

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA DUQUE

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA
COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
INTRALESIONAL NA UNIDADE DE SAÚDE
PRIMAVERA, TIMÓTEO, MG

Rio de Janeiro

2017

Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de
meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera,
Timóteo, MG

MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA DUQUE

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientador (es): Armando de Oliveira Schubach
Cláudia Maria Valete Rosalino

Rio de Janeiro

2017

Duque, Maria Cristina de Oliveira.

Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG / Maria Cristina de Oliveira Duque. - Rio de Janeiro, 2017.

126 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2017.

Orientador: Armando de Oliveira Schubach.

Co-orientadora: Cláudia Maria Valete Rosalino.

Bibliografia: f. 100-103

1. leishmaniose tegumentar americana. 2. leishmaniose cutânea. 3. terapêutica. 4. antimoniato de meglumina. 5. intralesional. I. Título.

MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA DUQUE

Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de
meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera,
Timóteo, MG

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado
Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de
Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para
obtenção do grau de mestre

Orientador (es): Armando de Oliveira Schubach
Cláudia Maria Valete Rosalino

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fátima Conceição Silva (Presidente)
Doutor em Ciências
Instituto Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Érica Ferreira Camargo e Vasconcellos (Membro)
Doutor em Ciências
Fundação Técnico Educacional Souza Marques

Prof. Dr. Aloísio Carlos Couri Gamonal (Membro)
Doutor em Medicina (Dermatologia)
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra (Suplente e Revisor)
Doutor em Ciências
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

AGRADECIMENTOS

A meu filho Lucas que me ensina a cada dia o que é amar incondicionalmente;

À minha mãe Lúcia, que sempre foi minha principal incentivadora; exemplo de força, caráter e dedicação;

À minha irmã Flávia, amiga de todas as horas, companheira, que está a meu lado sempre, mesmo espacialmente distante e a meu querido cunhado Júlio Penz;

Ao meu irmão Anderson e toda a sua adorável família: minha cunhada Nadia, meu sobrinho afilhado Álex e às lindas gêmeas Olga e Mariana; na companhia de quem vivo os momentos mais puros e liberto a criança que mora em mim;

Aos professores de Dermatologia da UFJF, que despertaram em mim o amor pela especialidade, em vista da excelência com que exerciam a profissão de médicos e professores: Dr. Milton Silas, Dr. Aloisio Gamonal, Dr. Carlos Adolpho Pereira, Dr^a. Maria Tereza Feital, e Dr^a. Maria Cristina Mansur;

Aos professores do Mestrado Profissional que abriram minha mente a novos conhecimentos e aos colegas que tornaram mais leves esses momentos;

À coordenação do Mestrado Profissional especialmente à Dr^a. Marília Santini e Dr^a. Cláudia Maria Valette Rosalino e pela excelência das aulas que ministraram;

Às pessoas que se foram, mas cuja presença, na forma de lembranças, acompanham meus passos: meu pai Geraldo, minha doce vovó Olga, minha amiga Nilza Coutinho;

À minha amiga, quase irmã, Sandrinha, colega de profissão e incentivadora;

Às amigas que conquistei no Vale do Aço: Maria do Carmo Paschoal, Cristina Quintão, Mônica Vallone;

Às tias, primos e primas dessa grande família que torcem por mim e cujo encontro tem sempre o sabor de festa;

A Tatiana Cristina Vieira de Carvalho, por sua atenção, carinho, dedicação;

Aos pacientes atendidos na Unidade de Saúde Primavera que aceitaram fazer parte desse projeto;

À minha secretária Adriana Freitas, que me ajuda na organização do dia a dia do consultório;

À equipe que trabalhou comigo no Posto de Saúde Primavera; pessoas que contribuíram na realização do projeto: Eulália, Hugo, José Jayme, Marcione, Adriene, Eunice, Rosângela, Waléria, Grazielle;

À Secretaria de Saúde de Timóteo na pessoa de suas secretárias Ana Paula e Rejane Balmant e ao então vice-prefeito Dr. Renato Araújo cujo apoio foi necessário para que o projeto se realizasse;

Aos colegas da equipe do LaPClinVigiLeish Maria Inês Pimentel, Marcelo Lyra, Érica Vasconcellos, Liliane de Fátima Antônio, pelas suas contribuições;

Aos funcionários da secretaria acadêmica do INI/Fiocruz, pelo apoio;

Aos médicos otorrinolaringologistas: Luciene, Priscila e Rodrigo, pelo desprendimento em doarem horas de trabalho em seus consultórios para realizar os exames dos pacientes;

A Deus.

Dedicatória

A Armando Schubach, meu orientador, exemplo de profissional competente e dedicado.

A você que também é meu companheiro e amor por toda a vida.

Duque, Maria Cristina de Oliveira. **Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG.** Rio de Janeiro, 2017. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A administração sistêmica de antimoniais pentavalentes é recomendada para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC). Em 2010, a Organização Mundial de Saúde, admitiu que a LC não é uma condição ameaçadora à vida, devendo-se buscar alternativas mais seguras para seu tratamento. Em 2013 a Organização Panamericana de Saúde indicou o antimoniato de meglumina intralesional (AM-IL) para tratamento de pacientes com LC e contraindicação ao antimoniato de meglumina (AM) sistêmico. No Brasil, o AM-IL foi adotado pelo Ministério da Saúde (MS) a partir de 2017. Embora esse tratamento venha sendo empregado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/ Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz), no Rio de Janeiro, há décadas, a técnica ainda não havia sido publicada com riqueza de detalhes. No sistema público, pacientes com LC costumam ser tratados em unidades básicas de saúde, onde a escassez de recursos acarreta dificuldades tanto no manejo de comorbidades, quanto na monitorização de efeitos adversos e na utilização de medicamentos de segunda linha. **Objetivos:** Padronizar a técnica de tratamento intralesional (IL) para LC utilizada no INI/Fiocruz; descrever a eficácia e os efeitos adversos do tratamento IL numa unidade básica de saúde e capacitar médicos da rede de saúde, para implantar o tratamento IL no Brasil. **Métodos:** A técnica de tratamento com AM-IL foi padronizada e descrita em detalhes. Foram realizados dois estudos com AM-IL para tratamento da LC na unidade básica de saúde Primavera, Timóteo, Minas Gerais. O primeiro foi um estudo descritivo, retrospectivo, no qual foram relatados seis casos tratados com sucesso entre dezembro de 2011 e outubro de 2015, após contraindicação ou resposta terapêutica desfavorável ao AM por via sistêmica, ou por necessidade de interromper o tratamento com AM sistêmico por efeitos adversos. O segundo foi um estudo de intervenção que comparou um grupo tratado prospectivamente com AM-IL entre 12/2015 a 7/2016 e uma série histórica tratada com AM sistêmico entre julho de 2006 a outubro de 2015. Como preparação para a implantação do AM-IL no tratamento da LC no Brasil, a autoraparticipou como instrutora no "Curso de Capacitação de Profissionais Médicos em Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Tegumentar" (LT) do MS. **Resultados:** A técnica de tratamento com AM-IL foi publicada em artigo científico e incorporada no Manual de LT do MS. No estudo retrospectivo com AM-IL, todas as lesões epitelizaram e o único efeito adverso observado foi um caso de eczema local de grau moderado. No grupo tratado com AM sistêmico, a eficácia foi de 82,1% e 89,5% após o primeiro e segundo tratamentos, respectivamente. No grupo tratado prospectivamente com AM-IL, as lesões epitelizaram em 66,6% após 3 aplicações e em 90% após 4-5 aplicações. Efeitos adversos leves a moderados ocorreram em 50%, sem necessidade de interrupção do tratamento. Os pacientes estão sendo acompanhados até completarem um ano de observação. **Conclusões:** O tratamento da LC com AM-IL se revelou simples, eficaz e seguro, podendo ser utilizado em unidades básicas de saúde. A técnica de tratamento com AM-IL utilizada no INI/Fiocruz foi padronizada, publicada e incorporada pelo MS como primeira opção de tratamento da LC no Brasil.

Palavras-chave: leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose cutânea, terapêutica, antimoniato de meglumina, intralesional

Duque, Maria Cristina de Oliveira. **Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at Primavera primary health care unit - Timóteo, Minas Gerais state, Brazil.** Rio de Janeiro, 2017. Masters Dissertation [Professional Master's in Clinical Research] – Evandro Chagas National Institute of Infectious Disease.

ABSTRACT

Introduction: Systemic pentavalent antimonials are recommended for the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL). In 2010, the World Health Organization, admitted that CL is not a life-threatening condition and safer treatments should be preferred. In 2013 the Pan American Health Organization indicated intralesional meglumine antimoniate (IL-MA) for the treatment of patients with CL and contraindication to systemic meglumine antimoniate (MA). In Brazil, IL-MA was adopted by the Ministry of Health (MH) from 2017. Although this treatment has been used in the National Institute of Infectious Disease (NIID) in Rio de Janeiro for decades, the technique had not yet been published in rich detail. However, patients with CL are normally treated at primary health care units where the lack of resources causes difficulties in the handling of comorbidities, monitoring of adverse events, and the use of second-line drugs. **Objectives:** To standardize the technique of IL treatment for CL used in NIID; to describe the efficacy and adverse effects of intralesional (IL) treatment in a primary health care unit and to enable physicians from the health network to implant IL treatment in Brazil. **Methods:** The IL-MA treatment technique was standardized and described in detail. Two studies with IL-MA to treat CL were performed at the primary health care unit Primavera, Timóteo, Minas Gerais state. The first was a descriptive, retrospective study in which six cases successfully treated between December 2011 and October 2015 were reported after a contraindication or an unfavorable therapeutic response to systemic MA or needed to discontinue treatment with systemic MA by adverse effects. The second was an intervention study comparing a prospectively treated group with IL-MA between December 2015 to July 2016 and a historical series of patients treated with systemic MA from July 2006 to October 2015. In order to implantate MA-IL in the treatment of LC in Brazil, the autor participated as instructor in the "Training Course for Medical Professionals in Diagnosis and Treatment of Tegumentary Leishmaniasis" offered by MH. **Results:** The IL-MA treatment technique was published in a scientific paper and incorporated in the Brazilian guidelines for Tegumentary Leishmaniasis. In the retrospective study with IL-MA, all lesions epithelialized and the only adverse effect observed was a case of moderate local eczema. In the group treated with systemic MA, the efficacy was 82.1% and 89.5% after the first and second treatments, respectively. In the group treated prospectively with IL-MA, lesions epithelialized in 66.6% after 3 applications and in 90% after 4-5 IL-MA infiltrations. Mild to moderate adverse events occurred in 50%, with no need to discontinue treatment. Patients are being followed up to one year. **Conclusions:** The treatment of CL with IL-MA was shown to be simple, effective and safe, and could be used in primary health care units. The IL-MA treatment technique used in NIID was standardized, published and incorporated in the Brazilian guidelines for tegumentary leishmaniasis as first treatment option for CL.

Key words: American tegumentary leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, therapeutic, meglumine antimoniate, intralesional

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - *acquired immunodeficiency syndrome* / síndrome da imunodeficiência adquirida

AM - antimoniato de meglumina

AM-IL - antimoniato de meglumina por via intralesional

Biomanguinhos - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos

bpm - batimentos por minuto

β -HCG - *beta Human Chorionic Gonadotropin* / beta gonadotrofina coriônica humana

CAAE - certificado de apresentação para apreciação ética

CEP - comitê de ética em pesquisa

dd/mm/aa - dia/mês/ano

dL - decilitro

DNA - *deoxyribonucleic acid* / ácido desoxirribonucleico

ECA - escala categórica de avaliação

ECG - eletrocardiograma

ELISA - *immunoenzymatic assay* / ensaio imunoenzimático

FA - fosfatase alcalina

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

g - grama

G1 - grau 1

G2 - grau 2

G3 - grau 3

G4 - grau 4

gama GT - gama glutamil transpeptidase

GT-Leishmanioses - Grupo Técnico das Leishmanioses

h - hora

HIV - *human immunodeficiency virus* / vírus da imunodeficiência humana

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFI - imunofluorescência indireta

IL - via intralesional

IM - via intramuscular

INI/Fiocruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz

IV - via intravenosa

K - potássio

kg - quilograma

L - litro

LaPClinVigiLeish - Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses

LC - leishmaniose cutânea

LM - leishmaniose mucosa

LSN - limite superior da normalidade

LTA - leishmaniose tegumentar americana

mEq - miliequivalente

mg - miligrama

MG - Minas Gerais

mm - milímetro

mm³ - milímetro cúbico

mmHg - milímetros de mercúrio

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Panamericana de Saúde

QT_C - segmento QT corrigido (medida eletrocardiográfica)

RJ - Rio de Janeiro

s - segundo

Sb - antimônio

Sb³⁺ - antimônio trivalente

Sb⁵⁺ - antimônio pentavalente

SVS - Secretaria de Vigilância em Saúde

TGO/AST - transaminase glutâmica oxalacética / aspartato aminotransferase

TGP/ALT - transaminase glutâmica pirúvica / alanina aminotransferase

U/I - Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	14
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS.....	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MÉTODOS	23
4.1 PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL	23
4.2 SÉRIE DE CASOS RETROSPECTIVA NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MINAS GERAIS	24
4.3 ESTUDO DE INTERVENÇÃO EM UM GRUPO TRATADO PROSPECTIVAMENTE COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL COMPARADO COM A SÉRIE HISTÓRICA TRATADA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SISTÊMICO NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MINAS GERAIS	25
4.3.1 <i>Descrição do Estudo</i>	25
4.3.2 <i>Casuística (grupo tratado prospectivamente com antimoniato de meglumina intralesional)</i>	25
4.3.2.1 Pacientes do Estudo e Cronograma para Inclusão	25
4.3.2.2 Critérios de Elegibilidade	25
4.3.2.3 Critérios de exclusão.....	26
4.3.2.4 Cronograma de Execução em Dias	26
4.3.3 <i>Materiais, Procedimentos e Técnicas para o tratamento prospectivo com antimoniato de meglumina intralesional</i>	26
4.3.3.1 Descrição da Medicação	26
4.3.3.2 Controle da Dispensação e Armazenamento das Medicções.....	27
4.3.3.3 Esquema de Intervenções	27
4.3.3.4 Escala de dor	28
4.3.3.5 Desfechos de efetividade: definição	28
4.3.3.6 Desfechos de segurança (eventos adversos): definição, intensidade e relação com a medicação do estudo	29
4.3.3.7 Manuseio de Eventos Adversos	30
4.3.3.8 Critérios para Interrupção Definitiva do Tratamento.....	30

4.3.3.9 Critérios para Retirada do Estudo (mas não da análise de dados)	30
4.3.3.10 Parâmetros de Acompanhamento	30
4.3.3.11 Monitoramento do Estudo	30
4.3.4 <i>Série histórica de pacientes tratados com antimoniato de meglumina sistêmico</i> ...	30
4.3.5 <i>Plano de Análise (do artigo em preparação)</i>	31
4.4 CAPACITAÇÃO NACIONAL DE MÉDICOS DA REDE DE SAÚDE PARA IMPLANTAÇÃO DO TRATAMENTO INTRALESIONAL NO BRASIL	31
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1 ARTIGO	33
5.2 PROTOCOLO TERAPÊUTICO DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E TÉCNICA PARA TRATAMENTO INTRALESIONAL COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA	37
5.3 ARTIGO	45
5.4 ARTIGO EM PREPARAÇÃO.....	54
5.5 ARTIGO [EDITORIAL].....	63
5.6 PARTICIPAÇÃO COMO INSTRUTORA NO CURSO DE CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS MÉDICOS EM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR DA SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE	67
6. CONCLUSÕES.....	69
7. DESDOBRAMENTOS E REPERCUSSÕES.....	70
7.1 PALESTRANTE EM MESA REDONDA	70
7.2 PALESTRA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE TIMÓTEO, MINAS GERAIS.....	72
7.3 REPERCUSSÃO NA MÍDIA	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	104
APÊNDICE 2 - ROTINA DE ATENDIMENTO.....	107
TABELA 1 - GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA.....	112
TABELA 2 - PARÂMETROS DE TOXICIDADE LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICA.....	113
TABELA 3 - ORIENTAÇÃO DE CONDUTAS EM CASOS DE TOXICIDADE	113
APÊNDICE 3 - FICHAS DE ATENDIMENTO	114
AVALIAÇÃO INICIAL	114
AVALIAÇÃO CLÍNICA	117
DERMATOLOGIA	119

AVALIAÇÃO ECG	121
AVALIAÇÃO ORL	122
AVALIAÇÃO LABORATORIAL	123
OUTRAS MEDICAÇÕES	124
EFEITOS ADVERSOS	125

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença parasitária que tem notificação compulsória no Brasil, com registro de casos autóctones em todos os estados. De 1995 a 2014 registrou-se uma taxa anual de 25.763 casos novos e um coeficiente de detecção de 14,7 casos /100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A LTA é causada por diferentes espécies dermatóricas do gênero *Leishmania*, transmitida por insetos da família Phlebotominae. *Leishmania (Viannia) braziliensis* é o agente etiológico mais frequente e disperso em todo território brasileiro. A LTA causada por *L. (V.) braziliensis* pode afetar a pele (leishmaniose cutânea - LC) na maioria dos casos e as mucosas do trato aerodigestivo superior (leishmaniose mucosa - LM) em menos de 5% dos pacientes com LTA. Acredita-se que a LM seja uma forma secundária de LTA, causada pela disseminação dos parasitas através do sangue e que isso possa ocorrer vários anos após a cura da lesão cutânea primária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; BLUM ET AL, 2012)

As lesões iniciais podem ser nodulares e estenderem-se à hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes às picadas de insetos, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulotuberosas) e ulcerando-se no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcerovegetantes por proliferação do fundo granuloso. Com o passar do tempo, essas lesões podem se recobrir por epitélio tomando um aspecto verrucoso com superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação. Ao redor da lesão principal, poderão surgir induração subcutânea e pápulas satélites que podem coalescer formando placas infiltradas. A úlcera típica de LC é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas às picadas 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. A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato seropurulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. 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. A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa. Após o tratamento, as lesões cutâneas costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, superfície lisa, com 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. Caso não tratadas as lesões tendem à cura espontânea em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutaneomucosa (MARSDEN, 1986; MARZOCHI et al, 2010).

A LM manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, localizadas nas mucosas do nariz, boca, faringe e laringe, podendo ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão e acredita-se que seja consequente a metástases por via hemática. O mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde as leishmânias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos, assim como os fatores que desencadeiam a doença, são ainda desconhecidos. As queixas de pacientes com LM são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de crostas nasais, epistaxe, habitualmente com ausência de dor, mas por vezes com sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia e odinofagia. A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos de LM. Os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso e da cabeça do corneto inferior. Outras áreas afetadas são o palato, a faringe e a laringe. Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas. 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, 1986; MARZOCHI et al, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela resposta terapêutica favorável. Entretanto, a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos é desejável, tendo em vista o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA, e principalmente quando há evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose pode ser realizado das seguintes formas: 1) visualização de formas amastigotas por exame direto ou histopatológico ou por imunohistoquímica; 2) isolamento de formas promastigotas por cultivo *in vitro*; 3) detecção do DNA parasitário por reação em cadeia da polimerase (PCR); 4) resposta cutânea de hipersensibilidade celular retardada aos antígenos de *Leishmania* (intradermoreação de

Montenegro); e 5) detecção de anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro por imunofluorescência indireta (IFI) ou ensaio imunoenzimático (ELISA) (MARSDEN, 1986; MARZOCHI et al, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes. Esquemas terapêuticos utilizados 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 efetividade e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (HEPBURN, 2000; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há mais de 60 anos e continuam sendo os medicamentos de primeira linha para o tratamento das leishmanioses (GOODWIN, 1995). Apesar das variações encontradas, tanto na resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes quanto na sensibilidade *in vitro* por diferentes isolados de *Leishmania*, alguns regimes terapêuticos têm sido sugeridos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2013). As principais diferenças entre os esquemas terapêuticos preconizados estão relacionadas ao uso de antimoniato de meglumina (AM) ou de estibogluconato de sódio, à administração contínua ou intermitente do medicamento, dose diária, duração do tratamento, critérios utilizados para interromper ou para prolongar o tratamento, e às espécies e cepas de *Leishmania* envolvidas (BERMAN, 1988).

O AM é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+}). Portanto, 5mL correspondem a 405mg de Sb^{5+} e cada mL a 81mg de Sb^{5+} (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). A administração 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 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (FALQUETO; SESSA, 2009).

Pouco é conhecido a respeito da farmacocinética dos antimoniais pentavalentes (BERMAN et al, 1988; AL JASER et al, 1995). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com antimoniais pentavalentes dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (CHULAY et al, 1988). O antimônio pentavalente é rapidamente excretado na urina, resultando em níveis séricos subterapêuticos em poucas horas. Tal fato levou à interpretação

que o risco de toxicidade cumulativa era baixo e que os esquemas terapêuticos intermitentes seriam farmacologicamente infundados (REES et al, 1980; BERMAN, 1988). Outros autores (CHULAY et al, 1988; MIEKELEY et al, 2002) confirmaram a rápida excreção do antimônio pentavalente pela urina. Porém, essa fase de excreção rápida foi seguida por uma fase de excreção lenta, com meia-vida superior a 50 dias. Evidências, *in vivo*, da conversão do AM para as espécies iônicas Sb^{5+} e antimônio trivalente (Sb^{3+}) e do acúmulo de Sb^{3+} em fluidos corpóreos sugerem que a formação de Sb^{3+} poderia ser a responsável pela ação prolongada do medicamento, tanto tóxica quanto terapêutica (YARBUTH et al, 1994; ROBERTS et al, 1995; MIEKELEY et al, 2002). Vieira, em 2008, confirmou o acúmulo do antimônio em amostras de cabelo, pelo, unhas e sangue de humanos, mesmo após 60 dias do final do tratamento, tanto com doses mais altas, quanto com doses mais baixas da medicação.

O tratamento antimonial é contraindicado em gestantes. Durante a utilização do AM, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo de barreira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). 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.

