



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS**  
**DOUTORADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

**MADOLON NOVATO RIBEIRO**

**AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE  
MEGLUMINA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA  
ASSISTIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA  
EVANDRO CHAGAS**

**Rio de Janeiro**

**2019**

THESE DPCDI - INI N.R. MADELON 2019

MADOLON NOVATO RIBEIRO

AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE MEGLUNINA EM  
PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA ASSISTIDOS NO INSTITUTO  
NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós  
Graduação Strictu sensu em Pesquisa Clínica em Doenças  
Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas  
- FIOCRUZ

Orientador(as): Profa. Dra. Cláudia Maria Valette Rosalino  
Profa. Dra. Lusiele Guaraldo

**Rio de Janeiro**

**2019**

Ribeiro, Madelon Novato .

Avaliação das reações adversas ao antimoniato de meglunina em pacientes com leishmaniose cutânea assistidos no instituto nacional de infectologia Evandro Chagas / Madelon Novato Ribeiro. - Rio de janeiro, 2019.

155 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2019.

Orientadora: Claudia Maria Valete Rosalino.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo .

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Leishmaniose cutânea. 3. Antimoniato de meglunina. 4. Reações adversas. I. Título.

# MADOLON NOVATO RIBEIRO

## AVALIAÇÃO DAS REAÇÕES ADVERSAS AO ANTIMONIATO DE MEGLUNINA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA ASSISTIDOS NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS

Tese apresentada ao curso de Doutorado do  
Programa de Pós-graduação Strictu sensu em  
Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do  
Instituto Nacional de Infectologia Evandro  
Chagas - FIOCRUZ

Orientador(as): Profa. Dra. Cláudia Maria ValetéRosalino

Profa. Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovado em 08/07/2019

### Banca Examinadora

---

Profa. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel (Presidente)

Doutora em Dermatologia - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

---

Prof. Dra. Debora Cristina de Oliveira Bezerra (Membro)

Doutora Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

---

Prof. Dr. Marcelo Rosandiski. Lyra (Membro)

Doutor em Ciências - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

---

Prof. Dra. Fabíola Giordani (Membro)

Doutora em Saúde Pública- Universidade Federal Fluminense (UFF)

---

Prof. Dra. Grasielle Clotildes Kincheski (Membro)

Doutora em Farmacologia – Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

---

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Revisor e Suplente)

Doutor em Biologia Parasitária - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ)

## **HOMENAGENS ESPECIAIS**

### **A Deus**

A Deus, pelo dom da vida, não só da minha, mas da vida de todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e me impulsionaram a acreditar na concretização de mais um sonho. Obrigada, sempre!

### **À Minha Família**

Aos meus queridos pais, meus amores e a quem devo tudo que sou e ter chegado até aqui. Obrigada por me proporcionarem o meu maior bem: minha educação, meus estudos e meus conhecimentos. Essa vitória é de vocês.

Ao meu amado e querido noivo Lucas Miranda, meu presente de Deus, o homem e o amor da minha vida. Obrigada pela compreensão e paciência quando eu precisava estudar para terminar minha tese. Obrigada por estar presente nos bons e maus momentos segurando firme na minha mão. Amor além dessa vida!

Aos meus queridos sogros por me presentear com o maior amor do mundo: seu filho Lucas. Somos agora uma família e espero tê-los sempre ao nosso lado. Vocês são os melhores do mundo.

À minha amada irmã Jacline, o grande amor da minha vida. Por você morreria e nasceria todos os dias só para te ver sorrir e jamais lhe deixar sofrer. A vida é dura com você, eu sei, mas sempre estarei aqui pois cuidar de você é e sempre será minha maior e melhor missão! Agradeço a Deus por ter você ao meu lado nessa conquista.

### **Às Minhas Orientadoras**

Às minhas orientadoras e amigas Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino e Dra. Lusiele Guaraldo, que sempre estiveram ao meu lado nos bons e maus momentos, não apenas me orientando nos trabalhos científicos ou em meu Doutorado mas me ensinando valores de vida e jamais desistir por mais difícil que fosse a caminhada.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) pela oportunidade de me proporcionar uma educação ética, permitindo aprender e ajudar a sociedade, bem como atuar em uma assistência farmacêutica integral e humanizada. Agradeço também pela oportunidade de desenvolver minha pesquisa clínica em seus pacientes.

À Fundação CAPES pela bolsa de estudos e investimentos em meus conhecimentos.

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas que sempre foi responsável pela minha formação com uma visão holística, integral e humanizada.

À toda equipe multidisciplinar do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas e do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LapClinVigiLeish) pela amizade, companheirismo e ajuda ao longo desses 10 anos de FIOCRUZ. Somos uma equipe que acredita no que faz e por isso fazemos com respeito ao ser humano e à pesquisa.

À minha chefe Nubia Tavares e toda equipe do Hospital Universitario Gaffrée e Guinle pela compreensão nas ausências e por terem me dado força nesta caminhada.

Às minhas queridas técnicas de farmácia do Hospital Universitario Gaffrée e Guinle, Ana Carolina Cazeiro Vidal, Marcela Miranda e Tamires Ribeiro Cerqueira por toda ajuda e por terem sido tão amigas e companheiras durante esse todo esse tempo.

Ao meu mestre Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach por estar ao meu lado desde a Iniciação Científica. Obrigada por nos ensinar todos os dias que a humanização e a pesquisa superam todos os obstáculos.

À minha querida e amada amiga, professora, doutora e mestre Maria Inês Fernandes Pimentel por ser alguém que além de conhecimento me transmite paz e amor.

