8- Ulcerosa 9- Vegetante

	LA	LE	CL
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**CLASSIFICAÇÃO (lesão principal)**

ML6- Fase da lesão?  G0- Cicatriz  GI- Infiltrativa  GII- Granulação  GIII- Ulceração

ML7- Intensidade?  Leve  Moderada  Intensa  NA (no caso de cicatriz)

ML8- Destruição?  Leve  Moderada  Intensa  NA (sem destruição)

31885