Durante décadas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou o uso de antimoniais por via sistêmica para o tratamento da LC. Entretanto, em 2010, o Comitê de Especialistas em Leishmanioses da OMS atualizou e modificou as recomendações para as leishmanioses publicadas em 1990. Foi ressaltado que nas últimas décadas, o tratamento utilizado se caracterizou pela escassez de opções terapêuticas e pelo uso de medicamentos tóxicos. Tais recomendações reconhecem que a LC não é uma condição ameaçadora à vida, que complicações graves são pouco frequentes e que a evolução para a forma mucosa é limitada a algumas situações. Portanto, o tratamento recomendado para LC não deveria induzir complicações ameaçadoras à vida. Os tratamentos locais, mais seguros, deveriam ser preferidos, mesmo que o nível de evidência para sua indicação ainda seja baixo. A relação risco benefício da terapia sistêmica deveria ser avaliada no caso de pacientes com lesões complicadas, múltiplas, muito grandes ou em localizações que impossibilitassem a terapia local (por exemplo, lesões desfigurantes na face) ou após falha da mesma. Nesses casos, a terapia sistêmica poderia ser indicada, após avaliação de possíveis contraindicações, desde que assegurada a monitorização de efeitos adversos do tratamento. As respostas ao tratamento são heterogêneas entre os diferentes países, regiões e continentes e entre as diferentes espécies

de *Leishmania*. Embora seja sugerido utilizar 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias, o regime de tratamento deverá seguir os "guidelines" regionais, sempre que disponíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Em 2013, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) atualizou as recomendações da OMS com evidências provenientes de estudos recentes e adaptadas às características das leishmanioses e à organização dos serviços de saúde nas Américas. O tratamento intralesional (IL) está indicado para pacientes com lesões únicas e com contraindicação ao tratamento sistêmico (nefropatas, hepatopatas, cardiopatas, idade acima de 50 anos e mulheres amamentando) e contraindicado para pacientes imunossuprimidos, com lesões com mais de 3 cm de diâmetro ou lesões localizadas em áreas periarticulares ou na cabeça. O tratamento deve ser restrito a centros de referência, e realizado com 1 a 5 infiltrações de 1 a 5 mL a cada 3 a 7 dias, por via intradérmica, com volume necessário para infiltrar a lesão. Adicionalmente, o documento elaborado pela OPAS chama a atenção para a necessidade de incorporar a evidência disponível em cada país nos programas nacionais de controle, considerando suas peculiaridades, como as espécies de *Leishmania* circulantes, as características clínicas e o acesso aos serviços de saúde. Tais evidências deveriam se basear idealmente, em ensaios clínicos controlados para avaliar as alternativas terapêuticas disponíveis, particularmente, os tratamentos locais, cuja qualidade da evidência ainda é muito baixa e a força da recomendação é débil (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2013).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LC com AM na dose de 10-20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias. Deve-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 medicamentos de segunda escolha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Outros autores têm sugerido que 20 mg Sb⁵⁺/kg /dia, sem limite máximo de dose diária, é mais eficaz sem diferir em toxicidade dos esquemas com doses menores (HERWALDT; BERMAN, 1992). Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e hematológicas, além de fatalidades têm sido relatadas (OLIVEIRA et al, 2011). A partir de 2014, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do MS resolveu rever os protocolos de tratamento para LTA no Brasil e adotar o tratamento com AM por via IL (AM-IL) para LC. Para isso, convocou um comitê de especialistas de diferentes instituições de ensino e pesquisa brasileiras, com participação do Laboratório de Pesquisa

Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish), do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (INI/Fiocruz).

No LaPClinVigiLeish, no Rio de Janeiro, a dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (OLIVEIRA-NETO et al, 1996; OLIVEIRA-NETO et al, 1997a; OLIVEIRA-NETO et al, 1997b; SCHUBACH et al, 2002; SCHUBACH et al, 2005). Os pacientes com LC recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; SAHEKI et al, 2017).

Nesse mesmo sentido, pacientes com poucas lesões cutâneas, que por qualquer motivo apresentem impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, são submetidos ao tratamento com AM-IL (OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; VASCONCELLOS et al, 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; VASCONCELLOS et al, 2014). Injeta-se, por via subcutânea, o volume necessário para infiltrar a base da lesão elevando-a até que adquira consistência à palpação similar a "de uma bochecha cheia de ar" (geralmente entre 5-20mL). A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com o tratamento sistêmico. A critério médico poderá ser indicada uma segunda aplicação por volta do 15º dia após a primeira aplicação. Caso não ocorra epitelização das lesões por volta do 30º dia após a primeira aplicação, poderá ser indicada uma terceira aplicação e a evolução deverá ser avaliada a cada quinze dias. Se não houver progressão para a cura, um novo tratamento deve ser considerado. Neste caso, pode-se optar por repetir o esquema com AM-IL, ou AM por via sistêmica ou com medicamento de segunda escolha (SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

Independente da dose ou da via de administração do AM, os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma (ECG), hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento, tais como: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaleia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas. As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as arritmias, alterações da

repolarização ventricular (achatamento ou inversão de onda T) e alargamento do espaço QT corrigido (CHULAY et al, 1985; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; OLIVEIRA et al, 2011; ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2013; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

Este estudo foi realizado no município de Timóteo localizado no interior do estado de Minas Gerais, região Sudeste do Brasil. Pertence à mesorregião do Vale do Rio Doce, à microrregião de Ipatinga e à Região Metropolitana do Vale do Aço e localiza-se a leste de Belo Horizonte, a capital do estado, distando desta cerca de 200 km. Ocupa uma área de 144.381 km², sendo 14.545 km² em área urbana, e sua população em 2016 era de 88.255 habitantes. Timóteo faz limites com os municípios de Coronel Fabriciano e Ipatinga a norte, Caratinga e Bom Jesus do Galho a leste, Marliéria a sul, Antônio Dias a oeste e Jaguaráçu a sudoeste. O município tem cerca de 35% de sua área protegida pelo Parque Estadual do Rio Doce, que constitui a maior reserva de Mata Atlântica de Minas Gerais. O rio Piracicaba banha a cidade, na divisa com Coronel Fabriciano, sendo assim integrante de sua sub-bacia que, por sua vez, está inserida na bacia do rio Doce. A foz do rio Piracicaba no rio Doce se encontra no limite do Parque Estadual do Rio Doce, na divisa com Ipatinga. O Parque Estadual do Rio Doce, por sua vez, é cortado pelo curso do rio Doce e abriga em seu interior centenas de pequenas nascentes, além de constituir um dos maiores sistemas lacustres do mundo. O clima é caracterizado como tropical quente semiúmido (tipo Aw Köppen), com temperatura média anual de 21,5°C e pluviosidade média de 1.170 mm/ano, concentrados entre os meses de outubro e abril, sendo dezembro o mês de maior precipitação. O mês mais quente, fevereiro, tem temperatura média de 26,1°C, sendo a média máxima de 32,1°C e a mínima de 20,1°C. E o mês mais frio, julho, de 20,1°C, sendo 26,8°C e 13,5°C as médias máxima e mínima, respectivamente. Outono e primavera são estações de transição. A presença do Parque Estadual do Rio Doce contribui para que Timóteo apresente um índice de cerca de mil metros quadrados de área verde por habitante, um dos maiores do Brasil. Com foco à conservação ambiental, também destacam-se campanhas de conscientização ecológica que envolvem a população e programas de arborização de logradouros. O município possui um Plano Integrado de Arborização Urbana, visando o planejamento e o manejo de espécies arbóreas na cidade de modo que haja a devida interação com a população e o ambiente. Além de um setor de serviços bem desenvolvido, a indústria metalúrgica representa a principal fonte de renda municipal e sua manutenção na região contribuiu para a formação da Região Metropolitana do Vale do Aço, que corresponde a um dos principais polos urbanos do interior do estado (WIKIPÉDIA, 2017).

Timóteo possui 74 estabelecimentos de saúde, sendo 49 deles privados, 23 públicos municipais e dois terceirizados entre hospitais, prontos-socorros, postos de saúde e serviços odontológicos. Postos de saúde são partes integrantes de um sistema coordenado de saúde, cuja função é dispensar à comunidade completa assistência médica, preventiva, curativa, incluindo serviços extensivos à família em seu domicílio. A Unidade de Saúde Primavera, localizada no bairro de mesmo nome, é composta por duas equipes de Saúde da Família estando a mesma caracterizada por unidade de atenção primária à saúde, onde são realizados atendimentos gratuitos. Os principais serviços oferecidos são consultas médicas, serviço de fisioterapia, acompanhamento de gestantes, inalações, injeções, curativos, vacinas, encaminhamentos para especialidades e farmácia com fornecimento de medicação básica. No prédio anexo II, funcionam os programas de hanseníase e leishmaniose, além do programa de doenças sexualmente transmissíveis e HIV/Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que possuem farmácia própria para dispensação dos medicamentos específicos de cada programa. O tratamento dos pacientes com LTA é monitorado com ECG (realizado no próprio prédio anexo), exames de bioquímica do sangue e hemograma (agendados para serem realizados no laboratório central e conveniados), além de exame otorrinolaringológico (realizado na unidade básica de saúde Raimundo Alves Carvalho) (MUNICÍPIO DE TIMÓTEO, 2017)

2. JUSTIFICATIVA

Os antimoniais pentavalentes por via sistêmica ainda constituem a primeira linha de tratamento da LC. No Brasil, a terapia sistêmica com 20mg Sb⁵⁺/Kg/dia é indicada como primeira escolha para o tratamento da LC. Paradoxalmente, são notificados dezenas de óbitos anuais relacionados à LC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Devido à alta eficácia e boa tolerância pelos pacientes, o tratamento por via IL foi reconhecido como opção terapêutica para LC pela OMS (2010). Nas Américas, a crença que tratamentos locais poderiam constituir um risco para o desenvolvimento da forma mucosa retardou a indicação do tratamento IL pela OPAS (2013) e pelo MS do Brasil (2010, 2017).

Até recentemente, a experiência com o tratamento com AM-IL no Brasil, havia sido acumulada no INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, onde o AM-IL é utilizado com sucesso há mais de 30 anos. No entanto, em nenhuma das publicações, a técnica utilizada foi descrita com riqueza de detalhes (OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; VASCONCELLOS et al, 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA 2014; VASCONCELLOS et al, 2014). Mais recentemente, outros autores descreveram uma série de casos tratados com AM-IL em outro centro de referência em Minas Gerais e destacaram a necessidade de se padronizar a técnica de tratamento com AM-IL (SILVA et al, 2016).

Embora a experiência desenvolvida e acumulada com o tratamento com AM-IL no Brasil tenha sido em centros de referência, no sistema de saúde, os pacientes com LC costumam ser tratados em unidades básicas de saúde, onde a escassez de recursos acarreta dificuldades tanto no manejo de comorbidades, quanto na monitorização de efeitos adversos e na utilização de medicamentos de segunda linha. Tais características sugerem que a disponibilidade de esquemas terapêuticos mais simples e seguros seja desejável. Portanto, a inexistência de relatos de tratamento com AM-IL em unidades básicas de saúde, nos motivaram a desenvolver este estudo.

Acreditamos que o tratamento da leishmaniose cutânea com AM-IL seja uma técnica simples, eficaz e segura, podendo, inclusive, ser utilizada na rede de atenção básica à saúde e que o seu uso como primeira opção poderá diminuir a morbidade e letalidade relacionadas ao tratamento da LC.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a eficácia e a segurança do AM-IL para o tratamento da LC em pacientes atendidos na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Padronizar a técnica de tratamento IL para LC utilizada no INI/Fiocruz
2. Descrever a eficácia imediata e tardia do tratamento IL numa unidade básica de saúde
3. Descrever os efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos do tratamento IL numa unidade básica de saúde
4. Capacitar médicos da rede de saúde, para implantar o tratamento IL no Brasil

4. MÉTODOS

Atendendo ao objetivo específico 1 foi realizada a padronização da técnica do tratamento intralesional

4.1 PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL

A convite da a SVS/MS, a equipe do LaPClinVigiLeish foi solicitada a submeter um texto com a descrição detalhada da técnica do tratamento com AM-IL, para que fosse discutida a possibilidade de sua inclusão no próximo Manual de Vigilância da LTA. Durante o processo foi apontada a falta de evidências científicas que sustentassem a adoção da técnica utilizada no INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, pois embora utilizada há mais de 30 anos neste centro de pesquisa (OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; VASCONCELLOS et al, 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; VASCONCELLOS et al, 2014), ainda não havia sido publicada com detalhes. Tal fato

motivou a publicação de um artigo científico com a padronização da técnica de tratamento com AM-IL para LC (DUQUE et al, 2016).

Ao final desse longo processo de discussão, a técnica do tratamento com AM-IL que consta no novo manual de LTA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) e adotada por todo o sistema de saúde brasileiro é a mesma desenvolvida no INI/Fiocruz e descrita por Duque et al. (2016), com pequenas adaptações às recomendações da OPAS (2013).

Atendendo aos objetivos específicos 2 e 3 de descrever a eficácia e efeitos adversos do tratamento intralesional, foi realizado estudo retrospectivo de pacientes tratados na Unidade básica de Saúde Primavera em Timóteo, MG

4.2 SÉRIE DE CASOS RETROSPECTIVA NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MINAS GERAIS

Realizou-se um estudo descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, no qual foram relatados seis casos de leishmaniose cutânea tratados com sucesso com AM-IL, na unidade básica de saúde Primavera, Timóteo, Minas Gerais, entre dezembro de 2011 e outubro de 2015, após contraindicação ou resposta terapêutica desfavorável ao AM por via sistêmica, ou por necessidade de interromper o tratamento com AM sistêmico por efeitos adversos.

Os seis pacientes foram diagnosticados por exame direto positivo para formas amastigotas de *Leishmania* sp. A intradermoreação de Montenegro foi positiva em cinco pacientes, com >10mm de diâmetro, e negativa em um paciente. Para o tratamento com AM-IL, adotou-se o protocolo utilizado no Rio de Janeiro, aqui descrito resumidamente: a anestesia local com lidocaína 1% foi realizada antes da infiltração de AM-IL somente no caso do paciente referir dor. O AM foi injetado por via subcutânea, com volume necessário para infiltrar a base da lesão deixando-a elevada e intumescida, 1-4 infiltrações, com intervalos de pelo menos duas semanas, até a observação de epitelização total.

Atendendo aos objetivos específicos 2 e 3 de descrever a eficácia e efeitos adversos do tratamento intralesional, foi realizado estudo prospectivo, com pacientes tratados na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG

4.3 ESTUDO DE INTERVENÇÃO EM UM GRUPO TRATADO PROSPECTIVAMENTE COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL COMPARADO COM A SÉRIE HISTÓRICA TRATADA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA SISTÊMICO NA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MINAS GERAIS

4.3.1 Descrição do Estudo

Estudo de intervenção em um grupo tratado prospectivamente com AM-IL comparado com a série histórica de pacientes tratada com AM sistêmico 10-20 mgSb⁵⁺/kg/dia (tratamento padrão preconizado pelo MS) no período imediatamente anterior.

4.3.2 Casuística (grupo tratado prospectivamente com antimoniato de meglumina intralesional)

4.3.2.1 Pacientes do Estudo e Cronograma para Inclusão

Foi utilizada uma amostra de conveniência de 30 pacientes com leishmaniose cutânea atendidos na Unidade de Saúde Primavera em Timóteo - MG de dezembro de 2015 a julho de 2016, que concordaram em participar firmando o termo de consentimento livre e esclarecido (apêndice 1). O atendimento aos pacientes seguiu o protocolo previamente estabelecido (apêndice 2) e as informações foram coletadas em fichas de atendimento padronizadas (apêndice 3). Adicionalmente, foram obtidas informações dos prontuários dos pacientes com LC tratados entre julho 2006 a outubro de 2015.

4.3.2.2 Critérios de Elegibilidade

1) LC com diagnóstico clínico e epidemiológico associado a um ou mais dos seguintes métodos: exame direto (raspado), intradermorreação de Montenegro ou histopatológico; 2) ausência de lesão mucosa comprovada por exame otorrinolaringológico; 3) tratamento anterior com má resposta terapêutica imediata (não epitelização) ou tardia (reativação) ao AM; 4) ausência de tratamento anterior com AM

4.3.2.3 Critérios de exclusão

1) Mulheres sem uso de métodos contraceptivos; 2) Gestantes; 3) Presença de mais de 5 lesões cutâneas não contíguas; 4) Idade inferior a 10 anos.

4.3.2.4 Cronograma de Execução em Dias

Procedimento	Pré-tratamento	dia 1	dia 15	dia 30	dia 60	dia 90	dia 180	dia 270	dia 360
Documentação fotográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X
História clínica (basal)	X	X							
Exame dermatológico	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exame otorrinolaringológico	X								X
Tratamento		X	X	X ¹					
Eventos adversos clínicos		X	X	X	X ²				
Teste de gravidez (mulheres)	X								
Hemograma	X				X ²				
Bioquímica	X				X ²				
Eletrocardiograma	X				X ²				

¹ Os pacientes sem epitelização total das lesões no dia 30 foram acompanhados a cada 15 dias até a observação da completa epitelização (limite dia 120). Quando não foi observada evolução progressiva para a epitelização total, os pacientes foram classificados como apresentando o desfecho "má resposta terapêutica inicial" e retratados com o mesmo esquema terapêutico

² Os efeitos adversos observados foram monitorados até a sua normalização

³ Dosagem de Beta Gonadotrofina Coriônica Humana (β -HCG) no sangue

4.3.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas para o tratamento prospectivo com antimoniato de meglumina intralesional

4.3.3.1 Descrição da Medicação

No Brasil, o antimoniato de meglumina (Glucantime[®], Aventis, São Paulo, Brasil) é estocado em temperatura ambiente e distribuído para a rede de saúde pela SVS/MS. O AM é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de Sb⁵⁺. Portanto, cada ml contém 81mg de Sb⁵⁺.

4.3.3.2 Controle da Dispensação e Armazenamento das Medicções

A medicação do estudo foi armazenada na farmácia localizada no prédio anexo da Unidade de Saúde Primavera. O farmacêutico responsável dispensou a medicação prescrita pela médica responsável pelo estudo mediante receita.

4.3.3.3 Esquema de Intervenções

Para o tratamento com AM-IL, empregou-se a técnica utilizada no INI/Fiocruz com as seguintes modificações: uso sistemático de anestesia tópica seguida de anestesia local e padronização de 3 aplicações de AM-IL com intervalos quinzenais em todos os pacientes.

A seguir, descreve-se a técnica de tratamento com AM-IL utilizada no estudo: 1) anestesia tópica com lidocaína 4% em creme na pele ao redor da úlcera 30 minutos antes do procedimento; 2) antissepsia com álcool 70° na pele ao redor da lesão; 3) anestesia local com lidocaína 1% injetável; 4) para infiltração do AM-IL utilizou-se agulha relativamente comprida e calibrosa (por exemplo 30x8) e seringa com conexão de rosca para agulha; 5) a agulha foi inserida na pele distante 0,5 a 1cm do bordo da lesão e direcionada ao tecido subcutâneo por baixo de cada quadrante da lesão; 6) ao aprofundar a agulha, a injeção de AM-IL foi sempre precedida por aspiração, para evitar injeção intravascular; 7) o volume de AM-IL injetado foi o necessário para infiltrar a base da lesão até que ficasse intumescida e elevada, sem restrição de volume máximo.

Não houve contraindicação para infiltrar lesões >3 cm, nem localizadas em área periarticular ou na cabeça, evidentemente levando-se em conta as peculiaridades anatômicas da face, presença de vasos, nervos e estruturas nobres.

Quando não se observou epitelização total das lesões no 30° dia, os pacientes foram reavaliados a cada 15 dias até a total epitelização (limite de 120 dias). Nos meses seguintes à epitelização, observou-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, quando as lesões foram consideradas cicatrizadas.

Nos casos sem progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento foi reiniciado com o mesmo esquema terapêutico. Para fins deste projeto foi considerado o desfecho final após um ou dois tratamentos com AM-IL.

Pacientes com má resposta ao segundo tratamento foram retirados do estudo (mas não da análise) e submetidos a tratamento conforme critério médico.

4.3.3.4 Escala de dor

Após a aplicação da injeção IL os pacientes foram solicitados a classificar a sensação de dor de acordo com a Escala Categórica de Avaliação (ECA) da intensidade da dor (CARVALHO et al, 2006) adaptada:

0 = Ausência de dor

1= Leve

2= Moderada

3= Intensa

4= Insuportável

No caso de pacientes pediátricos foi utilizada a escala de faces Wong Baker adaptada, na qual a ausência da dor foi representada pela face alegre; a dor leve como aquela em que a face do sofredor está séria; a dor moderada, com a face pouco triste e triste; a dor forte com a face bem triste e a dor insuportável, com face de choro (CARVALHO et al, 2006):



4.3.3.5 Desfechos de efetividade: definição

- 1) Resposta terapêutica inicial – presença ou ausência de epitelização total de todas as lesões até a consulta do dia 120 após o início do tratamento.
- 2) Resposta terapêutica tardia – presença ou ausência dos seguintes elementos na progressão esperada para cicatrização total:
 - ✓ desaparecimento de crostas até um mês após a epitelização
 - ✓ desaparecimento de descamação (superfície lisa) até 3 meses após a epitelização
 - ✓ desaparecimento de infiltração até 9 meses após a epitelização
 - ✓ desaparecimento de eritema até 12 meses após a epitelização
 - ✓ não reaparecimento de qualquer estágio anterior ao alcançado
 - ✓ ausência de lesão mucosa na consulta do dia 360 após o início do tratamento

4.3.3.6 Desfechos de segurança (eventos adversos): definição, intensidade e relação com a medicação do estudo

Considerou-se evento adverso qualquer intercorrência, desfavorável ou inesperada, constatada pelo pesquisador ou relatada pelo paciente, com início durante o uso do medicamento ou até 30 dias após a suspensão deste. A averiguação de evento adverso se fez por rememoração espontânea e questionada pela médica responsável nos dias 15, 30 e 60 após início do tratamento, além da repetição do hemograma, bioquímica do sangue e do ECG no dia 60 após início do tratamento.

A classificação da gravidade de eventos adversos (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) se deu segundo as tabelas no apêndice 2, adaptadas da "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992" (DAIDS, 1992).

A relação causal com a medicação do estudo (= efeito adverso) foi avaliada pelo pesquisador e classificada da seguinte forma:

1) Provável: Uma reação que ocorreu numa sequência de tempo razoável após a administração da medicação; que seguiu uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita; que foi confirmada pela melhora após parada da medicação e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.

2) Possível: Uma reação que ocorreu numa sequência de tempo razoável após a administração da medicação; que seguiu uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita, mas que pode ter sido produzida pelas características do estado clínico do paciente ou outros medicamentos administrados ao mesmo.

3) Provavelmente não: Uma reação que ocorreu numa sequência de tempo razoável após a administração da medicação; que seguiu uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita, mas que pode ser razoavelmente explicada pelas características do estado clínico do paciente ou outros medicamentos administrados ao mesmo.

4) Não relacionado: Qualquer reação que não preencha os critérios acima.

Para fins deste estudo, foram considerados efeitos adversos aqueles eventos classificados como “prováveis” ou “possíveis”.

4.3.3.7 Manuseio de Eventos Adversos

No registro dos eventos adversos constaram: a descrição do evento adverso, intensidade, relação com a medicação do estudo, data do início, data do término, duração e conduta tomada. Como regra geral, foram tomadas as condutas constantes nas tabelas do apêndice 2.

Quando necessário, os pacientes receberam tratamento sintomático até o alívio total dos eventos temporalmente associados ao uso do AM.

4.3.3.8 Critérios para Interrupção Definitiva do Tratamento

1) interrupção motivada por efeito adverso Grau 4; 2) interrupção superior a 30 dias motivada por efeito adverso Grau \leq 3 (ver Apêndice 2, Tabelas 1 e 2); 3) abandono do tratamento

4.3.3.9 Critérios para Retirada do Estudo (mas não da análise de dados)

1) interrupção definitiva do tratamento com AM-IL, por qualquer causa; 2) abandono do seguimento

4.3.3.10 Parâmetros de Acompanhamento

Os parâmetros (desfechos) de efetividade e segurança foram monitorados segundo cronograma de execução, pela médica responsável. Foram anotados periodicidade da administração da medicação, coleta de amostras biológicas para exames, ocorrência de efeitos adversos e dos desfechos de interesse.

4.3.3.11 Monitoramento do Estudo

O orientador supervisionou o trabalho de campo, para evitar desvios de qualidade e do presente protocolo.

4.3.4 Série histórica de pacientes tratados com antimoniato de meglumina sistêmico

Foram analisados os prontuários dos pacientes com LC tratados com AM 10-20 mgSb⁵⁺/kg/dia, intramuscular ou intravenosa, durante 20 dias, no período de julho de 2006 a outubro de 2015. Foram coletados dados demográficos (sexo, idade, peso), clínicos (descrição, número, tamanho, localização das lesões), detalhes do tratamento (sistêmico (dose, tempo de duração) e resposta ao tratamento (epitelização e cicatrização total).