Aos membros da banca por terem aceitado o convite. É uma imensa satisfação tê-los comigo nesse momento tão especial.

À minha querida Dra. Juliane Cannary por estar sempre ao nosso lado, cuidando e sempre sendo nossa melhor médica e amiga.

Ao meu amigo José Liporage a quem devo tudo que sou profissionalmente e por me ajudar a crescer como ser humano.

À minha querida amiga e Mestranda Monique Fonseca por toda ajuda, dedicação, profissionalismo e amizade.

Às minhas queridas amigas Karine Sterque, Helen Gomes, Julia Carvalho, Betânia Malcher e Selma Aquino por sempre estarem ao meu lado.

Aos pacientes deste estudo, a quem dediquei inteiramente meu tempo em prol do cuidado e humanização em saúde.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela ajuda em minha formação acadêmica e profissional.



Deus mais uma vez segura em minha mão  
Minha alma aflita pede Tua atenção  
Cheguei no nível mais difícil até aqui  
Me ajude a concluir

Quando penso que estou forte, fraco eu estou  
Mas quando reconheço que sem Ti eu nada sou  
Alcanço os lugares impossíveis  
Me torno um vencedor

Estou sentindo minhas forças indo embora  
Mas Tua presença me renova nessa hora  
Vem Senhor vem e me leva além

O meu sonho de chegar está tão longe  
Sou humano não consigo ser perfeito  
Vem Senhor vem e me leva além

Me ajude a ousar com minha fé  
Sou pequeno eu não sei ficar de pé  
Sou dependente, tão dependente  
Vem Senhor ao meu favor

Me ajude a ousar com minha fé  
Sou pequeno eu não sei ficar de pé  
Me dá Tua mão, me tira do chão  
Vem me ajudar

O meu sonho de chegar está tão longe  
Sou humano não consigo ser perfeito  
Vem Senhor e me leva além

Me leva além  
Além, Senhor

*Bruna Karla*

RIBEIRO, MN. **Avaliação das reações adversas ao antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea assistidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas**. Rio de Janeiro, 2019. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

### Resumo

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda tratar os pacientes com leishmaniose cutânea (LC) com antimoniato de meglumina (AM) na dose de 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias, com o limite máximo de três ampolas diárias. Objetivo: Avaliar as reações adversas a medicamentos (RAM) aos diferentes esquemas de tratamento com AM em pacientes com LC atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). Método e Resultados: Artigo 1: Ensaio clínico controlado, randomizado, cego e de não-inferioridade comparando altas doses (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia) com baixas doses (5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia) de AM em 72 pacientes com LC. De todos os indivíduos, 97,2% apresentaram pelo menos uma RAM. Foram observados um maior número de RAM e de maior gravidade no grupo de alta dose. Artigo 2: Comparação da probabilidade de associação das RAM, nos 72 participantes com LC estudados no artigo 1, avaliadas pelo julgamento de especialistas e algoritmo de Naranjo. A avaliação da concordância entre as classificações de causalidade foi feita pelo cálculo do coeficiente de concordância de Kappa ponderado. A concordância entre as duas avaliações foi considerada “regular” para RAM com dose alta e “discreta” para dose baixa. A categoria “provável” foi a mais observada para ambos os métodos de avaliação. A maioria das reações classificadas como duvidosas pelo julgamento de especialistas do ensaio clínico, foi considerada como “provável” ou “possível” pelo algoritmo de Naranjo. Artigo 3: Comparação das RAM a três diferentes esquemas de tratamento para LC com AM. Coorte com 36 participantes tratados com dose padrão, 36 com dose baixa e 36 com AM por via intralesional (IL). As RAM foram classificadas segundo o sistema-órgão afetado, a gravidade, e a probabilidade de associação com o AM pelo Algoritmo de Naranjo. O tratamento padrão foi associado a um maior número de RAM e de maior gravidade que os alternativos com dose baixa via IM ou por via IL. Os diferentes esquemas de tratamento afetaram principalmente: sistema gastrointestinal, sistema muscular-esquelético, e estado geral. Artralgia, cefaleia, mialgia, toxicidade coclear e hiperlipasemia foram as RAM mais frequentes. No tratamento padrão observou-se uma maior frequência de alterações do sistema de metabolismo e nutrição e no tratamento IL observou-se uma maior frequência de reações locais. A análise pelo Algoritmo de Naranjo indicou predomínio de RAM “prováveis” em todos os grupos. Conclusões: O algoritmo de Naranjo permitiu um aumento na sensibilidade do diagnóstico das RAM, diminuindo a proporção de RAM “duvidosas”, o que sugere sua relevância na análise do perfil de segurança do medicamento. Comparado à dose alta, a baixa dose de AM e o tratamento IL foram associados a uma toxicidade significativamente menor. Considerando a menor toxicidade, embora a alta dose de antimônio por via sistêmica seja o tratamento padrão para o LC, esquemas alternativos com baixa dose IM e, particularmente, o AM IL poderia ser indicado em pacientes com LC que apresentem fatores de risco ou contra-indicação para a utilização do AM IM na dose padrão, como idosos e pacientes com comorbidades.