4.3.5 Plano de Análise (do artigo em preparação)

Serão descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo; localização das lesões; diâmetros da lesão; área da lesão; comorbidades; efeitos adversos; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva; necessidade de retratamento; ocorrência de lesão mucosa) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas (idade; número de lesões; tempo de evolução da doença até o diagnóstico; quantidade de AM em mL total por aplicação; infiltração com volumes superiores a 5mL; número de aplicações; tempo de tratamento em dias; tempo até alcançar os desfechos de efetividade inicial - epitelização de lesões ulceradas - e tardio - cicatrização total) para o esquema antimonial utilizado. Serão descritas as frequências de cicatrização e o tempo médio até a cicatrização.

A eficácia encontrada com o AM-IL será comparada à do tratamento padrão com AM sistêmico. As frequências de cicatrização serão comparadas por teste para proporção do tipo qui-quadrado, o tempo médio até a cicatrização através de teste de comparação de médias (tipo t de student) três ou mais (ANOVA) e, caso necessário, foram utilizados testes não paramétricos. Para avaliação da efetividade, também será estimado o risco relativo (RR). P-valores < 0,05 indicarão diferenças significativas.

Atendendo ao objetivo específico 4 foi realizada uma capacitação nacional de médicos para implantação do tratamento intralesional

4.4 CAPACITAÇÃO NACIONAL DE MÉDICOS DA REDE DE SAÚDE PARA IMPLANTAÇÃO DO TRATAMENTO INTRALESIONAL NO BRASIL

Como preparação para a implantação dessas novas recomendações para tratamento da LTA no Brasil, em novembro de 2016, fomos convidados pelo MS a transmitir a experiência com o tratamento com AM-IL na Unidade de Saúde Primavera, incluindo os resultados parciais desta dissertação, no "Curso de Capacitação de Profissionais Médicos em Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Tegumentar", cujo público alvo planejado seria pelo menos um médico de referência para cada estado brasileiro. A nossa participação

consistiu em uma apresentação formal em mídia *power point* seguida de discussão com os presentes.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) / INI/Fiocruz (CAAE 51187115.4.0000.5262). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido encontra-se no apêndice 1.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO

Duque MCO, Vasconcellos EFC, Pimentel MIF, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Marzochi MCA, Valet-Rosalino CM, Schubach AO. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route

Rev Soc Bras Med Trop 2016; 49:774-6

doi: 10.1590/0037-8682-0213-2016

<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v49n6/0037-8682-rsbmt-49-06-00774.pdf>

O artigo atende ao Objetivo Específico 1 desta dissertação

Short Communication

Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis

**Maria Cristina de Oliveira Duque^{[1],[2]}, Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos^[3],
Maria Inês Fernandes Pimentel^[3], Marcelo Rosandiski Lyra^[3],
Sandro Javier Bedoya Pacheco^[4], Mauro Celio de Almeida Marzochi^{[3],[5]},
Cláudia Maria Valete Rosalino^{[3],[6],[7]} and Armando de Oliveira Schubach^{[3],[5],[8]}**

[1]. Secretaria Municipal de Saúde de Timóteo, Timóteo, Minas Gerais, Brasil. [2]. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. [3]. Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. [4]. Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. [5]. Programa de Produtividade em Pesquisa, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [6]. Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. [7]. Programa Jovem Cientista do Nosso Estado, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. [8]. Programa Cientista do Nosso Estado, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Abstract

Introduction: Intralesional treatment for cutaneous leishmaniasis has been applied for over 30 years at the Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, with good therapeutic results and without relevant systemic toxicity. **Methods:** Meglumine antimoniate was injected subcutaneously, using a long medium-caliber needle (for example, 30mm × 0.8mm); patients received 1-3 injections, with 15-day intervals. **Results:** The technique is described in detail sufficient to enable replication. **Conclusions:** The treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate is a simple, effective, and safe technique, which may be used in basic healthcare settings.

Keywords: American cutaneous leishmaniasis. Therapy meglumine antimoniate. Intralesional technique.

For decades, the World Health Organization (WHO) has recommended systemic use of antimonial drugs for treatment of cutaneous leishmaniasis (CL). However, global responses to these treatments are heterogeneous and vary between different species of *Leishmania*. For example, although administration of 20mg Sb⁵⁺/kg/day is suggested for 20 days, the treatment regime must follow regional guidelines when available. In 2010, a committee of leishmaniasis specialists updated the global recommendations published in 1990. The 2010 committee concluded that leishmaniasis treatment was characterized by limited therapeutic options and use of toxic medications. However, CL is not a life-threatening condition, and serious complications of CL, including progression to the mucosal form, are infrequent. Therefore, treatments for CL should not induce life-threatening complications; local treatments are safer and are therefore preferred, despite minimal evidence for their efficacy. However, a risk-benefit analysis of systemic therapy should be conducted for patients

with complicated or multiple lesions that are very large, or that are located such that they impede local therapy (for example, disfiguring lesions on the face). Therefore, systemic therapy may be indicated after evaluating possible contraindications, provided that adverse effects of such therapies are monitored⁽¹⁾⁽²⁾.

Based on the results of recent studies, the Pan American Health Organization (PAHO) updated the WHO recommendations in 2013 and adapted them to both the known characteristics of leishmaniasis and to current health service provision. In addition, the PAHO recommendations emphasize the need to incorporate evidence from national control programs, and to consider variables such as the species of *Leishmania*, clinical characteristics, and patient access to health services. Ideally, recommendations should be based on controlled clinical trials evaluating the availability of therapeutic alternatives; in particular, trials should be conducted to assess local treatments that currently have low-quality evidence and weak recommendations for use, but which may be effective. The PAHO recommended intralesional treatment (IL) for patients with a single lesion and contraindications to systemic treatment (patients with kidney, liver, and heart diseases, who are >50 years of age). IL treatment is contraindicated for patients with immunosuppression and lesions that are >3cm in diameter, or that

Corresponding author: Dra. Maria Cristina de Oliveira Duque.
e-mail: dermat2@gmail.com
Received 12 June 2016
Accepted 22 August 2016

are localized in periarticular areas such as the hand. In addition, IL treatment should include 1-5 intradermal infiltrations of 1-5mL of meglumine antimoniate (MA) every 3-7 days. The required volume is calculated by the following formula: larger diameter of the lesion in mm \times smaller diameter \times 0.008mL⁽³⁾.

In Brazil, systemic therapy with 10-20mg Sb⁵⁺/kg/day, to a maximum limit of 3 ampoules daily for 20 days, is the first choice for CL treatment⁽⁴⁾. Between 2007 and 2013, 159,301 cases of CL were observed in Brazil; the 885 (0.5%) associated deaths resulted from either CL or other causes (annual average deaths associated with CL, 126)⁽⁵⁾. In 2016, a committee of experts was formed to update the Health Surveillance Secretary of the Ministry of Health [*Ministério da Saúde* (MS)] manual on tegumentary leishmaniasis. The new version (in preparation) recommends subcutaneous IL treatment for CL.

The National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation [*Fundação Oswaldo Cruz* (FIOCRUZ)],

Rio de Janeiro, Brazil, is located in an area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission. Patients at this location typically present with few cutaneous lesions, therefore, patients who cannot receive regular parenteral MA for tegumentary leishmaniasis, or who indicate significant signs of toxicity with systemic antimony, receive IL treatment with subcutaneous MA, despite the different recommendations by the PAHO⁽³⁾ and the MS⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

In order to provide new evidence for the efficacy of IL treatment with MA, the technique used at the INI/FIOCRUZ is described as follows (**Figure 1**): 1) apply skin antiseptic around the lesion; 2) infiltrate with MA; if the patient experiences pain, administer an injection of 1% lidocaine; 3) use a long medium-caliber needle (for example, 30mm \times 0.8mm) to facilitate infiltration; 4) use a syringe with a luer-lock connection because high resistance occurs when infiltrating the lesion, leading to abrupt needle undocking with drug extravasation. It may be necessary to use the palm to depress the plunger;



FIGURE 1. Instructions for intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with MA. (A) use a relatively long medium-caliber needle and a luer-lock syringe. Insert the needle into the skin at a 45° angle, 0.5-1.0cm distant from the edge of the lesion; (B) inject MA into the subcutaneous tissue beneath each quadrant and toward the center of the lesion; (C and D) inject the volume needed to infiltrate the base of the lesion by raising it and leaving it intumescent. In practice, the necessary volume of MA can be injected until the infiltrated area is intumesced and acquires a consistency similar to a *cheek full of air* upon palpation. MA: meglumine antimoniate.

5) insert the needle into the skin at a 45° angle, 0.5-1.0cm distant from the edge of the lesion, and into the subcutaneous tissue beneath each quadrant, toward the center of the lesion; ensure siphoning before application to avoid injecting intravascularly; 6) inject the volume needed to infiltrate the base of the lesion by raising it and producing intumescence (generally 5-20mL). It is possible to infiltrate small lesions from 1 or 2 points. 7) During the infiltration, jet extravasation of the drug may occur through the surface of the lesion. Therefore, goggles, a face mask, gloves, and an apron are recommended.

Lesions on bone protuberances, such as the pre-tibial region, usually require a lesser volume compared to other lesions. Lesions of the same size, but which are located in regions such as the abdomen or neck require a greater volume. Therefore, calculating the volume of MA to be injected⁽³⁾ based only on the area of the lesion, is not always useful. In practice, the necessary volume of MA can be injected until the infiltrated area is intumesced and acquires a consistency that is similar to *a cheek full of air* upon palpation. The maximum daily dose of MA recommended via intramuscular (IM) or intravenous (IV) is 15mL in Brazil. However, given the positive therapeutic results obtained with IL volumes > 5mL, with an efficiency of 83.3% and without significant systemic toxicity⁽⁸⁾, subcutaneous infiltration of greater MA volumes appear to be appropriate. Additionally, we do not contraindicate infiltrating lesions >3cm or those that are located in periarticular areas or in the head; however, the anatomical peculiarities of the face, as well as the presence of vessels, nerves, and noble structures must be considered^{(3) (4) (6) (7) (8)}.

A favorable therapeutic response after 1-3 applications is expected. If total epithelialization of the lesions is not observed by approximately 15 days after the first application, a second application is indicated. If total epithelialization is not observed by approximately day 30, a third and last application is indicated. The patient should then be reexamined every 15 days, and progression towards epithelialization should be observed for as many as 120 days. In the months following epithelialization, crusts, desquamation, infiltration, and erythema disappear successively, and the lesion is healed^{(7) (8) (9) (10)}. Therefore, short intervals of 3-7 days between treatments⁽³⁾ are unnecessary. Furthermore, treatment can be reinitiated using the same protocol if continuous progression to complete healing does not occur.

Adverse clinical, laboratory, and electrocardiographic effects mild or moderate may be observed; however, these effects do not indicate treatment interruption. Local or systemic cutaneous reactions to IM MA should be considered in relation to IL treatment, with regard to the risk of intense local reactions⁽⁹⁾.

Treatment of CL with IL MA is simple, efficient, and safe. Furthermore, this treatment protocol can be used in basic healthcare settings. However, current standard practices include restrictions or recommendations that differ from the protocols used at the INI over the last 30 years. Therefore, IL treatment should be queried and investigated in other centers, particularly in basic healthcare settings. We have described our technique in detail, with the intention that this treatment may be replicated in other health centers, thereby contributing to generation of evidence for treatment efficacy.

The broad suggestion of IL treatment for CL under the same conditions of clinical follow-up and monitoring of adverse effects available for the standard systemic treatment may reduce morbidity and mortality related to the therapy for this disease in Brazil.

Acknowledgements

The authors thank Maurício Naoto Saheki, Mariza de Matos Salgueiro, and Liliâne de Fatima Antonio for their technical contributions.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financial Support

This study was partially supported by *Fundação Oswaldo Cruz*, by *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*, and by *Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro*, Brazil.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Control of Leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1990; 793:1-158. PMID: 2124015.
2. World Health Organization (WHO). Control of the Leishmaniasis. WHO Technical Report Series No.: 949. Geneva: World Health Organization; 2010. 186p.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington: OPAS; 2013. 43p.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: SVS/MS; 2010. 180p.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-NET). Leishmaniose tegumentar americana: casos confirmados notificados no SINAN-NET por evolução do caso, 2007-2013. Citado 2016 Mar 6. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltabr.def>
6. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves da Costa SC, Pírmex C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. Int J Dermatol 1997; 36:463-468.
7. Ferreira Vasconcellos EC, Pimentel MIF, Valette-Rosalino CM, Lyra MR, Salgueiro MM, Saheki MN, et al. Effectiveness and safety of intralesional treatment with meglumine antimoniate in patients with the cutaneous presentation of American tegumentary leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43 (suppl 2):52-55.
8. Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). Am J Trop Med Hyg 2012; 87:257-260.
9. Ferreira Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Valette-Rosalino CM, Madeira MF, Schubach AO. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. Rev Inst Med Trop São Paulo 2014; 56:361-362.
10. Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: Conceição-Silva F, Alves CA, editors. Leishmanioses do Continente Americano. 1st edition. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2014. p. 391-412.

5.2 PROTOCOLO TERAPÊUTICO DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA E TÉCNICA PARA TRATAMENTO INTRALESIONAL COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. pp 90-95 [acesso em 09/05/2017]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>.

Texto no Manual de Vigilância da LTA atende ao Objetivo Específico 1 desta dissertação

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis

MANUAL DE VIGILÂNCIA DA
LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR

Brasília – DF
2017



Os quadros 9 e 10 a seguir descrevem os protocolos de tratamento da LCL recomendados de acordo com a espécie infectante, *Leishmania braziliensis* e outras espécies, exceto *L. guyanensis*; e *L. guyanensis*, respectivamente.

Quadro 9 – Opções de tratamento para a forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar causada pela *Leishmania braziliensis* e por outras espécies de *Leishmania*, exceto *L. guyanensis*

Leishmaniose Cutânea Localizada – Pacientes infectados por <i>Leishmania braziliensis</i> e outras espécies, exceto <i>L. guyanensis</i>.	
Forma clínica	Terapêutica
Lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização	<p>Primeira escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimoniato de meglumina EV ou IM: para pacientes de todas as regiões brasileiras, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. • Anfotericina B lipossomal: para pacientes com idade a partir de 50 anos; com insuficiência renal, cardíaca ou hepática de qualquer idade; transplantados renais, cardíacos ou hepáticos; gestantes de qualquer idade. <p>Segunda escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desoxicolato de anfotericina B. • Isetionato de pentamida, exceto em gestantes e lactantes.
Lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro , em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão.	<p>Primeira escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as indicações de primeira escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização. • <u>Outra opção:</u> antimoniato de meglumina intralesional. <p>Segunda escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as indicações de segunda escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização.

Fonte: SVS/MS.

Quadro 10 – Opções de tratamento para a forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar causada por *Leishmania guyanensis*

Leishmaniose Cutânea Localizada – Pacientes oriundos de áreas onde há predomínio de <i>Leishmania guyanensis</i>	
Forma clínica	Terapêutica
Lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização	<p>Primeira escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isetionato de pentamidina: para todos os pacientes, exceto os com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, diabéticos, gestantes, lactantes. • Anfotericina B lipossomal: insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos; gestantes, e para pacientes com idade a partir de 50 anos. <p>Segunda escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimoniato de meglumina. • Desoxicolato de anfotericina B.
Lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cutis e sem imunossupressão.	<p>Primeira escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as indicações de primeira escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização. <p><u>Outra opção:</u> Antimoniato de meglumina intralesional.</p> <p>Segunda escolha</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todas as indicações de segunda escolha recomendadas para lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização.

Fonte: SVS/MS.

As lesões ulceradas podem sofrer contaminação secundária, razão pela qual devem ser prescritos cuidados locais, como limpeza com água e sabão e, se possível, compressa com KMnO₄ (permanganato de potássio). Para evitar queimadura química, deve ser utilizada a diluição de 1/5.000 do permanganato de potássio, obtendo-se uma solução de coloração rosa clara.

No tratamento sistêmico da forma cutânea, recomenda-se como primeira escolha o antimoniato de meglumina (EV ou IM). A dose pode variar entre 10 mg e 20 mg Sb³⁺/kg/dia, sugerindo-se 15 mg Sb³⁺/kg/dia durante 20 dias seguidos. Não deve ser utilizada dose superior a três ampolas/dia ou 15 ml/dia. Caso não haja cicatrização completa em até três meses (12 semanas), após o término do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado, sendo necessário observar os critérios de cura referidos no item 6.5.1. Caso haja necessidade, o esquema terapêutico deverá ser repetido, prologando-se, desta vez, a duração para 30 dias.

Para as áreas onde há predomínio de *Leishmania guyanensis*, recomenda-se preferencialmente o uso de isetionato de pentamidina como medicamento de primeira

escolha (EV lenta ou IM profunda), em 3 doses de 4 mg/kg/dia, com o intervalo de 72h (dose diária máxima: 300 mg).

Para pacientes com idade a partir de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais, recomenda-se, como primeira escolha, a anfotericina B lipossomal, na dose de 2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 20 mg a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica.

Para pacientes gestantes, quando não for possível adiar o tratamento para após o parto, recomenda-se como opção de primeira escolha a anfotericina B lipossomal. A outra opção terapêutica é o desoxicolato de anfotericina B, como droga de segunda escolha nos casos em que não houver resposta satisfatória com o tratamento.

Os esquemas para o tratamento da LCL são os seguintes:

Quadro 11 – Protocolos terapêuticos para o tratamento da leishmaniose cutânea localizada

Medicamento	Forma de administração	Esquema terapêutico
Antimoniato de meglumina (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Endovenosa: <ul style="list-style-type: none"> Endovenosa sem diluição: infusão lenta (mínimo de cinco minutos). Endovenosa diluída em 100 ml de soro glicosado: infusão em 30 minutos. Intramuscular.	15 mg Sb ³⁺ /kg/dia (10 mg a 20 mg Sb ³⁺ /kg/dia) em dose única diária, durante 20 dias. Dose máxima diária: 1.215 mg Sb ³⁺ (três ampolas).
Antimoniato de meglumina (intralesional) ¹ (observar informações constantes no Quadro 4, pág. 74)	Subcutânea.	Uma a três aplicações de aproximadamente 5 ml por sessão. Intervalo entre as aplicações: 15 dias.
Isetionato de pentamidina (observar informações constantes no Quadro 7, pág. 84)	Endovenosa lenta ou intramuscular profunda.	4 mg/kg/dia em três doses, com intervalo de 72 horas (quando IM) ou de 48 horas (quando EV). Dose máxima diária: 300 mg.
Anfotericina B lipossomal (observar informações constantes no Quadro 6, pág. 81)	Endovenosa, seguir orientação de diluição (Quadro 6).	2 mg a 3 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 20 mg a 40 mg/kg.
Desoxicolato de anfotericina B (observar informações constantes no Quadro 5, pág. 78)	Endovenosa, seguir orientação de diluição (Quadro 5).	0,7 mg a 1 mg/kg/dia por dia ou em dias alternados. Dose total de 25 mg a 40 mg/kg. Dose máxima diária: 50 mg (uma ampola).

Fonte: SVS/MS

¹ O tratamento intralesional deve ser realizado exclusivamente por profissionais capacitados.

6.2.1.1 Outra opção para tratamento: antimoniato de meglumina intralesional

A recomendação para uso intralesional (via subcutânea) é restrita para a forma clínica da leishmaniose cutânea localizada (Figura 75) e leishmaniose recidiva cútis, de acordo com os critérios de indicação de tratamento local descritos nos quadros 9 e 10, págs. 90 e 91.

As atuais evidências não respaldam o uso generalizado dos tratamentos locais; por isso, devem ser realizados somente por profissionais capacitados.

TÉCNICA PARA TRATAMENTO INTRALESIONAL COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA:

Considerando os critérios citados anteriormente, o Ministério da Saúde utilizará como padrão o esquema a seguir, de acordo com a experiência da Fiocruz/RJ:

- 1) Realizar antissepsia na pele ao redor da lesão.
- 2) Ao iniciar a infiltração com antimoniato de meglumina, se o paciente referir dor, pode ser feita a aplicação de lidocaína 1% injetável.
- 3) Utilizar agulha relativamente comprida e calibrosa (por exemplo 30 x 0,8 mm) para facilitar a infiltração.
- 4) Utilizar seringa com conexão de rosca para agulha, porque a resistência encontrada para infiltrar a lesão pode ser grande, levando ao desencaixe abrupto da agulha com extravasamento do medicamento. Eventualmente, há necessidade de utilizar a força da palma da mão para pressionar o êmbolo.
- 5) Inserir a agulha na pele, em um ângulo de 45°, distante 0,5 cm a 1 cm da borda da lesão, e aprofundar no tecido subcutâneo, por baixo de cada quadrante, em direção ao centro da lesão, aspirando antes de iniciar aplicação para evitar injeção intravascular (Figura 76).
- 6) Injetar o volume necessário para infiltrar a base da lesão, elevando-a e deixando-a intumescida (geralmente injetar 5 ml do medicamento). É possível infiltrar lesões pequenas a partir de um ou dois pontos (Figura 77).
- 7) Durante a infiltração, pode ocorrer extravasamento em jato do medicamento pela superfície da lesão. Portanto, recomenda-se o uso de óculos, máscara, luvas e avental.

Lesões sobre proeminências ósseas, como a região pré-tibial, geralmente necessitam de um volume menor que o habitual. Lesões do mesmo tamanho, mas localizadas em regiões

como o abdome, necessitam de um volume maior. Na prática, pode-se injetar o volume necessário de antimoniato de meglumina até que a área infiltrada fique intumescida.

Espera-se observar resposta terapêutica favorável após uma a três aplicações. Caso a epitelização total não seja evidente por volta do 15º dia após a primeira aplicação, é indicada uma segunda aplicação. Se não ocorrer epitelização total das lesões por volta do 30º dia, é indicada uma terceira e última aplicação, após a qual o paciente será reavaliado a cada 15 dias, observando-se a progressão para a epitelização por até 120 dias. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento de crostas, descamação, infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total até o terceiro mês do término do tratamento, este poderá ser reiniciado com o mesmo esquema terapêutico.

Podem ser observados efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos leves ou eventualmente moderados, sem necessidade de interromper o tratamento.

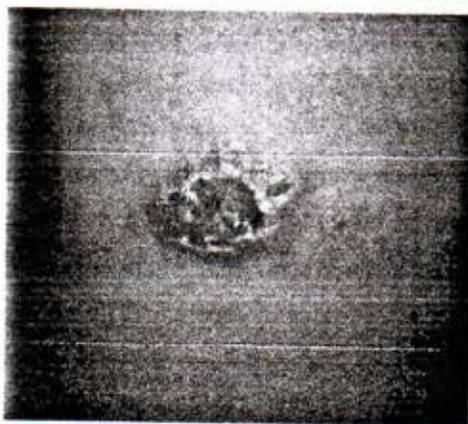


Figura 75 – LCL antes da realização do tratamento intralesional com antimoniato de meglumina



Figura 76 – LCL durante a realização do tratamento intralesional com antimoniato de meglumina

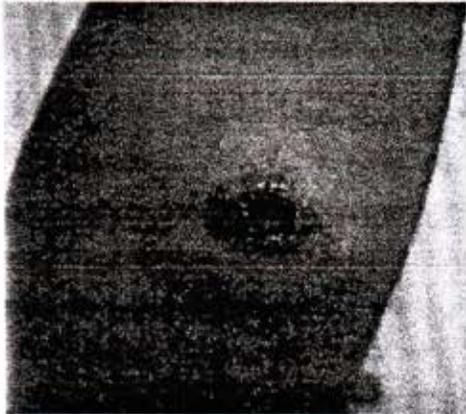


Figura 77 – LCL ao fim do tratamento intralesional com antimoníto de meglumina

6.2.2 Leishmaniose recidiva cútis (LRC)

Os pacientes que evoluírem para LRC de forma espontânea ou após o primeiro esquema de tratamento deverão ser tratados ou retratados, respectivamente, conforme preconizado para LCL. Após completar os dois esquemas preconizados para LCL, sem resultado favorável, o paciente deverá ser encaminhado para o centro de referência.