**Palavras-chave:** Leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina, reações adversas.

**RIBEIRO, MN. Evaluation of adverse reactions to meglumine antimoniate in patients with cutaneous leishmaniasis attended at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.** Rio de Janeiro, 2019. Thesis (Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases) – Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

### **ABSTRACT**

In Brazil, the Ministry of Health recommends treating patients with cutaneous leishmaniasis (CL) with meglumine antimoniate (MA) at a dose of 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 20 days, with a maximum limit of three daily ampoules. Objective: To evaluate the adverse reactions drug (ADR) to the different treatment regimens with MA in patients with CL treated at the Evandro Chagas National Institute of Infectology (INI). Method and Results: Article 1: Controlled, randomized, blind and non-inferiority clinical trial comparing high doses (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day) with low doses (5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day) of AM in 72 patients with CL. Nineth seven two percent of the patients had at least one ADR. Higher numbers of ADR and greater severity were observed in the group treated with high doses. Article 2: Comparison of the probability of association of ADR in the 72 participants with CL studied in article 1, evaluated by the expert judgment and Naranjo algorithm. The concordance between the causality classifications was assessed by the calculation of the weighted kappa concordance coefficient. The concordance between the two evaluations was considered "fair" for ADR with high dose and "slight" for low dose. The 'likely' category was the most observed for both assessment methods. Most of the reactions classified as "doubtful" by the judgment of the clinical trial specialists were considered "probable" or "possible" by the Naranjo algorithm. Article 3: Comparison of ADR to three different treatment regimens for CL with MA. The study comprehends a cohort with 36 participants treated with high dose, 36 with low dose and 36 with AM via intralesional (IL). The ADR were classified according to the affected organ system, severity, and probability of association with MA by the Naranjo Algorithm. High dose treatment was associated with a more of ADR and greater severity than the low dose recipients via intramuscular (IM) or via IL. The different treatment regimens mainly affected: gastrointestinal system, musculoskeletal system, and general condition. Arthralgia, headache, myalgia, hyperlipasemia and cochlear toxicity were the most frequent ADR. In the high treatment a greater frequency of alterations of the system of metabolism and nutrition was observed and in the IL treatment a greater frequency of local reactions was observed. The analysis by the Naranjo Algorithm indicated a predominance of "probable" ADR in all groups. Conclusions: The Naranjo algorithm allowed an increase in the sensitivity of the diagnosis of ADR, reducing the proportion of "doubtful" ADR, which suggests its relevance in the analysis of the safety profile of the drug. Compared to high dose, low MA dose and the IL treatment were associated with significantly lower toxicity. Considering the lower toxicity, although the high dose of systemic antimony is the standard treatment for CL, alternative regimens with low IM dose and particularly MA IL could be indicated in patients with CL presenting with risk factors or contraindication to the use of MA IM in the high dose, such as elderly patients and patients with comorbidities.

**Key words:** American cutaneous leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, adverse reactions.

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

ACR2	REDUTASE ANTIMONIAL
ADR	ADVERSE DRUG REACTIONS
AE	ADVERSE EVENTS
AM	ANTIMONIATO DE MEGLUMINA
ACE	ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR
ACL	AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS
AnB-D	DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B
AnB-L	ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL
ANVISA	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
AP	ANTIMONIAIS PENTAVALENTES
ATL	AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS
CAPES	COORDINATION FOR HIGHER EDUCATION STAFF DEVELOPMENT
CEP	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CI	CONFIDENCE INTERVAL
CL	CUTANEOUS LEISHMANIASIS
CNPq	CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO
CNPq	COUNCIL FOR SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT
CPK	CREATINO FOSFOQUINASE
cQT	CORRECTED QT INTERVAL
Cys	CISTEÍNA
Cys-Gly	CISTEINIL-GLICINA
DAIDS	DIVISION OF AIDS TABLE FOR GRADING OF SEVERITY OF ADULT AND PEDIATRIC ADVERSE EVENTS
DATASUS	DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE
DNA	ÁCIDO DESOXIRRIBONUCLEICO
EAM	EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
ECA	ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA
ECG	ELETROCARDIOGRÁFICAS

ECG	ELECTROCARDIOGRAPHIC
FAPERJ	CARLOS CHAGAS FILHO FOUNDATION FOR RESEARCH SUPPORT OF RIO DE JANEIRO STATE
Fiocruz	OSWALDO CRUZ FOUNDATION
GSH	GLUTATHIONE
IL	INTRALESIONAL
IM	INTRAMUSCULAR
IM	INTRAMUSCULARY
INI	INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
INI	EVANDRO CHAGAS NATIONAL INSTITUTE OF INFECTIOUS DISEASES
LAB	LABORATORIAIS
LAB	LABORATORY
LAPCLINVIGILEISH	LABORATÓRIO DE PESQUISAS CLÍNICAS E VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES
LC	LEISHMANIOSE CUTÂNEA
LCM	LEISHMANIOSE CUTÂNEOMUCOSA
LDH	DESIDROGENASE LÁCTICA SÉRICA
LM	LEISHMANIOSE MUCOSA
LT	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
LTA	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA
L.(V.)	LEISHMANIA (VIANNIA)
L. (L.)	LEISHMANIA (LEISHMANIA)
Lu	LUTZOMYIA
MA	MEGLUMINE ANTIMONIATE
mITT	MODIFIED-INTENTION-TO-TREAT
MLEE	MULTILOCUS ENZYME ELECTROPHORESIS
MS	MINISTÉRIO DA SAÚDE
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
OPAS	ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE
PAHO	PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION
PCR	POLYMERASE CHAIN REACTION

PP	PER-PROTOCOL
RAM	REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Sb	ANTIMÔNIO
Sb <sup>3+</sup>	ANTIMÔNIO TRIVALENTE
Sb <sup>5+</sup>	ANTIMÔNIO PENTAVALENTE
SinanNet	SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO
SPSS	STATISTICAL PACKAGE FOR SOCIAL SCIENCES
[T(SH) <sub>2</sub> ]	TRIPANOTONA
TDR1	REDUTASE DEPENDENTE DE TIOL
UFRJ	UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
UNIRIO	UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION
WHO-UMC	WORLD HEALTH ORGANIZATION - UPPSALA MONITORING CENTRE