6.2.3 Leishmaniose cutânea disseminada (LD)

O tratamento da LD deve ser realizado preferencialmente em centro de referência. A resposta ao tratamento com os medicamentos disponíveis varia de acordo com a região de ocorrência. Como medicamentos de primeira escolha podem ser usados:

- Antimoniato de meglumina na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias.
- A anfotericina B lipossomal será indicada como primeira escolha para os pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais, gestantes e nos casos graves ou com grande número de lesões (acima de 20 lesões). O protocolo recomendado é 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg.

Quando houver comprometimento mucoso, devem-se seguir as recomendações para tratamento da LM. Não se recomenda a associação de antimoniato de meglumina com a pentoxifilina para o tratamento de pacientes de LD que tenham comprometimento mucoso, por falta de evidências de benefício nestes casos.

No caso da impossibilidade de encaminhar o paciente ao centro de referência, poderá ser realizado um primeiro tratamento com antimoniato de meglumina na dose

5.3 ARTIGO

Duque MCO, Quintão JJ, Gonçalves LF, Gomes C, Almeida HL, Silva E, Horta APA, Lyra MR, Pimentel MIF, Vasconcellos EFC, Marzochi MCA, Valete-Rosalino CM, Schubach AO.
Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a basic health care unit in Brazil

(em processo de submissão)

O artigo atende parcialmente aos Objetivos Específicos 2 e 3 desta dissertação

Title:

Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in Brazil

Short title:

Duque MCO et al. - Intralesional antimoniate in primary care

Authors:

Maria Cristina de Oliveira Duque^{[1],[2]}, José Jayme Quintão^[1], Luciene Fernandes Gonçalves^[1], Cléria Gomes^[1], Hugo Leonardo de Almeida^[1], Eunice Silva Silveira^[1], Adriene Paiva Araújo Horta^[1], Marcelo Rosandiski Lyra^[3], Maria Inês Fernandes Pimentel^[3], Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos^[3], Mauro Celio de Almeida Marzochi^{[3],[4]}, Cláudia Maria Valete-Rosalino^{[3],[5]} and Armando de Oliveira Schubach^{[3],[4],[6]}

Affiliations:

[1]. Secretaria Municipal de Saúde, Timóteo, Minas Gerais, Brasil. [2]. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. [3]. Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. [4]. Programa de Produtividade em Pesquisa, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasília, Distrito Federal, Brasil. [5]. Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. [6]. Programa Cientista do Nosso Estado, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Corresponding author: Maria Cristina de Oliveira Duque.

Address: Rua Coronel Geraldo Batista 21, Bairro Funcionários, 35180-420 Timóteo, Minas Gerais, Brasil.

e-mail: dermato2@gmail.com

Abstract:

Intralesional (IL) meglumine antimoniate (MA) is recommended for cutaneous leishmaniasis (CL) treatment. In primary care units the lack of resources causes difficulties in the monitoring of adverse events, handling of comorbidities and the use of second-line drugs. We report six CL patients treated with IL MA in primary care unit due to contraindication or adverse effects to systemic MA. MA was injected subcutaneously in the lesion and repeated every two weeks up to epithelialization. All lesions epithelialized. No adverse effects were observed, except moderate local eczema. IL MA treatment seemed to be a simple, efficient and safe therapy for CL.

Keywords: American cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, intralesional technique

INTRODUCTION

Intralesional injection of meglumine antimoniate (IL MA) is an accepted modality for the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) in the Old World. However, in the New World, IL MA treatment is usually rejected because of the possible risk of the development of mucosal leishmaniasis^{(1) (2)}. Despite that, based on successful reports of intralesional treatment in the Old World, IL MA treatment was introduced at the National Institute of Infectious Diseases (NIID), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), in Rio de Janeiro city, in the 1980s. Initially, it was employed in the treatment of patients who could not receive systemic treatment with MA. Its use was subsequently extended to a greater number of patients followed up to 10 years without the development of mucosal lesions^{(3) (4) (5)}.

Recently, we published a paper demonstrating the standard method of IL MA treatment for CL developed in Rio de Janeiro⁽⁶⁾. Briefly, MA is injected subcutaneously with a volume necessary to infiltrate the base of the lesion, leaving it raised and swollen (generally 5-20mL). There is no restriction for patients with more than one cutaneous lesion, of any size or location, however, anatomical peculiarities such as the presence of vessels, nerves and noble structures is considered. A favorable therapeutic response after 1-3 IL MA applications is expected. If total epithelialization of the lesions is not observed by approximately two weeks

after the first IL MA application, a second application is indicated. If total epithelialization is not observed by approximately one month, a third and last application is indicated. The patient is then reexamined every two weeks, and progression towards epithelialization is observed for as many as 120 days. In the months following epithelialization, the crusts, scales, infiltration, and erythema are expected to disappear successively to complete the cure. Treatment is restarted using the same protocol if continuous progression to complete healing does not occur^{(4) (6)}.

For decades, World Health Organization (WHO) has recommended the use of systemic pentavalent antimonials for the treatment of CL. However, in 2010, a committee of experts on leishmaniasis recognized that CL is not a life-threatening condition, severe complications are rare, and the evolution to the mucosal form is limited to a few cases. WHO has therefore recommended that treatment for CL should not induce life-threatening complications, and local and safer treatments are preferred⁽¹⁾. In 2013, the Pan American Health Organization (PAHO) also recommended IL MA treatment for CL⁽⁷⁾. PAHO recommendations emphasize the need to incorporate scientific data presented by each country into national control programs, and to consider variables such as patient access to health services⁽⁷⁾. Recently, the Brazilian Ministry of Health recommended the IL MA treatment for CL and adopted the IL MA treatment technique standardized at NIID, with minor adaptations to PAHO recommendations: single lesions up to 3 cm in greatest diameter at any location except head and periarticular regions^{(6) (7) (8)}.

In Brazil, meglumine antimoniate 1.5 g (Sanofi Aventis Farmacêutica Ltda, São Paulo, Brazil) is presented in ampoules of 5 mL containing 405 mg Sb⁵⁺, and distributed free of charge within the public health network. The effectiveness of systemic treatment with MA is usually around 70%⁽⁴⁾. Clinical, electrocardiographic, and laboratory adverse effects of varying intensities are common and require close monitoring during administration^{(1) (4)}. Occasionally, treatment should be discontinued due to electrocardiographic changes or renal, hepatic or pancreatic toxicity. When necessary, the second-choice drugs, amphotericin B and pentamidine, which are also parenteral and similarly toxic, are used⁽⁸⁾. However, patients with CL are normally treated at primary care units where the lack of resources causes difficulties in the handling of comorbidities, monitoring of adverse events, and the use of second-line drugs. In these field conditions, simpler and safer treatment schemes to CL, such as IL MA, are desirable. However, reports of treatments with IL MA in primary care units are lacking.

We report the success of treatment with IL MA in six patients with CL, in a primary care unit, due to contraindication or adverse effects to systemic treatment with MA.

CASE REPORT

Between December 2011 and October 2015, six patients (three men and three women), aged between 23 and 77 years, were treated with IL MA in a primary care unit in Timóteo municipality, Minas Gerais State, Brazil. Patients presented with one or two cutaneous lesions (time of disease progression one to four months), measuring between 0.5 and 3.5 cm. In two patients, lesions were located in the head (**Table 1**). In all lesions, the direct smear examination was positive for *Leishmania* amastigotes. All patients were tested with Montenegro skin test. Five of them presented a positive result, with a diameter equal or superior to 10 mm and one presented a negative result.

Two elderly patients had a contraindication to systemic treatment with MA. The other four patients were initially treated with systemic MA 10 mg Sb⁵⁺ / kg of body weight / day for 20 days by intravenous route. These patients did not had epithelialized lesions one to four months after systemic treatment, besides having co-morbidities that made it difficult the safe administration of systemic MA (**Table 1**).

The protocol adopted for treatment with IL MA was the same used in Rio de Janeiro⁽⁶⁾. Infiltration of IL MA was performed without anesthesia on five patients that reported mild to moderate pain. One patient required local anesthesia with 1% lidocaine. No laboratory adverse effects (complete blood count, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase, lipase, urea, creatinine, glucose and potassium levels) or electrocardiographic changes were observed. Moderate local eczema, which responded to topical corticotherapy, was observed in one patient. All six patients were followed up from two to six months until epithelialization of the lesions after one to four infiltrations with IL MA. All six patients were instructed to return to the primary care unit in case of worsening of the lesions thereafter, but none returned.

ETHICAL APPROVAL

This study was approved by the Research Ethics Committee of NIID (code CAAE 51187115.4.0000.5262) and it is in accordance with the Helsinki Declaration of 1964, as revised in 1975, 1983, 1989, 1996, and 2000.

DISCUSSION

We report six patients successfully treated with IL MA in a primary care unit. Ordinarily, all of these patients should have been treated in a secondary or tertiary care unit with second-

line drugs (Amphotericin B or Pentamidine), which are difficult to administer and monitor in primary care units. In addition, in the cities of the interior of Brazil, secondary or tertiary care units are usually located at long distances from patients' homes and often in other municipalities. We highlight that the characteristics of the cutaneous lesion (more than one lesion, diameter > 3 cm or head location) observed in five of these six patients did not prevent epithelialization. Successful treatment with IL MA in patients with similar characteristics has been reported long ago^{(3) (9) (10) (11)}.

Hyperlipasemia and / or hyperamylasemia were involved in the indication of treatment with IL MA in four out of the six reported patients. In a clinical trial, the pancreatic toxicity by systemic MA was more frequent with 20 mg Sb⁵⁺ / kg of body weight / day compared to 5 mg mg Sb⁵⁺ / kg of body weight / day⁽¹²⁾.

Local eczema that progressed from mild to moderate after two infiltrations with IL-MA was observed in a patient who had not received previous treatment with systemic AM. Local eczema with varying levels of severity in patients subjected or not to prior systemic treatment with MA has been described^{(9) (10)}.

In the present study, it was not possible to follow the patients up longer after the epithelialization of the lesions. However, in previous studies, IL-treated patients were followed up to ten years, with no recurrence or development of mucosal lesions^{(3) (10)}.

The series of cases here reported suggests that treatment of CL with IL MA is simple, efficient and safe, even if the lesions are larger than 3 cm, if the patient presents with more than one lesion, or if they are located in the head. Furthermore, this treatment protocol could be used in primary care units for the treatment of patients with contraindication or intolerance to systemic MA.

The here described series of cases have led to an ongoing study at this same primary care unit, with a larger number of patients, and one-year follow-up, including the evaluation of mucous membranes, thereby contributing to the establishment of IL MA as a suitable treatment for CL in the New World.

Acknowledgements

The authors thank Waléria Silva Guimarães, Eulália Maciel Machado, Grazielle Andrade Cardoso, and Rosângela Vasconcelos for their technical contributions.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financial Support

This study was partially supported by Fundação Oswaldo Cruz, by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, and by Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, Brazil.

REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Control of the Leishmaniasis. WHO Technical Report Series No.: 949. Geneva: World Health Organization; 2010. 186p
2. Blum J, Lockwood DN, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Int Health* 2012; 4:153-163.
3. Oliveira-Neto MP, Schubach AO, Mattos M, Gonçalves-Da-Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol* 1997; 36:463-468.
4. Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *In: Conceição-Silva F, Alves CA, editors. Leishmanioses do Continente Americano. 1st edition. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2014. p. 391-412.*
5. Vasconcellos EC, Pimentel MI, Schubach AO, Oliveira RV, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87:257-260.
6. Duque MC, Vasconcellos EF, Pimentel MI, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Marzochi MC, et al. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49:774-776.
7. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington: OPAS; 2013. 43p

8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar [recurso eletrônico]. Brasília: SVS/MS; 2017. 190p. Citado 2017 Apr 6. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/17_0093_M_e_C.pdf>.
9. Silva RE, Toledo Jr A, Senna MC, Rabello A, Cota G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:512-6.
10. Vasconcellos EC, Pimentel MI, Valette-Rosalino CM, Madeira MF, Schubach AO. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2014; 56:361-362.
11. Pimentel MI, Vasconcellos EC, Ribeiro CO, Lyra MR, Saheki MN, Salgueiro MM, et al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017 (in press).
12. Lyra MR, Passos SR, Pimentel MI, Bedoya-Pacheco SJ, Valette-Rosalino CM, Vasconcellos EC, et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2016; 58:68.

Gender / age (years)	Body weight (kg)	Major diameter of lesions (cm)	Location of lesions	Previous treatment with systemic MA	Reason for IL MA	Number of IL MA applications	Volume (mL) per IL MA application
M / 61	77	1.5/0.5	head/shoulder	yes	no adherence to treatment with systemic MA	2	10 / 10
M / 23	77	3.5/2	leg/head	yes	hyperamylasemia	1	5
M / 36	120	2	leg	yes	arterial hypertension + tachycardia	2	5 / 10
F / 60	60	3	lower back	no	hyperamylasemia + hyperlipasemia	2	5 / 10
F / 65	58	3.5	leg	yes	hyperlipasemia + diabetes + arterial hypertension + chronic bronchitis + myalgia	4	8/10/10/12
F / 77	74	1.5	leg	no	hyperamylasemia + first-degree atrioventricular block	2	5 / 5

Key: M = male; F = female; MA = meglumine antimoniate; IL = intralesional; Systemic MA = 10mg Sb⁵⁺/Kg body weight/day for 20 days by intravenous route.

Table 1. Demographic, clinical and treatment characteristics of six patients treated with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in the municipality of Timóteo, Minas Gerais state, Brazil (2011-2015)

5.4 ARTIGO EM PREPARAÇÃO

Duque MCO, Valete-Rosalino CM, Schubach AO, et al. Resultados do tratamento com antimoniato de meglumina intralesional numa série prospectiva de pacientes, na Unidade Básica de Saúde Primavera, Timóteo, MG.

(em preparação)

O artigo atende parcialmente aos Objetivos Específicos 2 e 3 desta dissertação

Resultados do tratamento com antimoniato de meglumina intralesional numa série prospectiva de pacientes, na Unidade Básica de Saúde Primavera, Timóteo, MG

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* que são transmitidos pela picada das fêmeas dos flebotomoníneos. *Leishmania (V) braziliensis* tem ampla distribuição no Brasil, sendo a principal responsável pela LTA e por ocasionar manifestações cutâneas e mucosas (MARZOCHI et al, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A leishmaniose cutânea (LC) representa a forma clínica mais frequente, manifestando-se por úlceras geralmente indolores e localizadas preferencialmente nas áreas expostas às picadas dos insetos. Observam-se lesões únicas ou múltiplas; com formato arredondado ou ovalado; medindo desde milímetros até alguns centímetros; com base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas com fundo avermelhado e granulações grosseiras. Nódulos, pápulas, lesões vegetantes com aspecto papilomatoso e lesões verrucosas são apresentações menos frequentes. Ao redor da lesão principal podem surgir indurações subcutâneas e pápulas satélites. Também pode haver linfangite nodular com ou sem linfadenopatia regional recoberta por pele íntegra ou eritematosa (MARZOCHI et al, 2010).

No Brasil, o antimoniato de meglumina (AM) 10-20 mgSb⁵⁺/kg por via intramuscular ou intravenosa, por 20 dias é o medicamento de primeira escolha para tratar a LC. Caso não haja evolução para a cura, o tratamento deve ser repetido na mesma dosagem, por 30 dias. O AM causa efeitos adversos frequentes e algumas vezes sérios, levando à interrupção do tratamento e eventualmente à morte sendo recomendada a monitorização frequente das funções hepática, renal, pancreática e cardíaca. Pacientes acima de 50 anos ou com doenças que contraindiquem o AM devem ser tratados com anfotericina B ou pentamidina, igualmente tóxicas, que requerem monitoramento e de difícil utilização no nível de atenção básica à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; OLIVEIRA et al, 2011; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Embora a LTA não seja uma doença letal, paradoxalmente, são notificados dezenas de óbitos anuais relacionados à LTA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). É possível que parte desses óbitos sejam decorrentes do tratamento.

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde, admitiu que a LC não é uma condição ameaçadora à vida, devendo-se buscar alternativas mais seguras para seu tratamento.

Entretanto, tratamentos locais, ainda que mais seguros, têm nível de evidência científica baixo para sua indicação.

O tratamento com antimoniato de meglumina intralesional (AM-IL) vem sendo empregado no INI/Fiocruz, no Rio de Janeiro, há décadas, com eficácia equivalente ao tratamento sistêmico, com menos efeitos adversos e sem que houvesse evolução para a forma mucosa da doença após acompanhamento dos pacientes por até dez anos (OLIVEIRA NETO et al, 1997c; VASCONCELLOS et al, 2012; VASCONCELLOS et al, 2014; DUQUE et al, 2016).

Nas Américas, a crença que tratamentos locais poderiam constituir um risco para o desenvolvimento da forma mucosa retardou a indicação do tratamento IL (BLUM et al, 2012). Em 2013 a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) indicou o AM-IL para tratamento da LC em pacientes com contraindicação ao AM sistêmico e que apresentem lesão única, com até 3 cm de diâmetro, não localizadas na cabeça ou regiões periarticulares. O tratamento deve ser realizado em Centros de Referência, com 1-5 infiltrações de 1-5mL de AM-IL a cada 3-7 dias, por via intradérmica. Segundo as recomendações do MS do Brasil, o tratamento com AM-IL deverá ser utilizado por toda a rede de saúde e administrado por via subcutânea, 1-3 infiltrações a cada 15 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

Embora a experiência desenvolvida e acumulada com o tratamento com AM-IL no Brasil tenha sido em centros de referência (OLIVEIRA NETO et al, 1997c; VASCONCELLOS et al, 2012; VASCONCELLOS et al, 2014; DUQUE et al, 2016; SILVA et al, 2016), os pacientes com LC costumam ser tratados em unidades básicas de saúde, onde a escassez de recursos acarreta dificuldades tanto no manejo de comorbidades, quanto na monitorização de efeitos adversos e utilização de medicamentos de segunda linha (DUQUE et al, em submissão). Portanto, a disponibilidade de esquemas terapêuticos mais simples e seguros é necessária. A inexistência de relatos de tratamento com AM-IL fora de centros de referência nos motivou a desenvolver este estudo com o objetivo de descrever a eficácia e segurança do tratamento com AM-IL em uma unidade básica de saúde.

MÉTODO

Foi realizado um estudo prospectivo, com 30 pacientes com LC atendidos na Unidade de Saúde Primavera na cidade de Timóteo, MG, de dezembro de 2015 a julho 2016 com uma a cinco lesões cutâneas, sem restrições quanto à sua localização ou tamanho. A ausência de lesões mucosas foi confirmada por exame fibroscópico das mucosas das vias aerodigestivas

superiores. O protocolo de tratamento foi padronizado com 3 infiltrações com AM-IL com 15 dias de intervalo, após utilização de anestesia local. A intensidade da dor foi avaliada pelo relato do paciente pela escala categórica de avaliação da dor e nos pacientes pediátricos, pela escala de faces de Wong-Baker (CARVALHO et al, 2006). Durante o tratamento, os pacientes foram monitorados quanto a eventos adversos clínicos. Os efeitos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos foram monitorados no 30º dia após a terceira infiltração de AM-IL. Caso as lesões não estivessem totalmente epitelizadas após três infiltrações com AM-IL, eram mantidas em observação a cada 15 dias até o dia 120, desde que houvesse uma contínua progressão para a epitelização total. Nos meses seguintes à epitelização, observava-se o desaparecimento sucessivo de crostas, descamação, infiltração e do eritema até que a lesão estivesse completamente cicatrizada. O tratamento foi reinstituído com 1-2 infiltrações de AM-IL nos casos em que não se observou a contínua progressão para a cura (DUQUE et al, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Todos os pacientes foram acompanhados por um ano, quando foram ressubmetidos a exame fibroscópico da mucosas das vias aerodigestivas superiores.

RESULTADOS

Tabela 1: Descrição dos 30 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina intralesional numa, na Unidade Básica de Saúde Primavera, Timóteo, MG entre dezembro de 2015 e julho de 2016.

Inclusão	30 pacientes incluídos entre dezembro 2015 e julho 2016
Sexo	12 mulheres e 18 homens
Idade	10 a 68 anos (mediana 39 anos)
Tempo de evolução	15 dias a 9 meses (mediana 2,5 meses)
Linfangite	presente em 10% dos pacientes
Nº de lesões por paciente	1 lesão - 70% 2 lesões - 10% 3 lesões - 13,5% 5 lesões - 6,5%
Localização das 49 lesões:	membros inferiores - 55% membros superiores - 25% tronco - 12% cabeça e pescoço - 8%
Exame direto (pesquisa de formas amastigotas no raspado da lesão corado pelo Giemsa)	positivo em 100%
Intradermorreação de Montenegro	Não realizada - 3,5% Não reator - 6,5% Positivo (6 a 18mm; mediana 10mm) - 90%
Volume de AM-IL infiltrado por aplicação	3 e 33 mL (mediana 10mL)
Nº de pacientes (%) que não se enquadravam nas recomendações para tratamento IL (OPAS, 2013; MS, 2017)	28 (93,5%)
Motivo do não enquadramento	lesão periarticular - 13 pacientes área da lesão > 900mm ² - 5 pacientes duas ou mais lesões - 9 pacientes localização na cabeça - 2 pacientes > 5mL por infiltração - 26 pacientes
Maior intensidade de dor relatada por paciente	ausente - 23,5% leve - 43,5% moderada - 26,5% intensa - 6,5%
Efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos	leves a moderados em 50% sem necessidade de interrupção de tratamento
Descrição dos efeitos adversos clínicos	dor local, edema, eritema, prurido, vesículas e cefaléia
Descrição dos efeitos adversos laboratoriais	aumento de TGO/TGP e neutropenia
Descrição dos efeitos adversos eletrocardiográficos	BIRD, HBAE, alargamento QTc
Boa resposta ao tratamento	3 infiltrações IL - 66,5% mais 1 ou 2 aplicações IL - 23,5% total 90%
Má resposta ao tratamento	10%

AM-IL = antimoniato de meglumina por via intralesional; IL = intralesional; OPAS = Organização Panamericana de Saúde; MS = Ministério da Saúde; mL = mililitro; TGO = transaminase oxaloacética; TGP =

transaminase pirúvica; BIRD = Bloqueio incompleto de ramo direito; HBAE = Hemibloqueio anterior esquerdo; QTc = intervalo QT do eletrocardiograma corrigido pela frequência cardíaca

No momento aguardando todos os pacientes completarem um ano de seguimento pós-tratamento para verificar a resposta terapêutica tardia (evolução para cicatrização total) e o eventual surgimento de lesões mucosas.

CONCLUSÃO

Acreditamos que o tratamento da leishmaniose cutânea com AM-IL seja uma técnica simples, eficaz e segura, podendo, inclusive, ser utilizada na rede de atenção básica à saúde e que o seu uso como primeira opção poderá diminuir a morbidade e letalidade relacionadas ao tratamento da LC.