---

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1	Reprodução de aquarela, apresentada por Carneiro da Cunha em 1912 à Sociedade Brasileira de Dermatologia, ilustrando caso de leishmaniose tegumentar americana	25
Figura 2	Número de casos de leishmaniose cutânea e de leishmaniose mucosa nas sub-regiões e em países selecionados das Américas, 2001-2016	27
Figura 3	Distribuição de espécies de <i>Leishmania</i> responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Brasil	27
Figura 4	Taxonomia do gênero <i>Leishmania</i>	29
Figura 5	Representação esquemática do ciclo de vida da <i>Leishmania</i> sp. no inseto vetor e no hospedeiro mamífero	30
Figura 6	Lesão típica de leishmaniose cutânea localizada	33
Figura 7	Leishmaniose cutânea disseminada	34
Figura 8	Leishmaniose cutânea difusa	35
Figura 9	Lesão típica de leishmaniose mucosa	37
Figura 10	Mecanismo de ação envolvendo grupos sulfidrila	44

---

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

---

Figura 1	Flowchart of participants through each stage of the study “Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis”	60
Figura 2	Different stages of the wound healing process in American cutaneous leishmaniasis	62
Figura 3	Non-inferiority plot of low dose antimony versus high dose antimony for American cutaneous leishmaniasis	67
Figura 4	Bubble plot of $-\log_{10}$ (Raw p-value) by risk difference with a two-sided 95% confidence interval sized by number of subjects with adverse events in high dose versus low dose antimony groups	68
Figura 5	Subgroup analysis: Forest plot of absolute risk difference (RD) and relative risk (RR) with two-sided 95% confidence interval (CI) for major adverse events according to low versus high dose antimony treatment	70

---

### LISTA DE FIGURA DO ARTIGO 3

---

- Figura 1 Probabilidade de associação causal das reações adversas ao 110  
antimoniato de meglumina (AM), de acordo com o Algoritmo de  
Naranjo e segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com  
leishmaniose cutânea tratados com 20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 20  
dias ou 5 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM)  
ou com AM por via intralesional (IL)
-



---

### LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

---

Tabela 1	Baseline demographic and clinical characteristics of the modified intention-to-treat population	65
Tabela 2	Primary and secondary outcomes	66

---

### LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

---

Tabela 1	Clinic, eletrocardiografic (ECG) and laboratory (Lab) adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg (n=337) or 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg (n=259) of meglumine antimoniate (MA) treatment according to severity (DAIDS 2017), Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil	91
Tabela 2	Ratings of expert judgment and Naranjo algorithm on causality agreement of adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=337) or 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil	91
Tabela 3	Severity of adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=337) or 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), according to the expert judgment and Naranjo algorithm causality assessment. Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil	91
Tabela 4	Clinic, electrocardiographic (ECG) and laboratory (Lab) adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=337) or 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), according to the expert judgment and Naranjo algorithm causality assessment. Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil	92
Tabela 1a	<b>Additional file 1</b>	93
Tabela 2a	<b>Additional file 2</b>	93
Tabela 3a	<b>Additional file 2</b>	94

---

### LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3

---

Tabela 1	Características sócio-demográficas e clínicas, segundo o grupo de tratamento, de 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina (AM) 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	108
Tabela 2	Dose diária e dose total de Sb <sup>5+</sup> utilizadas, segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina (AM) 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	108
Tabela 3	Número de reações adversas (RAM) ao antimoniato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	108
Tabela 4	Reações adversas ao antimoniato de meglumina (AM), de acordo com o sistema órgão afetado e segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	109
Tabela 5	Gravidade das reações adversas ao antimoniato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	109
Tabela 6	Gravidade das reações adversas clínicas, eletrocardiográficas (ECG) e laboratoriais (Lab) ao antimoniato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL)	109
Tabela 1a	<b>Arquivo adicional 1</b>	111
Tabela 2a	<b>Arquivo adicional 2</b>	112
Tabela 3a	<b>Arquivo adicional 3</b>	114

---

## **LISTA DE APÊNDICE DO ARTIGO 1**

---

Apêndice S1	Justification of non-inferiority margin and assay sensitivity analysis (DOCX)	72
Apêndice S2	Flowchart of subjects with diagnosis of clinical failure. (DOCX)	72
Apêndice S3	CONSORT 2010 checklist of information for reporting a randomised trial. (DOCX)	72
Apêndice S4	The CONSORT extension checklist for reporting noninferiority and equivalence trials (DOC)	72
Apêndice S5	Trial study protocol in English (translated version) (PDF)	72
Apêndice S6	Trial study protocol in Portuguese (original version) (PDF)	72

---

## **LISTA DE ANEXOS**

---

<b>ANEXO 1</b>	Formulário de coleta de dados do Ensaio Clínico	137
<b>ANEXO 2</b>	Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	149
<b>ANEXO 3</b>	Classificação de gravidade DAIDS, 2017	153
<b>ANEXO 4</b>	Classificação de causalidade pelo Algoritmo de Naranjo	155