REFERÊNCIAS

- Blum J, Lockwood DN, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Int Health*. 2012; 4:153-163.
- Carvalho DS, Kowacs PA. Avaliação da intensidade de dor. *Migrâneas Cefaléias* 2006; 9(4):164-8.
- Duque MCO, Vasconcellos EFC, Pimentel MIF, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Marzochi MCA, et al. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49:774-6.
- Duque MCO, Quintão JJ, Gonçalves LF, Gomes C, Almeida HL, Silva ES, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a basic health care unit in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* (submetido).
- Marzochi MCA, Schubach AO, Marzochi KBF. Leishmaniose Tegumentar Americana In: Cimerman B, editor. *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010, p. 39-64.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. [acesso em 09/05/2017].

Disponível em:
 <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>.

- Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SRL, Oliveira RVC, Marzochi MCA, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* 2011; 118:87-96.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves Da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol.* 1997c; 36(6):463-8.
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPS; 2013.
- Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: Conceição-Silva F, Alves CA, editores. *Leishmanioses do Continente Americano*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014, p.391-412.
- Silva RE, Toledo Jr A, Senna MC, Rabello A, Cota G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; 111:512-6
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, et al. Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87(2):257-60.
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Valette-Rosalino CM, Madeira MF, Schubach AO. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2014; 56:361-2.
- World Health Organization. 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. Geneva: World Health Organization; 2010.

Durante a execução do projeto, foram identificados os registros dos pacientes com LC tratados no período imediatamente anterior com AM sistêmico, pela mesma médica responsável pelo estudo com AM-IL. A utilização desses dados permitiria a comparação da eficácia do AM-IL nesse grupo tratado prospectivamente com a série histórica de pacientes que utilizaram o tratamento padrão com AM 10-20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias, intravenosa ou intramuscular.

Como a utilização destes dados não estava prevista no projeto original, foi solicitada ao CEP/INI/Fiocruz autorização para a inclusão, no referido projeto, de pesquisa retrospectiva com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros, amostras ou diagnósticos de pacientes atendidos na Unidade de Saúde Primavera, SMS/Timóteo, MG no período de julho 2006 a outubro 2015, anterior ao estudo prospectivo em andamento, no qual os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Caso o CEP/INI/Fiocruz nos autorize, pretendemos que o tema deste artigo se torne um estudo de intervenção comparativo entre os dois grupos.

Comparação da eficácia do tratamento com antimoniato de meglumina intralesional numa série prospectiva de pacientes com a série histórica tratada com antimoniato de meglumina por via sistêmica, no período imediatamente anterior, na Unidade Básica de Saúde Primavera, Timóteo, MG

Tabela 2: Comparação entre o grupo de 30 pacientes tratados prospectivamente antimoniato de meglumina intralesional de dezembro 2015 a julho 2016 e a série histórica de 76 pacientes tratados com antimoniato de meglumina por via sistêmica de julho 2006 a outubro 2015, na Unidade Básica de Saúde Primavera, Timóteo, MG

	AM Sistêmico (N=76)	AM-IL (N=30)
período do estudo	julho 2006 a outubro 2015	dezembro 2015 a julho 2016
% homens / mulheres	59,2 / 40,8	60 / 40
idade anos	1 - 75 (mediana 32)	10 - 68 (mediana 39)
peso kg	14 - 120 (mediana 65,5)	26,7 - 100 (mediana 72,5)
tempo de evolução meses	0,5 - 40 (mediana 2)	0,5 - 9 (mediana 2,5)
nº lesões	1 - 5 (mediana 1)	1 - 5 (mediana 1)
% membros inferiores	39	54
% exame direto amastigotas	60,5	100
% boa resposta 1º tto	82,1	66,6
% boa resposta 2º tto	89,5	90
Dose Acumulada mg Sb 1º tto	3.240 - 24.300 (mediana 16.200)	1.053 - 7.209 (mediana 2.430)
Dose Acumulada mg Sb 1º+2º tto	16.200 - 46.575 (mediana 32.400)	2.592 - 12.069 (mediana 3.402)
Nº doses aplicadas 1º tto	20 -30	3
Nº doses aplicadas 1º+2º tto	40 - 50	4 - 5

AM = antimoniato de meglumina; AM-IL = antimoniato de meglumina intralesional; tto = tratamento

5.5 ARTIGO [EDITORIAL]

Schubach AO, Duque MCO. O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional.

Rev Med Saude Brasilia 2016; 5(3):183-5

<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/viewFile/7821/4891>

Este artigo atende parcialmente aos Objetivos Específicos 1, 2 e 3 desta dissertação

O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional

Armando de Oliveira Schubach

Médico infectologista, Mestre em Medicina Tropical, Doutor em Biologia Parasitária, Pesquisador do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)

Maria Cristina de Oliveira Duque

Médica dermatologista da Secretaria Municipal de Saúde de Timóteo e Mestranda do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica, INI/Fiocruz

Desde a introdução do tártaro emético no tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) por Gaspar Vianna, em 1914, os antimoniais continuam sendo largamente utilizados para o tratamento de todas as formas de leishmaniose ao redor do mundo. Entretanto, ao longo de mais de um século de utilização, pouca coisa mudou desde os anos 1940, quando os antimoniais trivalentes, pouco tolerados pelos pacientes, foram substituídos pelos antimoniais pentavalentes. Estes, embora mais bem tolerados, são administrados por via intramuscular ou intravenosa e apresentam um grau de toxicidade importante. No Brasil, o Ministério da Saúde disponibiliza o antimoniato de meglumina para a rede de saúde. A eficácia do tratamento sistêmico convencional costuma ser em torno de 70% e os efeitos adversos clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais, de

intensidades variadas, são frequentes e demandam estreita monitorização durante sua administração. Não raramente o tratamento precisa ser interrompido, temporária ou definitivamente, devido a alterações eletrocardiográficas ou nas funções renal, hepática ou pancreática. Quando necessários, são utilizados os medicamentos de segunda escolha, anfotericina B e pentamidina, igualmente tóxicos e de uso parenteral. Embora a LTA não seja uma doença letal, eventualmente, tais alterações podem levar ao óbito. Todos os anos são notificados, no Brasil, cerca de 20 mil casos de LTA com mais de uma centena de óbitos.

Diferentemente da leishmaniose cutânea do Velho Mundo, pacientes com a forma cutânea da LTA podem evoluir com o surgimento de lesões mucosas nas vias aerodigestivas superiores. Esse comprometimento pode ter início

concomitante com as lesões cutâneas ou surgir até muitos anos após a cicatrização da pele. Acredita-se que tratamentos locais ou tratamentos por via sistêmica incompletos ou com doses inferiores às recomendadas constituam risco para o desenvolvimento da forma mucosa.

Nos anos 1980, com base em relatos de sucesso com o tratamento intralesional no Oriente Médio, onde não há a forma mucosa, este tipo de tratamento foi introduzido no INI/Fiocruz, Rio de Janeiro. Inicialmente, para tratar pacientes impossibilitados de receber o tratamento convencional e, posteriormente, o seu uso foi ampliado para um maior número de pacientes acompanhados por longo tempo^{1,2}.

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS)³ reconheceu que a LTA não é uma doença letal e que o risco de evolução para a forma mucosa é baixo. Portanto, tratamentos locais, menos tóxicos, deveriam ser indicados como primeira opção. Em 2013, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS)⁴ também passou a recomendar o tratamento intralesional, embora considerando que o nível de evidências científicas ainda seja baixo. A partir de 2014, o Ministério da Saúde⁵, resolveu introduzir este tratamento no Brasil e convocou um grupo de especialistas para discutir a questão. Ao final, a técnica que constará no próximo Manual de LTA e passará a ser adotada por todo o nosso Sistema de Saúde será a mesma desenvolvida no INI⁶,

com pequenas adaptações às recomendações da OPAS.

Até recentemente, toda nossa experiência havia sido desenvolvida na Fiocruz, Rio de Janeiro, em condições de trabalho bem diferentes da realidade encontrada nas unidades básicas de saúde brasileiras, onde o tratamento da LTA costuma ser realizado. Com a intenção de produzir novas evidências científicas, o tratamento com antimoniato de meglumina intralesional foi aplicado, pela primeira vez, em uma série de pacientes com leishmaniose cutânea atendidos em um posto de saúde, localizado no município mineiro de Timóteo. Os resultados iniciais foram animadores, pois a eficácia foi superior aos 70% esperados, sem que nenhum paciente precisasse interromper o tratamento devido a efeitos adversos. Os pacientes encontram-se em acompanhamento por um ano para nos certificarmos da cura antes da publicação dos resultados.

No momento, com o apoio do Ministério da Saúde, encontra-se em planejamento um ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico, envolvendo diferentes estados brasileiros, para comparar o tratamento com antimoniato de meglumina sistêmico com o tratamento intralesional.

O tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina por via intralesional é uma técnica simples, eficaz e segura, podendo, inclusive, ser utilizada na

rede de atenção básica à saúde. Acreditamos que o seu uso como primeira opção poderá diminuir a morbidade e letalidade relacionadas ao tratamento da forma cutânea da LTA.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol* 1997; 36:463-468.
2. Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Moreira JS, Madeira MF, Baptista C, Valette-Rosalino CM. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87:257-260
3. World Health Organization (WHO). Control of the Leishmaniasis. WHO Technical Report Series No.: 949. Geneva: World Health Organization; 2010. 186p.
4. Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington: OPAS; 2013. 43p
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília: SVS/MS; 2016. 189p.
6. Duque MCO, Vasconcellos EFC, Pimentel MIF, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Marzochi MCA, Valette-Rosalino CM, Schubach AO. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49 (in press)

5.6 PARTICIPAÇÃO COMO INSTRUTORA NO CURSO DE CAPACITAÇÃO DE PROFISSIONAIS MÉDICOS EM DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR DA SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Realizada no auditório do INI/Fiocruz, Rio de Janeiro, 8-10 de novembro de 2016.

A participação como instrutora no curso atende ao Objetivo Específico 4 desta dissertação

DECLARAÇÃO

Declaro que **MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA DUQUE** instruiu no “**Curso de Capacitação para Profissionais Médicos em Diagnóstico e Tratamento da Leishmaniose Tegumentar**”, realizado durante os dias 08, 09 e 10 de novembro de 2016, na cidade do Rio de Janeiro/RJ, com carga horária de 30 horas, promovido pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde em parceria com o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz).

Brasília-DF, 10 de novembro de 2016.



SÉRGIO DE ANDRADE NISHIOKA

Coordenador Geral de Doenças de Transmissíveis
(CGDT/DEVIT/SVS/MS)


Secretaria de
Vigilância em Saúde



6. CONCLUSÕES

1) A técnica de tratamento da LC com AM-IL utilizada no INI/Fiocruz foi padronizada e publicada

2) O tratamento da LC com AM-IL se revelou uma técnica simples, eficaz e segura, podendo ser utilizada em unidades básicas de saúde

3) Foi realizada uma capacitação nacional de médicos da rede de saúde, promovida pela SVS/MS, para implantação do tratamento IL no Brasil

7. DESDOBRAMENTOS E REPERCUSSÕES

7.1 PALESTRANTE EM MESA REDONDA

Schubach AO, Duque MCO. Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG.

Mesa Redonda: Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana

52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Maceió, 21 a 24 de agosto de 2016

<http://www.sbmt.org.br/medtrop2016/>

MEDTROP

52º CONGRESSO DA SOCIEDADE
BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL

21 A 24 DE AGOSTO DE 2016 | CENTRO DE CONVENÇÕES | MACEIÓ



Promoção/Realização



SBMT

SOCIEDADE BRASILEIRA
DE MEDICINA TROPICAL

Certificado

Certificamos que **MARIA CRISTINA DE OLIVEIRA DUQUE** foi palestrante na mesa redonda "Tratamento da Leishmaniose tegumentar americana (LTA)" com o tema "Eficácia e segurança do tratamento da LTA com Antimoniato de Meglumina Intralesional" durante o **52º CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL**, realizado no período de 21 a 24 de agosto, no Centro Cultural e de Exposição Ruth Cardoso em Maceió/AL.

Maceió, 24 de agosto de 2016.

Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda
Presidente da Sociedade
Brasileira de Medicina Tropical

Fernando de Araújo Pedrosa
Presidente do 52º MedTrop

7.2 PALESTRA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE TIMÓTEO, MINAS GERAIS

Realizada na Sala de Reuniões do Posto de Saúde Primavera,
Timóteo, 25 de novembro de 2016



PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

Declaração

Declaro que Armando de Oliveira Schubach participou da palestra "Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Antimoniato de Meglumina Intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG" proferida por sua orientanda Maria Cristina de Oliveira Duque, no dia 25 de novembro de 2016, promovida pela Secretaria de Saúde de Timóteo, MG.

Timóteo, 25 de novembro de 2016



Rejane Balmant Letro

Secretária de Saúde de Timóteo

7.3 REPERCUSSÃO NA MÍDIA

7.3.1 INI/Fiocruz

INI/Fiocruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

Fuchs A, Portugal J. Ministério da Saúde adota técnica para tratamento da leishmaniose tegumentar desenvolvida no INI/Fiocruz [acesso em 17/03/2017]. Disponível em

<http://www.ini.fiocruz.br/pt-br/ministério-da-saúde-adota-técnica-para-o-tratamento-da-leishmaniose-tegumentar-desenvolvida-no-ini>

Ministério da Saúde adota técnica para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar desenvolvida no INI

Antonio Fuchs e Juana Portugal

A Leishmaniose Tegumentar é uma doença provocada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, da família *Trypanosomatidae*, que se caracteriza por apresentar feridas indolores na pele ou mucosas do indivíduo afetado. O tratamento preconizado consiste na aplicação, em grandes quantidades, de medicamentos contendo antimônio pentavalente por via intramuscular ou intravenosa. Há mais de 30 anos, o INI vem desenvolvendo o “tratamento intralesional”, uma metodologia inovadora que agora está sendo adotado pelo Ministério da Saúde: a injeção, em menores doses, da mesma medicação (antimoniato de meglumina conhecido como glucantime), de forma subcutânea diretamente nas feridas. O novo tratamento resulta em maior segurança para a saúde do paciente, pois o antimônio pentavalente pode ter efeitos tóxicos acumulativos, e apresenta praticamente a mesma eficácia utilizando um número menor de doses do medicamento. O trabalho, iniciado nos anos 80 pelo dermatologista do Instituto, Manoel Paes de Oliveira Neto, vem sendo conduzido pela equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish), sob a coordenação do pesquisador Armando Schubach.

Ao longo desse período, além do trabalho original, publicado pelo Dr. Manoel Paes nos anos 1990, Schubach lembra que outros trabalhos sobre o tratamento intralesional da Leishmaniose foram apresentados e publicados. Por exemplo, a tese de doutorado de Érica Vasconcellos, no Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do INI [conceito 6 na Capes]. No momento, encontra-se em andamento a dissertação de mestrado de Maria Cristina Duque, no Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do INI. Esta dissertação, realizada no município de Timóteo, Minas Gerais, é pioneira no emprego do tratamento intralesional numa unidade básica de saúde. Entretanto, para comprovação científica da eficácia e segurança do novo método, em nível nacional, falta ainda realizar um ensaio clínico controlado, randomizado e multicêntrico. A preparação deste estudo está sendo articulada e coordenada pelo pesquisador do LaPClinVigiLeish,

Marcelo Lyra, com apoio do Grupo Técnico das Leishmanioses, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (GT-Leishmanioses/UVTV/CGDT/DEVIT/SVS/MS).

Nos trabalhos já realizados a eficácia do tratamento intralesional tem se revelado superior a 80%. “Isso não é pouco, uma vez que a literatura brasileira ressalta que a média nacional para o tratamento convencional fica em torno de 70%. O grande diferencial aparece mesmo em relação aos efeitos adversos. Enquanto que na alta dosagem o paciente sente sintomas mais agressivos, chegando a interromper o tratamento, no tratamento intralesional isso fica reduzido”, explicou Schubach. Devido a esse diferencial, a Organização Pan-americana de Saúde (Opas) passou a indicar o tratamento intralesional, embora restrito a centros de referência, por considerar que o nível de evidência científica para sua indicação em diferentes países ainda seja baixo. “O ideal é experimentarmos o tratamento intralesional em um número maior de pacientes pelo País. Vamos ver se a médio ou longo prazo se produzam evidências científicas que levem a novas mudanças. Como a Leishmaniose é uma doença que não mata, eu preferiria, como paciente, um remédio que não me gerasse tantos efeitos colaterais, mesmo que eficácia fosse menor”, ressaltou.

Ministério da Saúde adota tratamento intralesional

Após a Organização Mundial de Saúde (OMS) ter reconhecido o tratamento intralesional em 2010, a OPAS passou a aceitá-lo em seu Manual sobre Leishmanioses publicado em 2013, mas com algumas restrições. Como o tratamento leva em consideração as experiências locais, as especificidades também devem ser respeitadas e valorizadas quando forem feitos os guias de cada país para esse tipo de tratamento. A partir de 2014, o Ministério da Saúde resolveu adotar o tratamento intralesional e convocou um grupo de especialistas do Brasil para discutir a questão.

O único grupo brasileiro que tinha experiência e pioneirismo nesse tipo de tratamento era o do INI. Ao longo desses dois anos participamos de muitas discussões, fomos repassando nossa experiência com o tratamento e ajudando na redação final do Manual. A técnica que passará a ser adotada por todo o nosso Sistema de Saúde será a mesma desenvolvida no INI com pequenas adaptações às recomendações da Opas. O novo *Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana* deverá ser publicado, no mais tardar, até janeiro de 2017.

“Para que chegar ao texto final sobre o tratamento intralesional no Manual do Ministério, contamos muito com o trabalho da nossa mestranda Maria Cristina Duque. Até então, toda nossa experiência era proveniente dos trabalhos desenvolvidos no nosso Centro de Referência [INI], que conta com toda uma estrutura da Fiocruz em diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente. Mas isso não é a realidade brasileira. Temos que pensar nacionalmente e Cristina utilizou essa metodologia pela primeira vez, em um posto de saúde em Minas Gerais”, salientou o pesquisador. O texto final do Manual do Ministério da Saúde trará descrita a técnica aplicada no INI, semelhante à utilizada por Cristina e será publicada também no exemplar de dezembro de 2016 da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Diferente da experiência acumulada no INI e baseada nas recomendações da Opas, o Manual do MS recomenda que a aplicação intralesional não deva ser feita em áreas de articulação ou na cabeça, em lesões maiores de três centímetros e não injetar mais de 5mL do medicamento na ferida. “Até hoje, nós não constatamos nenhum problema que justifique essas restrições. O tratamento sistêmico hoje permite ao médico fazer a injeção de 15mL na veia ou no músculo todo dia, durante 20 dias, totalizando 60 ampolas do medicamento para qualquer pessoa com peso acima de 60 kg. No caso de insucesso, o mesmo tratamento poderá ser repetido. No tratamento intralesional, realizamos de uma a três aplicações, que costumam variar de uma a quatro ampolas do medicamento, com intervalos de 15 dias, totalizando normalmente menos de 12 ampolas. No caso de insucesso, o mesmo tratamento poderá ser repetido. Mesmo que no tratamento intralesional o volume de uma aplicação possa ser superior a 15mL, por que não podemos fazer isso por via subcutânea a cada 15 dias, se a toxicidade ao antimônio é acumulativa e a dose total é bem inferior?”, argumentou Armando.

Como o Ministério da Saúde vai adotar essa nova prática em todo o país, foi solicitado à equipe do LaPClinVigiLeish que participasse de uma capacitação para médicos de todas as regiões brasileiras na qual a técnica fosse apresentada. Em novembro, essa capacitação foi realizada no auditório do INI e contou com a presença de 19 médicos indicados pelo próprio MS. Esses profissionais serão os replicadores do conhecimento, através de treinamentos locais para que as unidades de saúde do País passem a adotar a técnica da injeção intralesional no tratamento da leishmaniose cutânea. “Quem já teve experiência com essa técnica não consegue enxergar porque tem que se fazer de outra maneira. Na verdade, temos que comprovar que é o contrário, que essa é a melhor. Quem usa fica tão mais tranquilo e vê

que ela cura tão bem quanto a tradicional que não admite a possibilidade de expor o paciente ao risco do tratamento convencional”, afirmou o médico do INI.

Eficácia e segurança do novo tratamento são avaliados em uma unidade básica de saúde

O trabalho de Maria Cristina Duque está sendo realizado em um município mineiro com 89 mil habitantes e com as condições de diagnóstico disponíveis na rede básica de saúde. “Lá eu só disponho do exame direto e do teste de Montenegro para fazer o diagnóstico. Não é como no INI que faz a cultura, exame PCR e possui vários recursos para esclarecer o diagnóstico em casos duvidosos da doença. Mas essa é a realidade do Brasil, então, é importante mostrar que é possível fazer esse tipo de tratamento em qualquer unidade de saúde. Se existir alguma dúvida no diagnóstico e for necessário realizar um tratamento de prova (quando espera-se que a boa resposta ao tratamento confirme o diagnóstico), que se utilize um tratamento menos tóxico, como é o caso do tratamento intralesional da leishmaniose cutânea”, explicou a médica.

O projeto de mestrado *Eficácia e Segurança do Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Antimoniato de Meglumina Intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG (2015-2017)* teve início em dezembro de 2015. Até julho de 2016, foram incluídos 31 pacientes já avaliados quanto à resposta terapêutica inicial e à ocorrência de reações adversas ao tratamento. Os pacientes continuarão em observação por mais um ano para que se verifique a cura total das lesões cutâneas e se comprove que não houve algum acometimento na mucosa, uma das consequências da doença.

“Nos meus 31 pacientes, 29 estavam dentro das contraindicações da Opas, então só poderia ter tratado dois deles, o que não foi o caso. Eu obtive mais de 80% de boa resposta no tratamento, os efeitos adversos encontrados foram leves ou moderados e ninguém teve que interromper a medicação. A terapia que adotei, seguindo orientações do INI, foi uma injeção do remédio, a cada 15 dias. O volume injetado dependia do tamanho da lesão do paciente. No meu trabalho, eu estipulei 3 aplicações do medicamento em todos os pacientes. No INI, quando a lesão começa a cicatrizar, eles param, mesmo que seja após uma única aplicação. Com as três aplicações, obtive 64% de boa resposta. Entretanto, cheguei a cinco injeções em poucos pacientes e, desta forma, alcancei o índice de 84% de cura”, apontou.

Nova técnica reduz custos para o Sistema

Além de ser mais segura para os pacientes, a metodologia do INI torna o tratamento mais econômico do que o preconizado atualmente e isso certamente representará redução de gastos para o sistema de saúde brasileiro. No tratamento convencional é ministrada uma ampola com 5mL do medicamento para cada 20 kg no peso do paciente, com limite máximo de três ampolas diárias. Ou seja, acima de 60 kg, a pessoa toma três ampolas de antimoniato de meglumina por um período de 20 dias, totalizando 60 ampolas. “Nós fazemos, em média, três aplicações intralesionais e, em cada aplicação, dificilmente ultrapassamos quatro ampolas. É exatamente o mesmo medicamento, só mudando a quantidade e a via de aplicação”, informou Armando.

Outro ponto destacado pelo médico diz respeito à monitorização de efeitos adversos. São indicados, em média, quatro exames no paciente durante o tratamento convencional. Um antes de começar, dois durante, e um no final. Quando o paciente sofre um efeito adverso no tratamento convencional tem que parar a medicação, fazer novas consultas e exames para monitoramento até a normalização da sua saúde. Os efeitos adversos são muito comuns na alta dosagem, podendo apresentar-se em mais de 70% dos casos. “No caso do tratamento intralesional, os efeitos adversos são muito poucos, de leves a moderados, permitindo um monitoramento um pouco mais brando do paciente, com segurança. Consideração a menor quantidade de medicação e, possivelmente, de exames, o tratamento intralesional será uma economia para o nosso já combalido sistema de saúde”.

Os números da Leishmaniose tegumentar no INI e Brasil

Desde 2005 a Leishmaniose tegumentar está apresentando uma retração no número de casos em todo o país. Especificamente no INI, entre 2004 e 2006, a unidade atendia mais de 100 pacientes ao ano dos cerca de 300 casos notificados em todo o Estado do Rio de Janeiro. Atualmente, atende em torno de 20 pacientes de um total inferior a 50 casos anuais notificados no Estado. “Houve uma queda grande e isso está se mantendo no Brasil inteiro. Nos últimos 10 anos, o número de casos estava em torno de 30 mil casos anuais desde os anos 1990 e baixou para menos de 20 mil a partir de 2015, segundo informações do Ministério da Saúde. Entretanto, temos que lembrar que nas décadas de 40 a 60, a doença era considerada praticamente extinta no país, mas na década de 70 ressurgiu. Não podemos precisar como será o futuro”, ponderou Schubach.

Maria Cristina Duque revela que na região onde vem realizando seu estudo, os números não diminuíram. “Essa queda no Brasil não se

refletiu onde trabalho, tanto que de dezembro/15 a julho/16 eu incluí 31 pacientes, mais do que o INI no ano inteiro”, afirmou.

“Durante a capacitação do MS, isso também foi relatado por médicos que atuam em outras regiões como o estado do Piauí, onde há um aumento da doença também. Ou seja, de alguma maneira a Leishmaniose está caindo em números gerais pelo Brasil, mas aumentando em determinadas regiões e se expandindo geograficamente. Alguma coisa relacionada ao equilíbrio natural da doença está acontecendo, mas que ainda não podemos precisar o que é. A certeza é que não ocorreu por nenhuma ação específica da Saúde Pública”, informou Armando.

A história por trás da inovação

A medicação usada hoje em dia no Brasil é o antimoníato de meglumina, cujo composto principal é o antimônio, um metal pesado, na sua espécie pentavalente. Os antimoniais foram introduzidos no tratamento da leishmaniose tegumentar, em 1914, por Gaspar Vianna, médico que dá nome ao pavilhão hospitalar do INI. Na época, ele utilizou o tártaro emético, um composto a base de antimônio trivalente, bem mais tóxico que o antimoníato de meglumina utilizado atualmente. Devido a essa característica, alternativas foram sendo buscadas ao longo de décadas de trabalho com a doença e os antimoniais trivalentes foram substituídos pelos compostos pentavalentes a partir da década 40.

A Leishmaniose tegumentar é uma doença negligenciada e não conta com um protocolo específico para tratamento universalmente aceito, como ocorre no HIV/Aids, por exemplo. Até hoje, explica Armando, não existe um consenso sobre os critérios de cura nem se sabe muita coisa a respeito dos antimoniais, como sua curva de farmacocinética ou qual a melhor dose e tempo de administração. Não há interesse da indústria em fazer ensaios clínicos e aperfeiçoar a medicação. “Na prática há muita experiência acumulada, mas em uma base científica frágil porque são experiências individuais e em diferentes lugares do mundo”, afirmou.

Essa metodologia de injeção intralesional do INI é resultado de um trabalho que começou na década de 80, com o Dr. Manoel Paes, a partir de relatos desse tratamento no Oriente Médio, onde não existe a forma mucosa. O médico acompanhou alguns pacientes em um surto que havia ocorrido em Mesquita, perto de Nova Iguaçu, no Rio de Janeiro. Entre os casos estudados estavam um senhor idoso que não saía de seu sítio, uma paciente psiquiátrica, uma mãe com muitos

filhos e ele percebeu que não conseguiria tratar a todos da forma recomendada. O Dr. Manoel Paes foi até essa região endêmica e passou a ministrar a infiltração intralesional nas feridas. Mais de cinco anos depois, quando o então mestrando Armando Schubach começou a trabalhar com ele no INI, retornou à região e viu que todos os pacientes estavam curados, dando início a esta prática no Instituto.

“Depois que constatamos que funcionava, começamos a utilizar a técnica como tratamento de rotina, mas só publicamos os resultados em 1997, já com mais de 10 anos de seguimento dos primeiros pacientes tratados, para nos assegurar que nenhum deles havia desenvolvido a forma mucosa. Na época fomos muito criticados porque a comunidade científica não acreditava que era verdade, até que, em 2010, a OMS passou a ter o mesmo discurso que a gente. Admitiu que os tratamentos locais, menos tóxicos, deveriam ser priorizados, pois a Leishmaniose é uma doença que não é letal, sua forma mucosa não aparece em todo mundo, a frequência é pequena e quando aparece é tratável”, salientou Armando.

“O remédio é muito tóxico e o tratamento necessita ser monitorado cuidadosamente. Todo ano, no Brasil, ao analisarmos a notificação de óbitos por Leishmaniose, percebemos que mais de uma centena de pessoas perdem a vida por uma doença que não mata. Ou seja, provavelmente o tipo de tratamento está envolvido. Por isso resolvemos priorizar um tratamento menos tóxico e menos agressivo, sempre resguardando a segurança do paciente e após mais de 30 anos de estudo, percebemos que estamos no caminho certo”, concluiu.

Source URL: <http://www.ini.fiocruz.br/pt-br/minist%C3%A9rio-da-sa%C3%BAde-adota-t%C3%A9cnica-para-o-tratamento-da-leishmaniose-tegumentar-desenvolvida-no-ini>

7.3.2 Agência Fiocruz de Notícias

Agência Fiocruz de Notícias - Fundação Oswaldo Cruz. Fuchs A, Portugal J. Saúde adota técnica da Fiocruz no tratamento de leishmaniose [acesso em 17/03/2017]. Disponível em <https://agencia.fiocruz.br/saude-adota-tecnica-da-fiocruz-no-tratamento-de-leishmaniose>

Publicado na *Agência Fiocruz de Notícias* (<https://agencia.fiocruz.br>)

Saúde adota técnica da Fiocruz no tratamento de leishmaniose

Antonio Fuchs e Juana Portugal (INI/Fiocruz)

A leishmaniose tegumentar é uma doença provocada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, da família *Trypanosomatidae*, que se caracteriza por apresentar feridas indolores na pele ou mucosas do indivíduo afetado. O tratamento preconizado consiste na aplicação, em grandes quantidades, de medicamentos contendo antimônio pentavalente por via intramuscular ou intravenosa. Há mais de 30 anos, o Instituto Nacional de Infectologia (INI/Fiocruz) vem desenvolvendo o “tratamento intralesional”, uma metodologia inovadora que agora está sendo adotado pelo Ministério da Saúde: a injeção, em menores doses, da mesma medicação (antimoniato de meglumina conhecido como glucantime), de forma subcutânea diretamente nas feridas. O novo tratamento resulta em maior segurança para a saúde do paciente, pois o antimônio pentavalente pode ter efeitos tóxicos acumulativos, e apresenta praticamente a mesma eficácia utilizando um número menor de doses do medicamento. O trabalho, iniciado nos anos 80 pelo dermatologista do Instituto, Manoel Paes de Oliveira Neto, vem sendo conduzido pela equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish), sob a coordenação do pesquisador Armando Schubach.

Ao longo desse período, além do trabalho original, publicado por Manoel Paes nos anos 1990, Schubach lembra que outros trabalhos sobre o tratamento intralesional da leishmaniose foram apresentados e publicados. Por exemplo, a tese de doutorado de Érica Vasconcellos, no Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do INI/Fiocruz [conceito 6 na Capes]. No momento, encontra-se em andamento a dissertação de mestrado de Maria Cristina Duque, no mestrado profissional em Pesquisa Clínica do INI. Esta dissertação, realizada no município de Timóteo, Minas Gerais, é pioneira no emprego do tratamento intralesional numa unidade básica de saúde. Entretanto, para comprovação científica da eficácia e segurança do novo método, em nível nacional, falta ainda realizar um ensaio clínico controlado, randomizado e multicêntrico. A preparação deste estudo está sendo

articulada e coordenada pelo pesquisador do LaPClinVigiLeish, Marcelo Lyra, com apoio do Grupo Técnico das Leishmanioses, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (GT-Leishmanioses/UVTV/CGDT/DEVIT/SVS/MS).

Nos trabalhos já realizados a eficácia do tratamento intralesional tem se revelado superior a 80%. “Isso não é pouco, uma vez que a literatura brasileira ressalta que a média nacional para o tratamento convencional fica em torno de 70%. O grande diferencial aparece mesmo em relação aos efeitos adversos. Enquanto que na alta dosagem o paciente sente sintomas mais agressivos, chegando a interromper o tratamento, no tratamento intralesional isso fica reduzido”, explicou Schubach. Devido a esse diferencial, a Organização Pan-americana de Saúde (Opas) passou a indicar o tratamento intralesional, embora restrito a centros de referência, por considerar que o nível de evidência científica para sua indicação em diferentes países ainda seja baixo. “O ideal é experimentarmos o tratamento intralesional em um número maior de pacientes pelo País. Vamos ver se a médio ou longo prazo se produzam evidências científicas que levem a novas mudanças. Como a Leishmaniose é uma doença que não mata, eu preferiria, como paciente, um remédio que não me gerasse tantos efeitos colaterais, mesmo que eficácia fosse menor”, ressaltou.

Ministério da Saúde adota tratamento intralesional

Após a Organização Mundial de Saúde (OMS) ter reconhecido o tratamento intralesional em 2010, a Opas passou a aceitá-lo em seu *Manual sobre Leishmanioses* publicado em 2013, mas com algumas restrições. Como o tratamento leva em consideração as experiências locais, as especificidades também devem ser respeitadas e valorizadas quando forem feitos os guias de cada país para esse tipo de tratamento. A partir de 2014, o Ministério da Saúde resolveu adotar o tratamento intralesional e convocou um grupo de especialistas do Brasil para discutir a questão.

O único grupo brasileiro que tinha experiência e pioneirismo nesse tipo de tratamento era o do INI/Fiocruz. Ao longo desses dois anos participamos de muitas discussões, fomos repassando nossa experiência com o tratamento e ajudando na redação final do Manual. A técnica que passará a ser adotada por todo o nosso Sistema de Saúde será a mesma desenvolvida no INI/Fiocruz com pequenas adaptações às recomendações da Opas. O novo *Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana* deverá ser publicado, no mais tardar, até janeiro de 2017.

“Para que chegar ao texto final sobre o tratamento intralesional no Manual do Ministério, contamos muito com o trabalho da nossa mestranda Maria Cristina Duque. Até então, toda nossa experiência era proveniente dos trabalhos desenvolvidos no nosso Centro de Referência [INI], que conta com toda uma estrutura da Fiocruz em diagnóstico, tratamento e acompanhamento do paciente. Mas isso não é a realidade brasileira. Temos que pensar nacionalmente e Cristina utilizou essa metodologia pela primeira vez, em um posto de saúde em Minas Gerais”, salientou o pesquisador. O texto final do Manual do Ministério da Saúde trará descrita a técnica aplicada no INI/Fiocruz, semelhante à utilizada por Cristina e será publicada também no exemplar de dezembro de 2016 da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Diferente da experiência acumulada no INI e baseada nas recomendações da Opas, o Manual do MS recomenda que a aplicação intralesional não deva ser feita em áreas de articulação ou na cabeça, em lesões maiores de três centímetros e não injetar mais de 5mL do medicamento na ferida. “Até hoje, nós não constatamos nenhum problema que justifique essas restrições. O tratamento sistêmico hoje permite ao médico fazer a injeção de 15mL na veia ou no músculo todo dia, durante 20 dias, totalizando 60 ampolas do medicamento para qualquer pessoa com peso acima de 60 kg. No caso de insucesso, o mesmo tratamento poderá ser repetido. No tratamento intralesional, realizamos de uma a três aplicações, que costumam variar de uma a quatro ampolas do medicamento, com intervalos de 15 dias, totalizando normalmente menos de 12 ampolas. No caso de insucesso, o mesmo tratamento poderá ser repetido. Mesmo que no tratamento intralesional o volume de uma aplicação possa ser superior a 15mL, por que não podemos fazer isso por via subcutânea a cada 15 dias, se a toxicidade ao antimônio é acumulativa e a dose total é bem inferior?”, argumentou Armando.

Como o Ministério da Saúde vai adotar essa nova prática em todo o país, foi solicitado à equipe do LaPClinVigiLeish que participasse de uma capacitação para médicos de todas as regiões brasileiras na qual a técnica fosse apresentada. Em novembro, essa capacitação foi realizada no auditório do INI e contou com a presença de 19 médicos indicados pelo próprio MS. Esses profissionais serão os replicadores do conhecimento, através de treinamentos locais para que as unidades de saúde do País passem a adotar a técnica da injeção intralesional no tratamento da leishmaniose cutânea. “Quem já teve experiência com essa técnica não consegue enxergar porque tem que se fazer de outra maneira. Na verdade, temos que comprovar que é o contrário, que essa é a melhor. Quem usa fica tão mais tranquilo e vê

que ela cura tão bem quanto a tradicional que não admite a possibilidade de expor o paciente ao risco do tratamento convencional”, afirmou o médico do INI/Fiocruz.

Eficácia e segurança do novo tratamento

O trabalho de Maria Cristina Duque está sendo realizado em um município mineiro com 89 mil habitantes e com as condições de diagnóstico disponíveis na rede básica de saúde. “Lá eu só disponho do exame direto e do teste de Montenegro para fazer o diagnóstico. Não é como no INI/Fiocruz que faz a cultura, exame PCR e possui vários recursos para esclarecer o diagnóstico em casos duvidosos da doença. Mas essa é a realidade do Brasil, então, é importante mostrar que é possível fazer esse tipo de tratamento em qualquer unidade de saúde. Se existir alguma dúvida no diagnóstico e for necessário realizar um tratamento de prova (quando espera-se que a boa resposta ao tratamento confirme o diagnóstico), que se utilize um tratamento menos tóxico, como é o caso do tratamento intralesional da leishmaniose cutânea”, explicou a médica.

O projeto de mestrado *Eficácia e Segurança do Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Antimoniato de Meglumina Intralesional na Unidade de Saúde Primavera, Timóteo, MG (2015-2017)* teve início em dezembro de 2015. Até julho de 2016, foram incluídos 31 pacientes já avaliados quanto à resposta terapêutica inicial e à ocorrência de reações adversas ao tratamento. Os pacientes continuarão em observação por mais um ano para que se verifique a cura total das lesões cutâneas e se comprove que não houve algum acometimento na mucosa, uma das consequências da doença.

“Nos meus 31 pacientes, 29 estavam dentro das contraindicações da Opas, então só poderia ter tratado dois deles, o que não foi o caso. Eu obtive mais de 80% de boa resposta no tratamento, os efeitos adversos encontrados foram leves ou moderados e ninguém teve que interromper a medicação. A terapia que adotei, seguindo orientações do INI, foi uma injeção do remédio, a cada 15 dias. O volume injetado dependia do tamanho da lesão do paciente. No meu trabalho, eu estipulei 3 aplicações do medicamento em todos os pacientes. No INI, quando a lesão começa a cicatrizar, eles param, mesmo que seja após uma única aplicação. Com as três aplicações, obtive 64% de boa resposta. Entretanto, cheguei a cinco injeções em poucos pacientes e, desta forma, alcancei o índice de 84% de cura”, apontou.

Nova técnica reduz custos para o Sistema

Além de ser mais segura para os pacientes, a metodologia do INI/Fiocruz torna o tratamento mais econômico do que o preconizado atualmente e isso certamente representará redução de gastos para o sistema de saúde brasileiro. No tratamento convencional é ministrada uma ampola com 5mL do medicamento para cada 20 kg no peso do paciente, com limite máximo de três ampolas diárias. Ou seja, acima de 60 kg, a pessoa toma três ampolas de antimoniato de meglumina por um período de 20 dias, totalizando 60 ampolas. “Nós fazemos, em média, três aplicações intralésionais e, em cada aplicação, dificilmente ultrapassamos quatro ampolas. É exatamente o mesmo medicamento, só mudando a quantidade e a via de aplicação”, informou Armando.

Outro ponto destacado pelo médico diz respeito à monitorização de efeitos adversos. São indicados, em média, quatro exames no paciente durante o tratamento convencional. Um antes de começar, dois durante, e um no final. Quando o paciente sofre um efeito adverso no tratamento convencional tem que parar a medicação, fazer novas consultas e exames para monitoramento até a normalização da sua saúde. Os efeitos adversos são muito comuns na alta dosagem, podendo apresentar-se em mais de 70% dos casos. “No caso do tratamento intralésional, os efeitos adversos são muito poucos, de leves a moderados, permitindo um monitoramento um pouco mais brando do paciente, com segurança. Consideração a menor quantidade de medicação e, possivelmente, de exames, o tratamento intralésional será uma economia para o nosso já combalido sistema de saúde”.

Números da Leishmaniose tegumentar no INI e Brasil

Desde 2005 a Leishmaniose tegumentar está apresentando uma retração no número de casos em todo o país. Especificamente no INI/Fiocruz, entre 2004 e 2006, a unidade atendia mais de 100 pacientes ao ano dos cerca de 300 casos notificados em todo o Estado do Rio de Janeiro. Atualmente, atende em torno de 20 pacientes de um total inferior a 50 casos anuais notificados no Estado. “Houve uma queda grande e isso está se mantendo no Brasil inteiro. Nos últimos 10 anos, o número de casos estava em torno de 30 mil casos anuais desde os anos 1990 e baixou para menos de 20 mil a partir de 2015, segundo informações do Ministério da Saúde. Entretanto, temos que lembrar que nas décadas de 40 a 60, a doença era considerada praticamente extinta no país, mas na década de 70 ressurgiu. Não podemos precisar como será o futuro”, ponderou Schubach.

Maria Cristina Duque revela que na região onde vem realizando seu estudo, os números não diminuíram. “Essa queda no Brasil não se refletiu onde trabalho, tanto que de dezembro/15 a julho/16 eu incluí 31 pacientes, mais do que o INI no ano inteiro”, afirmou.

“Durante a capacitação do MS, isso também foi relatado por médicos que atuam em outras regiões como o estado do Piauí, onde há um aumento da doença também. Ou seja, de alguma maneira a Leishmaniose está caindo em números gerais pelo Brasil, mas aumentando em determinadas regiões e se expandindo geograficamente. Alguma coisa relacionada ao equilíbrio natural da doença está acontecendo, mas que ainda não podemos precisar o que é. A certeza é que não ocorreu por nenhuma ação específica da Saúde Pública”, informou Armando.

História por trás da inovação

A medicação usada hoje em dia no Brasil é o antimoníato de meglumina, cujo composto principal é o antimônio, um metal pesado, na sua espécie pentavalente. Os antimoníais foram introduzidos no tratamento da leishmaniose tegumentar, em 1914, por Gaspar Vianna, médico que dá nome ao pavilhão hospitalar do INI/Fiocruz. Na época, ele utilizou o tártaro emético, um composto a base de antimônio trivalente, bem mais tóxico que o antimoníato de meglumina utilizado atualmente. Devido a essa característica, alternativas foram sendo buscadas ao longo de décadas de trabalho com a doença e os antimoníais trivalentes foram substituídos pelos compostos pentavalentes a partir da década 40.

A Leishmaniose tegumentar é uma doença negligenciada e não conta com um protocolo específico para tratamento universalmente aceito, como ocorre no HIV/Aids, por exemplo. Até hoje, explica Armando, não existe um consenso sobre os critérios de cura nem se sabe muita coisa a respeito dos antimoníais, como sua curva de farmacocinética ou qual a melhor dose e tempo de administração. Não há interesse da indústria em fazer ensaios clínicos e aperfeiçoar a medicação. “Na prática há muita experiência acumulada, mas em uma base científica frágil porque são experiências individuais e em diferentes lugares do mundo”, afirmou.

Essa metodologia de injeção intralesional do INI é resultado de um trabalho que começou na década de 80, com o Manoel Paes, a partir de relatos desse tratamento no Oriente Médio, onde não existe a forma mucosa. O médico acompanhou alguns pacientes em um surto que havia ocorrido em Mesquita, perto de Nova Iguaçu, no Rio de

Janeiro. Entre os casos estudados estavam um senhor idoso que não saía de seu sítio, uma paciente psiquiátrica, uma mãe com muitos filhos e ele percebeu que não conseguiria tratar a todos da forma recomendada. O Manoel Paes foi até essa região endêmica e passou a ministrar a infiltração intralesional nas feridas. Mais de cinco anos depois, quando o então mestrando Armando Schubach começou a trabalhar com ele no INI, retornou à região e viu que todos os pacientes estavam curados, dando início a esta prática no Instituto.

“Depois que constatamos que funcionava, começamos a utilizar a técnica como tratamento de rotina, mas só publicamos os resultados em 1997, já com mais de 10 anos de seguimento dos primeiros pacientes tratados, para nos assegurar que nenhum deles havia desenvolvido a forma mucosa. Na época fomos muito criticados porque a comunidade científica não acreditava que era verdade, até que, em 2010, a OMS passou a ter o mesmo discurso que a gente. Admitiu que os tratamentos locais, menos tóxicos, deveriam ser priorizados, pois a Leishmaniose é uma doença que não é letal, sua forma mucosa não aparece em todo mundo, a frequência é pequena e quando aparece é tratável”, salientou Armando.

“O remédio é muito tóxico e o tratamento necessita ser monitorado cuidadosamente. Todo ano, no Brasil, ao analisarmos a notificação de óbitos por leishmaniose, percebemos que mais de uma centena de pessoas perdem a vida por uma doença que não mata. Ou seja, provavelmente o tipo de tratamento está envolvido. Por isso resolvemos priorizar um tratamento menos tóxico e menos agressivo, sempre resguardando a segurança do paciente e após mais de 30 anos de estudo, percebemos que estamos no caminho certo”, concluiu.

Link para o conteúdo: <https://agencia.fiocruz.br/saude-adota-tecnica-da-fiocruz-no-tratamento-de-leishmaniose>

7.3.3 Prefeitura de Timóteo

Prefeitura de Timóteo - Portal do Município de Timóteo. Médica aplica nova técnica no tratamento da Leishmaniose Cutânea [acesso em 17/03/2017]. Disponível em <http://www.timoteo.mg.gov.br/noticias/3619/medica-aplica-nova-tecnica-no-tratamento-da-leishmaniose-cutanea>

Portal do Município Timóteo



[Historia](#)
[Agenda](#)
[Mapa](#)
[Contato](#)

19/12/2016 - 18h02

Médica aplica nova técnica no tratamento da Leishmaniose Cutânea

Tratamento que é realizado em Timóteo tem mostrado excelentes resultados com menor número de doses e redução de custos.

PMT



Medica aplica nova tecnica

O município de Timóteo tornou-se referência no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (cutânea), graças ao trabalho de mestrado desenvolvido pela médica dermatologista Maria Cristina de Oliveira Duque. “Timóteo é o primeiro município do

Brasil a ter o tratamento com aplicação de uma nova técnica que reduz o número de injeções dadas ao paciente e reduz o custo deste tratamento na rede básica de saúde”, afirma a médica. Ela ressalta ainda que o Ministério da Saúde irá lançar um manual para tratamento da Leishmaniose Cutânea com o objetivo de adotar a prática em outros espaços que não só o acadêmico. “O novo Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana será publicado em 2017, adotando como modelo a mesma técnica que utilizo no meu trabalho. O artigo será publicado também no exemplar de dezembro de 2016 da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical”, comenta.