---

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	22
<b>1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)</b> .....	22
<b>1.2 A HISTÓRIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) ...</b>	23
<b>1.3 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO</b> .....	26
<b>1.4 PRINCIPAIS ESPÉCIES DE LEISHMANIA ENVOLVIDAS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) NO BRASIL</b> .....	28
<b>1.5 CICLO BIOLÓGICO</b> .....	29
<b>1.6 FORMAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)</b> .....	31
1.6.1 Leishmaniose cutânea.....	31
1.6.2 Leishmaniose cutânea localizada .....	32
1.6.3 Leishmaniose cutânea disseminada .....	33
1.6.4 Leishmaniose cutânea difusa .....	34
1.6.5 Leishmaniose mucosa .....	35
<b>1.7 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)</b> .....	37
1.7.1 Antimoniais pentavalentes.....	41
1.7.2 Anfotericina .....	46
1.7.3 Pentamidina .....	47
<b>1.8 EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E TERAPIA INTRALESIONAL NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS (INI) FIOCRUZ</b> .....	48
<b>1.9 USO SEGURO DE MEDICAMENTOS E FARMACOVIGILÂNCIA</b> .....	50
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	54
<b>3. OBJETIVOS GERAIS</b> .....	55
<b>4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	55
<b>5. ARTIGOS</b> .....	56
Artigo 1 - Low versus high dose of antimoniate for Amerecan cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil.....	57
Introduction .....	58
Methods .....	59
Results .....	64

Discussion .....	69
Conclusion .....	72
References .....	73
Artigo 2 - Improving the assessment of adverse drug reactions in a clinical trial of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: contributions of Naranjo algorithm .....	77
Introduction .....	78
Methods .....	80
Results .....	82
Discussion .....	84
Conclusion .....	87
References .....	88
Artigo 3 – Perfil de segurança do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: comparação entre o esquema padrão e alternativo .....	95
Introdução .....	96
Métodos .....	97
Resultados .....	99
Discussão .....	100
Conclusões .....	103
Referências .....	104
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	115
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	116
ANEXO 1 – Formulário de Coleta de Dados do Ensaio Clínico .....	137
ANEXO 2 – Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) .....	149
ANEXO 3 – Classificação de gravidade DAIDS 2017.....	153
ANEXO 4 – Classificação de causalidade pelo Algoritmo de Naranjo.....	155

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias, não contagiosas, que acometem o ser humano e são causadas por várias espécies de protozoários pertencentes ao gênero *Leishmania* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A leishmaniose tegumentar americana (LTA) acomete a pele e as mucosas das vias aerodigestivas superiores (CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014; MOTA; MIRANDA, 2011).

Taxonomicamente o gênero *Leishmania* pertence ao Reino Protozoa, Filo Sarcomastigophora, Subfilo Mastigophora, Classe Zoomastigophora, Ordem Kinetoplastida, Subordem Trypanosomatida, Família Trypanosomatidae. Esse gênero pode ser subdividido em dois subgêneros: *Viannia* e *Leishmania*, os quais diferem principalmente no sítio de desenvolvimento do parasito dentro dos vetores (LAINSON; SHAW, 1987; MISHRA et al., 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SHAW; 1994; SIQUEIRA, 2011).

O parasito é transmitido pela picada de fêmeas infectadas de flebotomíneos, dípteros da sub-família Phlebotominae (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* – no Novo Mundo, e *Phlebotomus* – no Velho Mundo (GARBIN et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014; MOTA; MIRANDA, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; WHO, 2017).

No Rio de Janeiro, Brasil, a LTA é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lu. intermedia* ao ambiente domiciliar e peridomiciliar (ASHFORD, 2002; SHAW, 1994).

A LTA, assim como as outras doenças infecto-parasitárias, ocorre com mais frequência em áreas de baixo nível socioeconômico, onde a maioria da população apresenta baixa escolaridade (MOREIRA et al., 2002; PASSOS et al., 2001).

A importância da LTA no contexto da saúde pública vem aumentando devido à modificação de suas características epidemiológicas (ANDRADE et al., 2012). O vetor tende a adaptar-se às condições observadas em áreas peridomésticas, principalmente em razão do acúmulo de matéria orgânica gerada por animais domésticos e más condições sanitárias (PELLISSARI et al., 2011). Ela ocorre de forma endêmico-epidêmica apresentando diferentes

padrões de transmissão, relacionados não somente à penetração do ser humano em focos silvestres, o que sugere a possível adaptação dos vetores a ambientes modificados e reservatórios (BATISTA et al., 2014).

## 1.2 A HISTÓRIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

Desde a antiguidade existem relatos compatíveis com a LTA. No Peru, foram encontradas cerâmicas pré-colombianas, datadas de 400 a 900 anos d.C., que apresentam mutilações de lábios e narizes, a princípio confundidas com a sífilis, mas que são características da uta e espundia, denominações locais para as formas cutânea e mucosa da LTA, hoje conhecida como leishmaniose cutânea-mucosa (LAINSON; SHAW, 1988; MOTA; MIRANDA, 2011). Em 1571, foi relatado por Pedro Pizarro que povos residentes no Peru apresentavam uma doença que causava deformação no nariz (BASANO; CAMARGO, 2004; MOTA; MIRANDA, 2011; RATH et al., 2003). Posteriormente, através de estudos de paleomedicina, foram descobertas múmias com lesões de pele e mucosas características da leishmaniose (SANTOS, 1994). Em 1903, em Massachusetts, nos Estados Unidos, James Homer Wright observou formas de protozoários em amostras retiradas de úlcera cutânea de uma paciente acometida pelo botão do oriente e, na ocasião, propôs o nome de *Welcozoma tropicum* ao parasito, que foi mais tarde renomeado para *Leishmania (Leishmania) tropica* (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; MOTA; MIRANDA, 2011; RATH et al., 2003).