Tratamento tradicional X Novo tratamento

O tratamento sistêmico que sempre fora utilizado, permite ao médico fazer a injeção de 15ml na veia ou no músculo todo dia, durante 20 dias, totalizando 60 ampolas do medicamento para qualquer pessoa com peso acima de 60 kg. Na terapia adotada por Maria Cristina de Oliveira Duque, foram estipuladas 3 aplicações do medicamento, podendo chegar a cinco injeções em alguns poucos pacientes, o que levou a um índice de 84% de cura. “Que se utilize um tratamento menos tóxico, como é o caso do tratamento intralesional da leishmaniose cutânea. Eu obtive mais de 80% de boa resposta no tratamento, os efeitos adversos encontrados foram leves ou moderados e ninguém teve que interromper a medicação”, explicou a médica.

O município de Timóteo possui atualmente, 31 pacientes em tratamento de Leishmaniose Tegumentar. Os atendimentos são realizados no Centro de Especialidades Médicas do Primavera, à avenida Acesita, nº1596.

Despedida

A doutora Maria Cristina de Oliveira Duque foi referência do Programa de Hanseníase da Prefeitura de Timóteo durante 30 anos. Ela agora se aposenta do serviço de saúde pública e fecha com chave de ouro com seu trabalho de dissertação de mestrado (Eficácia e Segurança do Antimoniato de Meglumina Via Intralesional para Tratamento da Leishmaniose Cutânea), um legado de grande valor para os pacientes que receberam seus cuidados e para o município.

Fonte

: PMT

7.3.4 Diário Popular

Diário Popular - Região Metropolitana do Vale do Aço - Ano X, nº 2.536, 21/12/2016.

Médica desenvolve terapia para tratar leishmaniose [acesso em 17/03/2017]. Disponível em

https://issuu.com/jornaldiariopopular/docs/20_12_2016_23_40_55

Médica desenvolve terapia para tratar da Leishmaniose

O município de Timóteo tornou-se referência no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (cutânea), graças ao trabalho de mestrado desenvolvido pela médica dermatologista Maria Cristina de Oliveira Duque. "Timóteo é o primeiro município do Brasil a ter o tratamento com aplicação de uma nova técnica que reduz o número de injeções dadas ao paciente e reduz o custo deste tratamento na rede básica de saúde", afirma a médica. Ela ressalta ainda que o Ministério da Saúde irá lançar um manual para tratamento da Leishmaniose Cutânea com o objetivo de adotar a prática em outros espaços que não só o acadêmico. **Página 3**

Médica aplica nova técnica no tratamento da Leishmaniose

TIMÓTEO - O município de Timóteo tornou-se referência no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (cutânea), graças ao trabalho de mestrado desenvolvido pela médica dermatologista Maria Cristina de Oliveira Duque. "Timóteo é o primeiro município do Brasil a ter o tratamento com aplicação de uma nova técnica que reduz o número de injeções dadas ao paciente e reduz o custo deste tratamento na rede básica de saúde", afirma a médica. Ela ressalta ainda que o Ministério da Saúde irá lançar um manual para tratamento da Leishmaniose Cutânea com o objetivo de adotar a prática em outros espaços que não só o acadêmico. "O novo Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana será publicado em 2017, adotando como modelo a mesma técnica que utilizo no meu trabalho. O artigo será publicado também no exemplar de de-



Na terapia adotada, foram estipuladas 3 aplicações do medicamento, podendo chegar a cinco, com um índice de 84% de cura

zembro de 2016 da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical", comenta.

TÉCNICA

O tratamento sistêmico que sempre fora utilizado permite ao médico fazer a injeção de 15 ml na veia ou no músculo todo dia, durante 20 dias, totalizando 60 ampolas do medicamento para qualquer pessoa com peso acima de 60 kg. Na terapia adotada

por Maria Cristina de Oliveira Duque, foram estipuladas 3 aplicações do medicamento, podendo chegar a cinco injeções em alguns poucos pacientes, o que levou a um índice de 84% de cura. "Que se utilize um tratamento menos tóxico, como é o caso do tratamento intralesional da leishmaniose cutânea. Eu obtive mais de 80% de boa resposta no tratamento, os efeitos adversos encontrados

foram leves ou moderados e ninguém teve que interromper a medicação", explicou a médica.

O município de Timóteo possui atualmente 31 pacientes em tratamento de Leishmaniose Tegumentar. Os atendimentos são realizados no Centro de Especialidades Médicas do Primavera, à avenida Acesita, nº1596.

DESPEDIDA

A doutora Maria Cristina de Oliveira Duque foi referência do Programa de Hanseníase da Prefeitura de Timóteo durante 30 anos. Ela agora se aposenta do serviço de saúde pública e fecha com chave de ouro com seu trabalho de dissertação de mestrado (Eficácia e Segurança do Antimoniato de Meglumina Via Intralesional para Tratamento da Leishmaniose Cutânea), um legado de grande valor para os pacientes que receberam seus cuidados e para o município.

7.3.5 OLHAE.NET

OLHAE.NET - Saúde - Nova técnica no tratamento da Leishmaniose Cutânea [acesso em 17/03/2017]. Disponível em <https://olhae.net/saude/nova-tecnica-no-tratamento-da-leishmaniose-cutanea>



Saúde (<https://olhae.net/saude/>)

Nova técnica no tratamento da Leishmaniose Cutânea

Timóteo tornou-se referência no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (cutânea), graças ao trabalho de mestrado desenvolvido pela médica dermatologista Maria Cristina de Oliveira Duque.

Timóteo é o primeiro município do Brasil a ter o tratamento com aplicação de uma nova técnica que reduz o número de injeções dadas ao paciente e reduz o custo deste tratamento na rede básica de saúde, afirma a médica. Ela ressalta ainda que o Ministério da Saúde irá lançar um manual para tratamento da Leishmaniose Cutânea com o objetivo de adotar a prática em outros espaços que não só o acadêmico. "O novo *Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana* será publicado em 2017, adotando como modelo a mesma técnica que utilizo no meu trabalho. O artigo será publicado também no exemplar de dezembro de 2016 da revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical", comenta.

O tratamento sistêmico que sempre fora utilizado, permite ao médico fazer a injeção de 15ml na veia ou no músculo todo dia, durante 20 dias, totalizando 60 ampolas do medicamento para qualquer pessoa com peso acima de 60 kg. Na terapia adotada por Maria Cristina de Oliveira Duque, foram estipuladas 3 aplicações do medicamento, podendo chegar a cinco injeções em alguns poucos pacientes, o que levou a um índice de 84% de cura. "Que se utilize um tratamento menos tóxico, como é o caso do tratamento intralesional da leishmaniose cutânea. Eu obtive mais de 80% de boa resposta no tratamento, os efeitos adversos encontrados foram leves ou moderados e ninguém teve que interromper a medicação", explicou a médica.

O município de Timóteo possui atualmente, 31 pacientes em tratamento de Leishmaniose Tegumentar. Os atendimentos são realizados no Centro de Especialidades Médicas do Primavera, à avenida Acesita, nº1596.

A doutora Maria Cristina de Oliveira Duque foi referência do Programa de Hanseníase da Prefeitura de Timóteo durante 30 anos. Ela agora se aposenta do serviço de saúde pública e fecha com chave de ouro com seu trabalho de dissertação de mestrado (Eficácia e Segurança do Antimoniato de Meglumina Via Intralesional para Tratamento da Leishmaniose Cutânea), um legado de grande valor para os pacientes que receberam seus cuidados e para o município.



TAGS : Leishmaniose Cutânea, Timóteo, Tratamento

COMENTÁRIOS



Escreva o seu comentário...

Seja o primeiro a comentar!

TAMBÉM NO OLHAEOFICIAL

Ipatinguense se prepara para disputar 9ª etapa da Copa Minas de Mountain Bike

2 COMENTÁRIOS • há 7 meses*

Ron — Sou seu Fã meu amigo. Torço por voce sempre. Vc merece vc correu atrás amigo. Tamo junto nessa. Vc ganhou uma duas três e vai ...

Pastora Wanderlúcia Henrique de Timóteo marca data para lançar livro

1 COMENTÁRIO • há 6 meses*

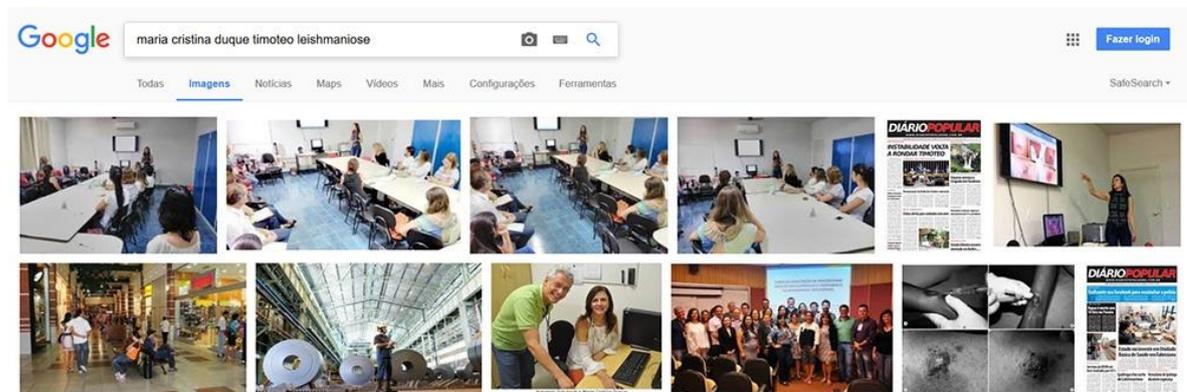
Elaine — Eu quero esse livro.

7.3.6 Google Imagens

Google Imagens -Maria Cristina Duque Timóteo Leishmanioses [acesso em 17/03/2017].

Disponível em

<https://www.google.com.br/search?q=maria+cristina+duque+timoteo+leishmaniose&hl=pt-BR&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwisleDhk9zSAhWCi5AKHcnmBSUQsAQINQ&biw=1366&bih=638>



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adult AIDS Clinical Trials Group. AIDS table for grading severity of adult adverse experiences. August, 1992 [acesso em 02/11/2015]. Disponível em: <http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_AEs_v01a.pdf>.
- Al Jaser M, el-Yazigi A, Croft SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharm Res.* 1995; 12(1):113-6.
- Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis.* 1988; 10(3):560-86.
- Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg.* 1988; 39(1):41-5.
- Blum J, Lockwood DN, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *Int Health.* 2012; 4:153-163.
- Carvalho DS, Kowacs PA. Avaliação da intensidade de dor. *Migrêneas Cefaléias* 2006; 9(4):164-8.
- Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1988; 82(1):69-72.
- Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34(4):702-9.
- Duque MCO, Vasconcellos EFC, Pimentel MIF, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Marzochi MCA, et al. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49:774-6.
- Duque MCO, Quintão JJ, Gonçalves LF, Gomes C, Almeida HL, Silva ES, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a basic health care unit in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* (submetido).
- Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Veronesi R, Focaccia R, organizadores. *Tratado de Infectologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2009, p.1691-706.

- Goodwin LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89(3):339-41.
- Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25(5):363-70.
- Herwaldt B, Arana B, Navin T. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; 165:518–27.
- Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg.* 1992; 46(3):296-306.
- Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80: 859-876.
- Marzochi MCA, Schubach AO, Marzochi KBF. Leishmaniose Tegumentar Americana In: Cimerman B, editor. *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais.* 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2010, p. 39-64.
- Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Anal Bioanal Chem.* 2002; 372(3):495-502.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar [recurso eletrônico]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. [acesso em 09/05/2017]. Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf>.
- Município de Timóteo. Portal do Município de Timóteo. Programa Saúde da Família (PSF) Primavera I e II [acesso em 16/04/2017]. Disponível em:
<<http://saude.timoteo.mg.gov.br/unidades/52/PSF>>
- Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SRL, Oliveira RVC, Marzochi MCA, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* 2011; 118:87-96.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sb^v) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996; 91(2):207-9.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol.* 1997a; 45(6):496-9.

- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg.* 1997b; 57(6):651-5.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves Da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol.* 1997c; 36(6):463-8.
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPS; 2013.
- Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Lancet.* 1980; 2(8188):226-9.
- Roberts WL, Berman JD, Rainey PM. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(6):1234-9.
- Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antônio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE* 12(5): e0178592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592>
- Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, et al. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002; 35(suppl III):102-3.
- Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38(3):213-7.
- Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: Conceição-Silva F, Alves CA, editores. *Leishmanioses do Continente Americano*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014, p.391-412.
- Schubach AO, Duque MCO. O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional. *Rev Med Saúde Brasília* 2016; 5(3):183-5.
- Silva RE, Toledo Jr A, Senna MC, Rabello A, Cota G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2016; 111:512-6

- Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional Antimony for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1255-60.
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Valet-Rosalino CM, Lyra MR, Salgueiro MM, Saheki MN, et al. [Effectiveness and safety of intralesional treatment with meglumine antimoniate in patients with the cutaneous presentation of American tegumentary leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(supl II):52-5.
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, et al. Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg* 2012; 87(2):257-60.
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Valet-Rosalino CM, Madeira MF, Schubach AO. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2014; 56:361-2.
- Vieira FA. Estudos sobre o comportamento do antimoniato de meglumina no corpo humano e em macacos *Rhesus*. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado] - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Química; 2008.
- Wikipédia. Timóteo [acesso em 16/04/2017]. Disponível em: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Timóteo>>
- World Health Organization. Control of Leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1990.
- World Health Organization. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Letter: Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O.; 2001 6 april 2001.
- World Health Organization. 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. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Yarbut AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994; 88:37-41.

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO¹

PROJETO DE PESQUISA:

TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL
NA UNIDADE DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MG

Agora que o seu diagnóstico de leishmaniose cutânea (LC) foi confirmado, você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa a ser realizado na Unidade de Saúde Primavera em Timóteo, MG, com o objetivo de avaliar a resposta ao tratamento intralesional da LC com Glucantime®.

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

A sua participação nesta pesquisa 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. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair desta pesquisa já iniciada.

Nesse caso, você receberá o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde (MS), com Glucantime® (antimoniato de meglumina) por via intramuscular, em altas doses (20mg por quilograma de peso por dia) durante 20 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas diárias. Com esse tratamento, os efeitos indesejáveis são frequentes, como alterações nos rins, coração, fígado, pâncreas e no sangue. Além de dores nas juntas e desconforto no local de aplicação das injeções.

Recentemente, o MS aprovou que os Centros de Referência para tratamento de LC utilizem o Glucantime® por via intralesional (injetado diretamente na lesão de pele). As pesquisas sugerem que esse esquema intralesional apresenta os mesmos bons resultados que o esquema padrão recomendado pelo MS, porém, com menos efeitos indesejáveis. O objetivo desta pesquisa é verificar a utilidade do tratamento intralesional numa unidade básica de saúde. Após a conclusão desta pesquisa, caso os bons resultados sejam confirmados, poderemos sugerir ao MS que estenda a recomendação do tratamento intralesional da LC para outras unidades básicas de saúde.

¹ Versão 1 de 12 de novembro de 2015

A sua participação na pesquisa consiste em seguir as instruções recebidas; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a médica pesquisadora as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas e autorizar que o seu tratamento para LC, seja feito com três aplicações do Glucantime® diretamente na lesão de pele (por via intralesional), com intervalos de 15 dias entre as aplicações. Você deverá retornar para consultas de acompanhamento para controle de cura com um, três, seis, nove e doze meses, num total de 9 consultas. Caso a lesão não evolua para cura conforme o esperado, ou você apresente algum efeito indesejável do tratamento, a médica pesquisadora poderá solicitar novas consultas. Antes de iniciar o tratamento, suas lesões serão fotografadas e você deverá realizar um eletrocardiograma, exames de sangue para controle dos efeitos do medicamento na sua saúde e um exame otorrinolaringológico para avaliar as mucosas do nariz, da boca e da garganta. A fotografias serão repetidas em todas as consultas, o eletrocardiograma e os exames de sangue serão repetidos um mês após o tratamento e o exame otorrinolaringológico um ano após o tratamento.

O Glucantime® não deve ser utilizado na gravidez. Por isso as mulheres em idade reprodutiva realizarão um teste de gravidez antes do tratamento. Caso o teste esteja negativo, o tratamento poderá ser realizado desde que acompanhado pelo uso de método anticoncepcional como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha") ou anticoncepcional oral ("pílula"), disponíveis na Unidade de Saúde Primavera.

O medicamento Glucantime® costuma causar efeitos indesejáveis, principalmente no coração, fígado, rins, pâncreas e músculos. Entretanto, no tratamento intralesional, tais efeitos costumam ser de intensidade leve a moderada e desaparecer após o término do tratamento. A coleta de sangue nas veias do braço para exames pode causar algum desconforto. A injeção da medicação no local da lesão de pele também pode causar alguma dor e desconforto, o que deve ser reduzido pelo uso da anestesia local, que será aplicada. Após cada aplicação intralesional, você será solicitado a responder qual a intensidade de dor sentida.

A médica pesquisadora poderá interromper a sua participação a qualquer momento, se julgar conveniente para a sua saúde. Você receberá os cuidados médicos adequados para a sua doença disponíveis na Unidade de Saúde Primavera e na rede municipal de saúde.

Com a sua participação nesta pesquisa você não receberá qualquer vantagem financeira nem terá nenhum custo. Todos os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecido ressarcimento para as despesas com transporte. Ao assinar este termo de consentimento, você não está renunciando a nenhum direito legal, caso venha a sofrer qualquer dano resultante de sua participação na pesquisa.

Embora seja esperado, não é possível garantir que você esteja curado da LC ao final do tratamento. As consultas de retorno até um ano após o tratamento serão necessárias para a confirmação da cura. Espera-se também que esta pesquisa contribua para que o tratamento de pacientes com LC possa ser feito de forma mais eficaz e segura em unidades básicas de saúde.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados da pesquisa 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 na pesquisa, 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 da pesquisa, assim como a qualquer momento. A médica pesquisadora deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação nesta pesquisa. Os coordenadores da pesquisa estarão à disposição para responder as suas perguntas sempre que tiver dúvidas. Se necessário, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa.

Coordenadores da pesquisa:

Maria Cristina de Oliveira Duque. Unidade de Saúde Primavera. Av. Acesita 1560 - Bairro Primavera, Timóteo, MG - CEP 35182-452. Telefones: (0xx31) 3847-7624 / (0xx21) 98838-3960

Armando de Oliveira Schubach. Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. Avenida Brasil 4365, Manginhos, Rio de Janeiro, RJ - CEP 21040-900. Telefone: (0xx21) 3865-9541. E-mail: armando.schubach@ini.fiocruz.br

Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ

Endereço: Avenida Brasil 4365, Manginhos, Rio de Janeiro, RJ – CEP 21040-900

Telefone: (0xx21) 3865-9525. E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esta pesquisa e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela médica pesquisadora.

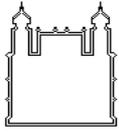
Recebi uma via deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste projeto de pesquisa.

_____	_____
Nome do paciente:	Data
_____	_____
Nome da médica pesquisadora:	Data
_____	_____
Nome do responsável legal: ²	Data
_____	_____
Nome da testemunha: ³	Data

² No caso de menor ou maior incapaz, o mesmo deve assinar no limite da sua compreensão, além do responsável legal

³ No caso de analfabeto capaz

APÊNDICE 2 - ROTINA DE ATENDIMENTO



FIOCRUZ- INI

LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES

PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO

PROJETO

**“TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
INTRALESIONAL NA UNIDADE DE SAÚDE PRIMAVERA, TIMÓTEO, MG”**

ROTINA DE ATENDIMENTO

Atendimento ambulatorial

O atendimento ambulatorial de pacientes com leishmaniose cutânea (LC) será realizado na Unidade de Saúde Primavera, às quartas e sextas-feiras pela manhã, com apoio da avaliação otorrinolaringológica às quintas-feiras e cardiológica às terças e quintas-feiras.

Quem é atendido?

Paciente encaminhado, com suspeita de LC, por profissional de saúde. Paciente de demanda espontânea, com lesão cutânea sugestiva de LC.

Conduta inicial

Avaliar as lesões cutâneas pela história clínico-epidemiológica e exame físico, buscando identificar características sugestivas de LC ou de outra doença.

Nos casos em que o diagnóstico de outra doença seja estabelecido, serão medicados e reagendados para acompanhamento no ambulatório de dermatologia de outras unidades de saúde.

Critérios para investigar LC

Paciente proveniente de área endêmica ou suspeita; apresentando lesão cutânea ulcerada ou tuberosa, ou placa infiltrada, única ou múltipla, com evolução superior a 30 dias; com ou sem adenopatia associada; com má resposta ou recidiva após um primeiro tratamento para LC.

A infecção bacteriana secundária e o eczema, se presentes, deverão ser tratados com cuidados locais e, se necessário, antibióticos tópicos ou orais e corticoterapia tópica ao redor da lesão, além da suspensão do uso de irritantes tópicos e de medicamentos inadequados. Esse procedimento poderá resultar na cicatrização de lesões inespecíficas, tornando desnecessária a investigação.

ROTINA PARA DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL**Avaliação clínica e dermatológica**

Exame clínico geral e exame dermatológico com descrição e documentação fotográfica.

Reação Intradérmica de Montenegro

Utiliza-se a leishmanina produzida por Biomanguinhos – Fiocruz, contendo 40 µg de nitrogênio proteico por mililitro e fenol 0,4% como conservante. Após assepsia local com álcool 70°, injeta-se 0,1 ml de antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço. O grau de resposta cutânea é medido 48 horas após a injeção. Uma induração de 5 mm ou mais em seu maior diâmetro é considerada positiva.

Evitar a realização da intradermorreação de Montenegro em pacientes com lesões com menos de um mês de evolução.

Raspado da borda da lesão cutânea para exame direto corado pelo método Giemsa**Biópsia cutânea para histopatologia**

O exame histopatológico será realizado, quando necessário, para estabelecer o diagnóstico. O fragmento será condicionado em formol 10% para envio ao laboratório de referência municipal.

ROTINA PRÉ-TRATAMENTO DOS PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LC

Avaliação otorrinolaringológica

Será realizada na Unidade de Saúde Raimundo Alves Carvalho, para assegurar a ausência de lesões mucosas e a correta classificação do caso como LC.

Exames de sangue

Hemograma

Bioquímica: glicose, ureia, creatinina, K⁺, TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, lipase

No caso de mulheres com diagnóstico confirmado de LC, solicitar β -HCG antes do início do tratamento

Sorologia para HIV (casos com apresentação atípica ou evolução aberrante)

Eletrocardiograma (ECG)

Será realizado na Unidade de Saúde Primavera

TRATAMENTO

Medidas Gerais

Tratamentos para outras doenças concomitantes como hipertensão arterial, diabetes etc. deverão, preferencialmente, ser iniciados antes ou durante a investigação diagnóstica, a fim de se iniciar o tratamento específico com o paciente o mais compensado possível.

Nos casos de lesões abaixo dos joelhos, considerar o repouso com os membros inferiores elevados durante o maior tempo possível.

Medidas específicas

Os pacientes receberão antimoniato de meglumina aplicado por via intralesional em 3 doses com intervalos quinzenais, conforme a seguinte técnica;

1) aplicar anestésico tópico (lidocaína 4% em creme) na pele ao redor da úlcera 30 minutos antes do procedimento;

2) realizar antissepsia na pele ao redor da lesão;

3) utilizar agulha relativamente comprida e calibrosa (por exemplo 30x8) para facilitar a infiltração;;

4) utilizar seringa com conexão de rosca para agulha porque a resistência encontrada para infiltrar a lesão pode ser grande, com necessidade de utilizar a força da palma da mão para pressionar o êmbolo. Caso contrário, ocorrerá o desencaixe abrupto da agulha com extravasamento do medicamento sob pressão;

5) ao iniciar a infiltração com AM, se o paciente ainda referir dor, pode ser feita a aplicação de lidocaína 1% injetável;

6) inserir a agulha na pele distante 0,5 a 1cm do bordo da lesão e aprofundar em direção ao tecido subcutâneo por baixo de cada quadrante (é possível infiltrar lesões pequenas a partir de um ou dois pontos);

7) aspirar antes de iniciar aplicação para evitar injeção intravascular

8) injetar o volume necessário para infiltrar a base da lesão elevando-a até que adquira consistência à palpação similar a "de uma bochecha cheia de ar" (geralmente entre 5-20mL).

Podem ser observados efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos leves, eventualmente moderados (tabelas 1 e 2), sem necessidade de interromper o tratamento. No caso de interrupção temporária, o tratamento deve ser reiniciado conforme orientações da tabela 3.

Espera-se observar resposta terapêutica favorável após três aplicações. Caso não ocorra epitelização total das lesões por volta do 30º dia, o paciente deverá ser reavaliado a cada 15 dias até a total epitelização (limite de 120 dias).

Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento será reiniciado com o mesmo esquema terapêutico.

O tratamento é contraindicado em gestantes. Durante o tratamento, orientar as mulheres em idade fértil para uso de método contraceptivo de barreira.

Avaliação da dor

Após a aplicação da injeção intralesional os pacientes serão solicitados a classificar a sensação de dor de acordo com a Escala Categórica de Avaliação (ECA) da intensidade da dor adaptada:

0 = Ausência de dor

1= Leve

2= Moderada

3= Intensa

4= Insuportável

No caso de pacientes pediátricos será utilizada a escala de faces Wong Baker adaptada, na qual a ausência da dor é representada pela face alegre; a dor leve como aquela em que a face do sofredor está séria; a dor moderada, com a face pouco triste e triste; a dor forte com a face bem triste e a dor insuportável, com face de choro.



ROTINA DE ACOMPANHAMENTO

Avaliação dermatológica:

Deve ser realizada em todas as consultas do estudo.

Monitorização de eventos adversos:

Avaliação clínica será realizada nos dias 1 (início do tratamento), 15, 30 e 60 após início do tratamento.

Hemograma, Bioquímica (glicose, ureia, creatinina, K⁺, TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, lipase) e ECG deverão ser realizados antes do tratamento e no dia 60 após início do tratamento. Os exames alterados deverão ser monitorados, até a sua normalização.

Avaliação otorrinolaringológica

Deverá ser realizada com um ano após a conclusão do tratamento IL, para constatar que não houve desenvolvimento de lesões mucosas.

TABELA 1 - GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA

Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou hospitalização	Risco de vida potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
ALERGIA	Prurido sem exantema	Urticária /angioedema localizado	Urticária /angioedema generalizado	Anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	Sensibilidade ou eritema	Induração <10cm ou flebite ou inflamação	Induração >10 cm ou ulceração	Necrose
FARMACODERMIA	Eritema, prurido	Exantema máculo-papular difuso ou descamação seca	Vesiculação, descamação úmida, ulceração	Dermatite esfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento

TABELA 2 - PARÂMETROS DE TOXICIDADE LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICA

(Adult AIDS Clinical Trials Group August, 1992)

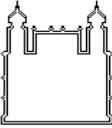
Toxicidade Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
PLAQUETOPENIA	99000-75000/mm ³	74999-50000/mm ³	49999-20000/mm ³	<20000/mm ³ ou petequias difusas
NEUTROPENIA	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
BIOQUÍMICA				
ÚREA	50 - 100 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
CREATININA	>1.0 - 1.5 x LSN	>1.5 - 3.0 x LSN	>3.0 - 6.0 x LSN	>6.0 x LSN ou necessidade de diálise
TGO/AST	1.25 - 2.5 x LSN	>2.5 - 5.0 x LSN	>5.0 - 10.0 x LSN	> 10.0 x LSN
TGP/ALT	1.25 - 2.5 x LSN	>2.5 - 5.0 x LSN	>5.0 - 10.0 x LSN	> 10.0 x LSN
FOSFATASE ALC.	1.25 - 2.5 x LSN	>2.5 - 5.0 x LSN	>5.0 - 10.0 x LSN	> 10.0 x LSN
GAMA GT	1.25 - 2.5 x ULN	>2.5 - 5.0 x LSN	>5.0 - 10.0 x LSN	> 10.0 x LSN
AMILASE	1.1 - 1.5 x LSN	>1.5 - 2.0 x LSN	>2.0 - 5.0 x LSN	> 5.0 x LSN
LIPASE	1.1 - 1.5 x LSN	>1.5 - 2.0 x LSN	>2.0 - 5.0 x LSN	> 5.0 x LSN
HIPOPOTASSEMIA	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
HIPOGLICEMIA	55 - 64 mg/dL	40 - 54 mg/dL	30 - 39 mg/dL	<30 mg/dL
HIPERGLICEMIA	116 - 160 mg/dL	161 - 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	>500 mg/dL
EKG				
	0,44s<QTc<0,46s	alterações transitórias, assintomáticas, não tratamento ou 0,46s≤QTc<0,50s	alterações recorrentes / persistentes, sintomáticas podendo necessitar cuidado médico ou tratamento ou QTc≥0,50s	arritmia instável, necessidade tratamento / hospitalização

*LSN= Limite Superior da Normalidade

TABELA 3 - ORIENTAÇÃO DE CONDUTAS EM CASOS DE TOXICIDADE

	Tipo de toxicidade		
	clínica	Laboratorial	Eletrocardiográfica
Grau 1	Manter tratamento	Manter tratamento	Considerar interrupção temporária do tratamento
Grau 2	Considerar interrupção temporária do tratamento, usar sintomáticos	Interromper tratamento, aguardar ≤G1 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar QTc≤0,46s para reintroduzir
Grau 3	Interromper tratamento, usar sintomáticos, aguardar ≤G2 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar ≤G1 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar QTc≤0,46s para reintroduzir
Grau 4	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento

APÊNDICE 3 - FICHAS DE ATENDIMENTO

 <p style="text-align: center;">FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES</p> <p style="text-align: center;">PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	<p style="text-align: center;">AVALIAÇÃO INICIAL</p> <p>Data: ____/____/____</p>	<p>Iniciais:</p> <p>_____</p> <p>Nº do estudo:</p> <p>_____</p>
--	---	---

Identificação - ID

0=ignorado/inexistente 00/00/00=data ignorada

Nome: [_____]

Endereço residencial: [_____]

Bairro: [_____] CEP: [_____]

Cidade/Estado: [_____]

Referência: [_____]

Telefone: [_____]

Celular: [_____]

E-mail: [_____]

Profissão: [_____]

Ocupação atual: [_____]

Onde exerce estado/município/bairro: [_____]

Data de nascimento: ____/____/____

Idade (em anos): [____]

SEXO: [____] 1 = masculino 2 = Feminino 3 = ignorado

Naturalidade [_____]

Sabe ler/escrever: [____] 0= não 1= sim 2= ignorado

Alfabetizado [____]

1= 1º grau incompleto 2= 1º grau completo 3= 2º grau incompleto 4= 2º grau completo 5= 3º grau incompleto 6= 3º grau completo
7= pós-graduação

História Epidemiológica - HE

HE1- Profissão na época da possível infecção (segundo grupos e subgrupos do IBGE): [____]

0=ignorado 1=técnica, científica, artística e assemelhada 1.1=agrônomos, biólogos, veterinários e especialistas assemelhados
2=administrativa (chefia) 3=administrativa (empregado) 4=comércio e atividades auxiliares 4.4=viagem, representantes e praticistas
5=prestação de serviços 5.4=turismo 6=agropecuária e produção extrativa vegetal e animal 7=indústria de transformação e construção civil
8?=transporte e comunicação 9= outra ocupação, ocupação mal definida ou não declarada 9.5= garimpeiro 9.11= ocupações de defesa nacional e segurança pública 10= donas de casa 11= aposentados 12= estudante 13=menor 14=desocupado

HE2- Estado provável da infecção: [____] 0=ignorado

HE3- Município 0= ignorado [_____]

HE4- Bairro [_____]

HE5- Motivo da exposição: [____]

0= ignorado 1=domicílio 2=trabalho 3=viagem/visita 4=outros

HE5.1 Se outro, qual [_____]

História Clínica - HC

HC1- Tempo de evolução em semanas: [_____] ignorado=0

HC2- LTA no passado? [_____]

0=não 1=Leishmaniose cutânea 2=Leishmaniose cutaneomucosa 3= Leishmaniose mucosa 4= Sim, forma desconhecida 5= ignorado

HC2.1 Se afirmativo, há quantos meses atrás [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

HC2.2 Se afirmativo, fez tratamento anterior? [_____]

0= não 1= Sim 2= ignorado 3= não se aplica

HC2.3 Se afirmativo, há quantos meses atrás [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

HC2.4 Duração do tratamento em dias [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

HC2.5 Abandonou tratamento? [_____]

0= não 1= sim 2=ignorado 3=não se aplica

HC2.6 Tratamento utilizado [_____]

0=nenhum 1=antimonial 2=anfotericina 3=pentamidina 4=ignorado 5=não se aplica 6= outro: especificar:

[_____]

HC2.7 Via de administração [_____]

0=ignorado 1= IM 2= IV 3= IL 4= VO 5= não se aplica

HC2.8 Se glucantime, qual dose (mg Sb/Kg/dia)? [_____]

0= ign 1= <5mg 2= 5-10mg 3= 10-15 mg 4= 15-20 mg 5= >20 mg 6= não se aplica

HC2.9 Se glucantime, número de doses [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

HC2.10 Atendido em unidade de saúde? [_____]

0= não 1= sim 2= ignorado 3= não se aplica

HC2.11 Nome da Unidade de Saúde: [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

HC3-Relato de cicatrizes cutâneas sugestivas de LTA? [_____] 0= não 1= sim 2= ignorado

HC3.1 Em caso afirmativo, localização: [_____]

999= não se aplica

História Patológica Progressa

0=Não 1=Sim 2=ignorado

especificar

Alergia	[____]	_____
Câncer	[____]	_____
Cardiopatia grave	[____]	_____
Hipertensão arterial sistêmica	[____]	_____
Diabetes mellitus	[____]	_____
Hepatopatia grave	[____]	_____
Nefropatia grave	[____]	_____

Doença digestiva	[__]	_____
Terapia imunossupressora	[__]	_____
Doença reumática	[__]	_____
Cirurgia	[__]	_____
Tuberculose	[__]	_____
HIV / AIDS	[__]	_____
Doença neurológica	[__]	_____
Doença psiquiátrica	[__]	_____
Farmacodermia	[__]	_____
Outra	[__]	_____

História Social

Tabagismo [__]

0= não 1= sim, atual 2=sim, anterior 3=ignorado

Especifique: [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

Nº de cigarros/ dia [____] 0=ignorado 1= não se aplica

Bebida alcoólica [__]

0= não 1= sim, atual 2=sim, anterior 3=ignorado

Especifique: [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

Regularidade do uso [__]

0= ignorado 1= diário 2=semanal 3=quinzenal 4=esporádico 5=não se aplica

Tempo de uso em anos [__]

0= ignorado 999= não se aplica

Droga não injetável [__]

0= não 1= sim, atual 2=sim, anterior 3=ignorado

Especifique: [_____]

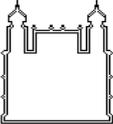
0= ignorado 999= não se aplica

Droga injetável [__]

0= não 1= sim, atual 2=sim, anterior 3=ignorado

Especifique: [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	<p>AValiaÇÃO CLÍNICA</p> <p>Data: ____/____/____</p>	<p>Iniciais:</p> <p>_____</p> <p>Nº do estudo:</p> <p>_____</p>
---	--	---

Avaliação Clínica

Anamnese Dirigida

0= Normal/Não Anormal (grau equivalente ao efeito adverso): 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4 5=Não Realizado

Cefaleia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Febre [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Calafrios [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Astenia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Anorexia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Náusea [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Vômitos [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Dor abdominal [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Artralgia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Mialgia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Alergia [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Erupção cutânea [_____]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Especifique: _____

(Rash cutâneo, urticária, Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, onicólise, outra)

Outro sintoma [___]

Se afirmativo, duração (dias) [_____]

Descreva: _____

Peso e Sinais vitais

Peso (em kg): [_____]

Frequência cardíaca (bpm) [_____]

Pressão arterial: _____/_____ mmHg

Exame Físico

0= Normal/ausente Anormal (grau equivalente ao efeito adverso): 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4 5=Não Realizado

Estado geral [____] descreva a anormalidade: _____

Icterícia [____]

Aparelho Respiratório [____] descreva a anormalidade: _____

Coração [____] descreva a anormalidade: _____

Abdômen [____] descreva a anormalidade: _____

Genitourinário [____] descreva a anormalidade: _____

Osteomuscular [____] descreva a anormalidade: _____

Neurológico [____] descreva a anormalidade: _____

Edema [____] descreva a anormalidade: _____

Outra anormalidade [____] descreva a anormalidade: _____

Diagnóstico Laboratorial

Intradermorreação de Montenegro

Leitura 48h [_____] 0= Não Reator 1=Fraco reator 2=Forte reator 3=Não Realizada

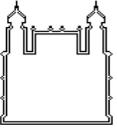
Medida em mm [_____]

Exame Direto

Resultado [_____] 0= Negativo 1=Positivo 2=Duvidoso 3=Não Realizada

Exame Anatomico-Patológico

Resultado [_____] 0= Não Realizado 1=Positivo (encontro de amastigotas) 2= Compatível (processo inflamatório crônico) 3=Não Compatível

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	DERMATOLOGIA	Iniciais: _____
	Consulta dia: _____ Data: _____/_____/_____	Nº do estudo: _____

Avaliação Dermatológica - AD

Lesão cutânea? [_____] 0= Não 1= Sim
 Se afirmativo, tempo de evolução (meses) [_____]

Número de lesões [_____]

Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 maiores. Incluir obrigatoriamente a maior lesão localizada nos membros inferiores. Utilizar uma ficha para cada lesão

Número da lesão [_____]

Características e evolução

Localização 1 [_____]

0= ignorado 1= face 2= pescoço 3= tórax anterior 4= dorso 5= lombar 6= abdome 7= glúteos 8= braço 9= antebraço 10= mão 11= coxa 12= perna 13= pé 14= couro cabeludo 15= genitália

Localização 2 [_____]

0= ignorado 1= direita 2= esquerda 3= central

Localização 3 [_____]

0= ignorado 1= anterior 2= posterior 3= lateral 4= medial

Localização 4 [_____]

0= ignorado 1= periarticular não 2= periarticular sim.

Especifique: [_____]

0= ignorado 999= não se aplica

Maior diâmetro da lesão em mm [_____] 0= ignorado

Menor diâmetro da lesão em mm [_____] 0= ignorado

Volume calculado: volume em mL= diâmetro maior em mm X diâmetro menor X 0,008 [_____]

Volume aplicado: [_____]

Tipo de lesão [_____]

0= ignorado 1= ulcerosa 2= infiltrativa ou placa 3= ulcero-vegetante 4= pápulo-tuberosa 5= nodular 6= verrucosa 7= eritemato-escamosa 8= goma 9= pustulosa 10= placa infiltrada e ulcerada 11= cicatriz

Acometimento linfático [_____]

0= Não 1= adenomegalia satélite 2= linfangite 3= adenomegalia satélite+ linfangite 4= adenomegalia outra localização 5= ignorado

Linfonodos – localização [_____]

0= Normal/Não 1= cervical 2= submandibular 3= supraclavicular 4= axilar 5= epitroclear 6= inguinal/femural 7= múltiplas localizações 8= ignorado

Especificar: _____

Epitelização [_____]

0= ignorado

1= Não

2= SIM INICIAL (indícios de epitelização nos bordos ou em “ilhas” centrais, com redução do tamanho inicial <20%)

3= SIM PARCIAL (epitelização com redução do tamanho \geq 20%)

4= SIM TOTAL (epitelização completa)

5= Não se aplica

Crosta [_____]

0= ignorado

1= SIM INTENSA (> 50% da lesão recoberta por crosta)

2= SIM MODERADA (< 50% da lesão recoberta por crosta)

3= SIM LEVE (crosta residual)

4= Não

5 = Não se aplica

Descamação [_____]

0= ignorado

1= SIM INTENSA (descamação > 50% da superfície epitelizada)

2= SIM MODERADA (descamação < 50% da superfície epitelizada)

3= SIM LEVE (descamação residual)

4= Não

5= Não se aplica

Infiltração [_____]

0= ignorado

1= SIM INTENSA (base endurecida, palpável \geq 1cm da borda da lesão)

2= SIM MODERADA (base endurecida, palpável <1cm da borda da lesão)

3= SIM LEVE (lesão epitelizada, porém, ainda palpável ou com a borda perceptível a palpação delicada - não plana)

4= Não

5= Não se aplica

Eritema [_____]

1= SIM INTENSO (vermelho vivo)

2= SIM MODERADO (vermelho violáceo)

3= SIM LEVE (róseo)

4= Não

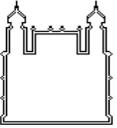
5= Não se aplica

Evolução da lesão: [_____]

0= Ignorado 1= Piora 2= Inalterada 3= Involução parcial 4= Involução total

Outras lesões exceto LTA [_____] 0= Não 1= Sim

Especificar: _____

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	AVALIAÇÃO ECG	Iniciais:
	Consulta 1: ____	_____
	Consulta 60: ____	
	Data: ____/____/____	Nº do estudo: _____

Nome: _____

Eletrocardiograma

0= Normal/ausente

Anormal (grau equivalente ao efeito adverso conforme tabela abaixo): 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

5=Não Realizado

QT_C: medida [_____]

Ritmo Cardíaco [_____]

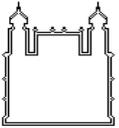
1- regular 2- irregular

Descreva outras anormalidades:

Parâmetros de toxicidade eletrocardiográfica

(Adult AIDS Clinical Trials Group August, 1992)

Toxicidade eletrocardiográfica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
	0,44s<QT _C <0,46s	alterações transitórias, assintomáticas, não tratamento ou 0,46s≤QT _C <0,50s	alterações recorrentes / persistentes, sintomáticas podendo necessitar cuidado médico ou tratamento ou QT _C ≥0,50s	arritmia instável, necessidade tratamento / hospitalização

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	<p>AVALIAÇÃO ORL</p> <p>Consulta 1: _____</p> <p>Consulta 360: _____</p> <p>Data: _____/_____/_____</p>	<p>Iniciais: _____</p> <p>Nº do estudo: _____</p>
--	--	---

Nome: _____

Avaliação otorrinolaringológica

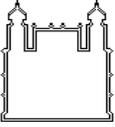
- 0= Normal
- 1= Anormal (Lesão sugestiva de leishmaniose)
- 2= Anormal (Outro diagnóstico): Tempo de evolução e descrição da lesão

Nariz: [_____]

Orofaringe: [_____]

Laringe: [_____]

Conduta:

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	AVALIAÇÃO LABORATORIAL	Iniciais: _____
	Consulta 1: _____ Consulta 60: _____ Data: ____/____/____	Nº do estudo: _____

Avaliação Laboratorial

0= Normal

Anormal (grau equivalente ao efeito adverso): 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4 5=Não Realizado

TGO/AST (U/I) : resultado [_____] grau [____]

TGP/ALT (U/I) : resultado [_____] grau [____]

FA (U/I) : resultado [_____] grau [____]

Gama GT (U/l) : resultado [_____] grau [____]

Amilase : resultado [_____] grau [____]

Lipase : resultado [_____] grau [____]

Glicose (mg/dL) : resultado [_____] grau [____]

Uréia (mg/dL): resultado [_____] grau [____]

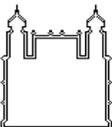
Creatinina (mg/dL): resultado [_____] grau [____]

Potássio (mEq/L): resultado [_____] grau [____]

Plaquetas (mm³x10³): resultado [_____] grau [____]

Neutrófilos (mm³x10³): resultado [_____] grau [____]

Hemoglobina (g/dL): resultado [_____] grau [____]

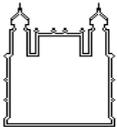
 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	<p>OUTRAS MEDICAÇÕES</p> <p>Data: ____/____/____</p>	<p>Iniciais:</p> <p>_____</p> <p>Nº do estudo:</p> <p>_____</p>
--	---	---

Medicamentos em uso, exceto o antimoniato de meglumina, de 30 dias antes do início do tratamento até o dia 60.

SIM [] NÃO []

Medicamento	Via*	Dose diária	Datas (dd/mm/aa)		Indicação
			Início	Final	
1-					
2-					
3-					
4-					
5-					
6-					
7-					
8-					
9-					
10-					

*Via de administração. Exemplos: Via oral-VO/ Intra-muscular-IM/ Subcutânea-SC

 <p>FIOCRUZ- INI LABORATÓRIO DE PESQUISA CLÍNICA E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES PREFEITURA MUNICIPAL DE TIMÓTEO</p>	<p>EFEITOS ADVERSOS</p> <p>Data: ____/____/____</p>	<p>Iniciais:</p> <hr/> <p>Nº do estudo:</p> <hr/>
--	--	---

Evento adverso n° [____]

Descrição: _____

Intensidade [____]

0= Não Avaliado 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

Relação com o medicamento do estudo [____]

0= Não Avaliado 1=Não relacionada 2=provavelmente não 3= Possível 4=Provável

Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____

Causou descontinuação do tratamento?

0= Não Avaliado 1=Não 2=sim, temporária 3= sim, definitiva

Evento adverso n° [____]

Descrição: _____

Intensidade [____]

0= Não Avaliado 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

Relação com o medicamento do estudo [____]

0= Não Avaliado 1=Não relacionada 2=provavelmente não 3= Possível 4=Provável

Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____

Causou descontinuação do tratamento?

0= Não Avaliado 1=Não 2=sim, temporária 3= sim, definitiva

Evento adverso n° [_____]

Descrição: _____

Intensidade [____]

0= Não Avaliado 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

Relação com o medicamento do estudo [____]

0= Não Avaliado 1=Não relacionada 2=provavelmente não 3= Possível 4=Provável

Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____

Causou descontinuação do tratamento?

0= Não Avaliado 1=Não 2=sim, temporária 3= sim, definitiva

Evento adverso n° [_____]

Descrição: _____

Intensidade [____]

0= Não Avaliado 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

Relação com o medicamento do estudo [____]

0= Não Avaliado 1=Não relacionada 2=provavelmente não 3= Possível 4=Provável

Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____

Causou descontinuação do tratamento?

0= Não Avaliado 1=Não 2=sim, temporária 3= sim, definitiva

Evento adverso n° [_____]

Descrição: _____

Intensidade [____]

0= Não Avaliado 1=G1 2=G2 3=G3 4=G4

Relação com o medicamento do estudo [____]

0= Não Avaliado 1=Não relacionada 2=provavelmente não 3= Possível 4=Provável

Data de início: ____/____/____ Data de término: ____/____/____

Causou descontinuação do tratamento?

0= Não Avaliado 1=não 2=sim, temporária 3= sim, definitiva