No Brasil, estudos das cerâmicas antropomórficas produzidas por nossos ancestrais indígenas, por seu caráter rudimentar, não permitiram a identificação da LTA (BASANO; CAMARGO, 2004; MOTA; MIRANDA, 2011; RATH et al., 2003). A primeira referência compatível com LTA no Brasil encontra-se no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, que relata a viagem de Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga até o Peru, percorrendo as regiões do vale amazônico (BASANO; CAMARGO, 2004; GONTIJO; CARVALHO, 2003; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; VALE; FURTADO, 2005). Modelos encontrados no Museu da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, datados de 1882 a 1884, que representam casos de leishmaniose tegumentar (LT) e reproduções em aquarela de casos de afecções ulcerosas do nariz apresentados à Sociedade Brasileira de



Dermatologia em 1912, são fortes evidências da ocorrência da doença no Brasil, no final do século XIX (VALE; FURTADO, 2005) (Figura 1).

Uma revisão realizada por Eduardo Rabello, em 1925, concluiu que a LT já existia no País há muitos anos e distinguiu três períodos na história da doença. O primeiro, de origem incerta e baseada em referências vagas, vai até 1895, ano da observação clínica do 'botão da Bahia' e sua filiação ao 'botão do Oriente'. O segundo estende-se até 1909, quando é identificado e descrito por Adolpho Lindenberg o agente etiológico da “úlcer de Baurú”, semelhante a *L. (L.) tropica* (descrita por Wright) agente causal do botão do oriente, em trabalhadores vindos de áreas de desmatamento para construção de rodovias no interior de São Paulo, durante a construção da Estrada de Ferro Noroeste do Brasil. A doença ficou conhecida por úlcera de Bauru porque em 1908 ocorreu o aparecimento de numerosos doentes oriundos destas áreas de desmatamento, principalmente da cidade de Bauru, onde ficavam os dormitórios destes trabalhadores. O terceiro se inicia em 1910 com o achado do parasito em lesões mucosas, então incorporadas ao quadro clínico da doença, indo até a época da publicação da revisão (RABELLO, 1925).

A descoberta foi concomitantemente confirmada pelos cientistas brasileiros Carini e Paranhos. Entretanto, foi o médico paraense Gaspar de Oliveira Vianna, em 1911, que identificou o parasito num caso de leishmaniose cutânea disseminada encontrado na cidade de Paraíba do Sul, denominando-o de *L. (V.) braziliensis*, por considerar o parasito diferente de *L. (L.) tropica*, ficando assim denominado o agente etiológico da “úlcer de Bauru”, “ferida brava” ou “nariz de tapir” (SILVEIRA et al., 1997). Até a década de 1960 *L. (V.) braziliensis* era a única espécie conhecida. Hoje são conhecidas outras espécies de *Leishmania* associadas à LTA no Brasil: *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lindenbergi* e *L. (L.) amazonensis* (GRIMALDI et al., 1989; SILVEIRA et al., 2002).

Em abril de 1912, em Belo Horizonte, no 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia, Gaspar Vianna comunicou à Sociedade Brasileira de Dermatologia os primeiros casos de cura da LTA com o emprego do tártaro emético, medicamento que utilizou em 1911 e, desde então aplicava experimentalmente. D’Utra e Silva (1915) afirmou que havia observado e recebido no Instituto Oswaldo Cruz casos de LTA provenientes de todos os estados brasileiros, com exceção dos estados do Sul. Contudo, observou que embora não tivesse conhecimento de casos assinalados nos estados do sul, era muito provável que existissem no Paraná, uma vez que já se conhecia a existência de foco endêmico desta doença no Paraguai, país limítrofe deste

estado. O mesmo autor registra ainda ter recebido doentes das cidades de norte a sul do estado do Rio de Janeiro (FURUSAWA; BORGES, 2014).

Em 1939/1940, Samuel Barnsley Pessoa descreve a LTA como “doença profissional da margem de mata” e, em 1941, estima em mais de 30 mil o número de doentes “somente nas zonas rurais da região considerada de alta endemicidade” (MAGALHÃES, 1981). Em 1954, o médico sanitário Thomaz Corrêa Aragão afirma que a LTA afeta o cão e a raposa, reservatórios da doença. Magalhães (1981) observa ainda que a LTA apresentava, então, estreita relação com florestas e derrubadas de matas, mostrando alta prevalência nas frentes pioneiras de colonização em regiões anteriormente cobertas por matas nativas. Algum tempo depois, a doença difundiu-se igualmente com grande intensidade em Minas Gerais, por ocasião da construção da Estrada de Ferro Vitória-Minas e do desbravamento da região florestal dos rios Mucuri e Doce. Ao mesmo tempo, comprovava-se a existência da doença em todos os estados brasileiros (BASANO; CAMARGO, 2004; MAGALHÃES, 1981; VALE; FURTADO, 2005), coincidindo com o desflorestamento provocado pela construção de estradas e instalação de aglomerados populacionais (MAGALHÃES, 1981). Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considerou as leishmanioses como a segunda doença causada por protozoários de maior importância em saúde pública. É descrito que, na América Latina, a doença apresenta dois padrões epidemiológicos: surtos epidêmicos associados à derrubada de florestas em regiões pioneiras, que constitui o padrão clássico da enfermidade, e a transmissão em regiões de colonização antiga, associada às formas de ocupação do espaço, particularmente do espaço rural, embora também possa ocorrer em áreas urbanas (BEDOYA-PACHECO et al., 2011; NEGRÃO; FERREIRA, 2009).

Figura 1 - Reprodução de aquarela, apresentada por Carneiro da Cunha em 1912 à Sociedade Brasileira de Dermatologia, ilustrando caso de leishmaniose mucosa



Fonte: VALE; FURTADO, 2005.

### 1.3 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

A leishmaniose cutânea (LC) é um problema de saúde global sendo classificada pela OMS como uma doença tropical negligenciada (ALVAR et al., 2012). A LC apresenta um registro anual de 0,7 a 2 milhões de novos casos (ALVAR et al., 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; WHO, 2016), distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia). Em 88 países em todo o mundo, 350 milhões de pessoas correm o risco de adoecer com LC, a maioria dos quais em países em desenvolvimento (ALVAR et al., 2012; WHO, 2016). A leishmaniose do Velho Mundo é considerada geralmente benigna e auto-limitada (CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014; PACE, 2014). Os dez países com o maior número de casos são o Afeganistão, Argélia, Colômbia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão do Norte, Costa Rica e Peru. Juntos estes países representam de 70 a 90% da incidência global estimada da LT (ALVAR et al., 2012; STOCKDALE; NEWTON, 2013).

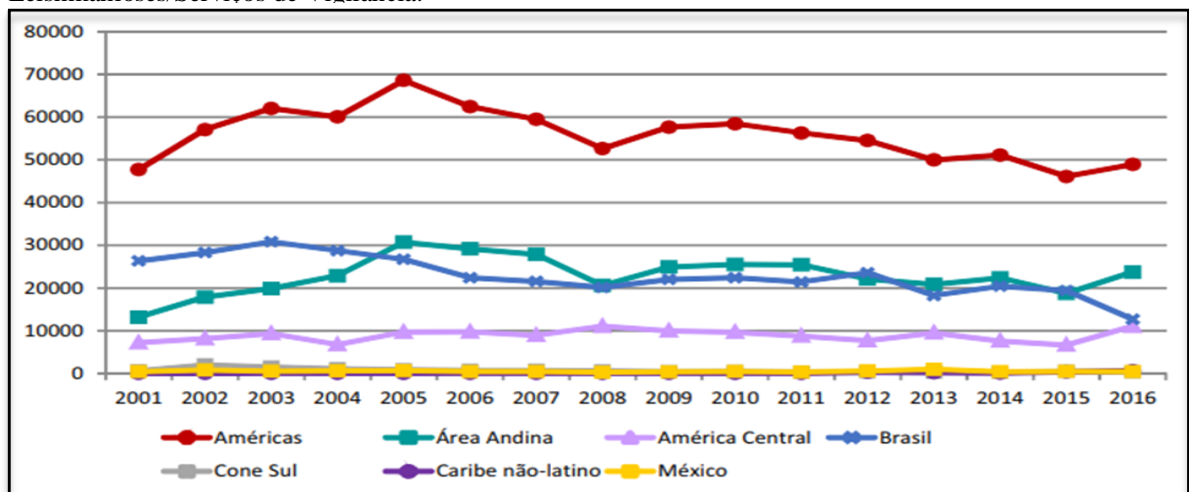
Segundo o boletim epidemiológico da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) de fevereiro de 2018, foram notificados 892.846 casos novos de LTA, distribuídos em 17 dos 18 países endêmicos das Américas, entre 2001-2016. A série histórica mostra que a partir de 2009 até 2015 houve uma redução dos casos de LC nas Américas. Em 2016 foi registrado um aumento de 6,15% com relação ao ano anterior, sendo os maiores aumentos observados nos registros de casos das sub-regiões da América Central (66%) e área Andina (27%). Em 2016, 17 países endêmicos reportaram 48.915 casos das formas cutânea e mucosa. Os maiores números de registros foram feitos pelo Brasil (12.690), Colômbia (10.966), Nicarágua (5.423) e Peru (7.271) que juntos representaram 74,3% do total de casos nas Américas (Figura 2) (OMS, 2018).

No Brasil, a LTA representa principalmente uma endemia rural e tem notificação obrigatória, segundo o decreto do Senado Federal nº 51.838 de 14 de março de 1963 (BRAHIM et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A leishmaniose está presente nas cinco regiões do Brasil e *L. (V.) braziliensis* é o agente causal predominante (Figura 3). As maiores proporções de casos são das regiões Norte e Nordeste. Até os anos 90, quase a totalidade dos casos ocorria na região Nordeste, entretanto ao longo dos anos houve uma expansão para as regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste. O Brasil é o terceiro país com o maior número de casos novos registrados no mundo, com uma média anual de aproximadamente 21.000 casos no período de 2009 a 2013 (CVE, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Entre 2010 e 2016,

foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SinanNet) mais de 137 mil casos de LTA.

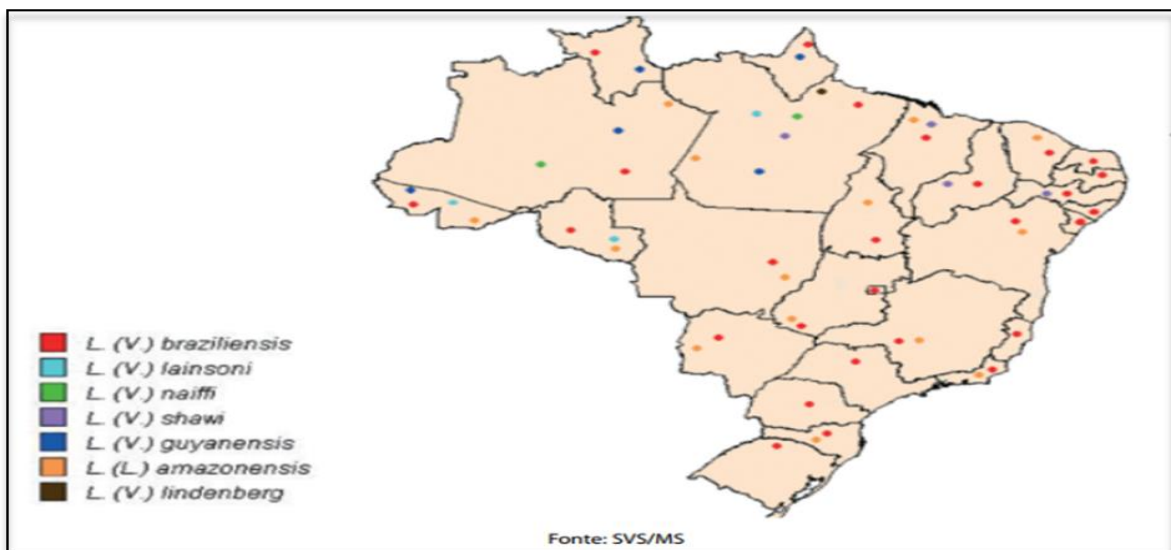
No Brasil, entre 2001 e 2013, foram relatadas 1.522 mortes de 337.336 pacientes com LTA, uma taxa de letalidade de 4,51/1.000 casos (BRASIL, 2015). Como a LTA não é, em princípio, uma doença letal, podemos supor que parte dos óbitos notificados se deva a complicações relacionadas ao tratamento da mesma (BRASIL, 2013; BRAHIM et al., 2017).

Figura 2 - Número de casos de leishmaniose cutânea e mucosa nas sub-regiões e em países selecionados das Américas, 2001-2016. Fonte: SisLeish-OPAS/OMS: Dados registrados pelos Programas Nacionais de Leishmanioses/Serviços de Vigilância.



Fonte: Ministerio da Saúde, 2017.

Figura 3 - Distribuição de espécies de *Leishmania* responsáveis pela transmissão da leishmaniose tegumentar americana do Brasil.

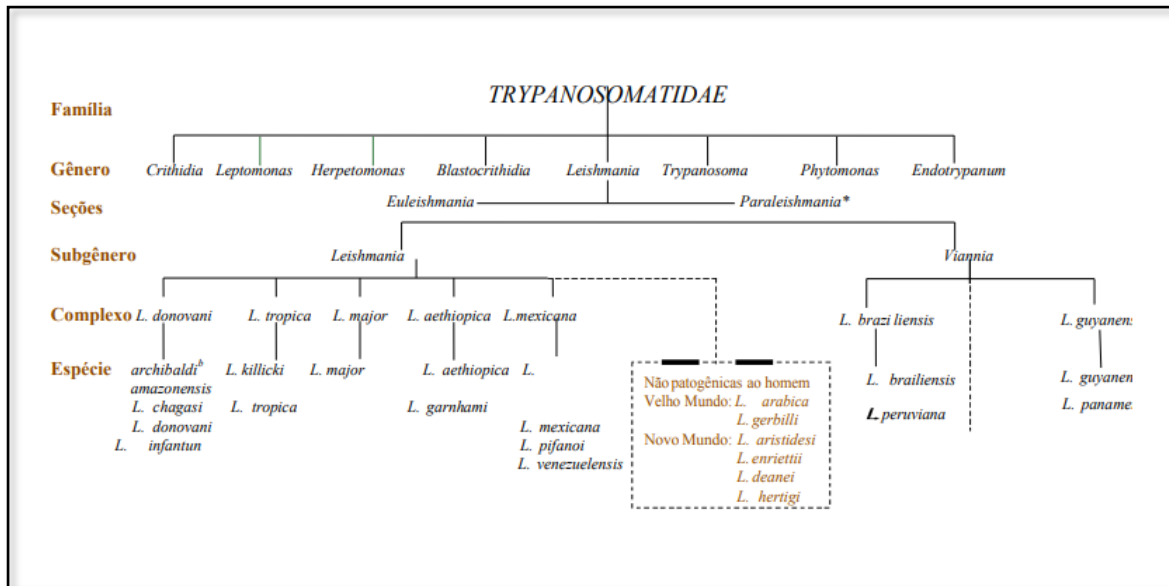


Fonte: Ministerio da Saúde, 2017.

#### 1.4 PRINCIPAIS ESPÉCIES DE LEISHMANIA ENVOLVIDAS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA) NO BRASIL

São reconhecidas atualmente nas Américas 12 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em animais. Até o momento, seis espécies de *Leishmania*, pertencentes aos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, foram identificadas no Brasil como causadoras de LTA humana (BASANO; CAMARGO, 2004; MOTA; MIRANDA, 2011; FURUSAWA; BORGES, 2014; LAINSON; SHAW, 1987; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MIRANDA, 2011; SHAW, 1994) (Figura 4):

- *Leishmania (V.) braziliensis*: pode causar lesões cutâneas e mucosas e é a espécie mais prevalente no Brasil. É encontrada em todas as zonas endêmicas do País estando geralmente associada à presença de animais domésticos. É transmitida por diferentes espécies de flebotomíneos como *Lu. whitmani*, *Lu. wellcomei* e *Lu. intermedia*, dentre outras.
- *Leishmania (V.) guyanensis*: causa sobretudo lesões cutâneas. As principais espécies de flebotomíneos envolvidas na transmissão são *Lu. umbratilis*, *Lu. anduzei* e *Lu. Whitmani*.
- *Leishmania (V.) naiffi*: ocorre na Amazônia, nos Estados do Pará e Amazonas, tendo o tatu como reservatório natural. O parasito causa LC de evolução benigna e seus principais vetores são a *Lu. squamiventris*, *Lu. paraensis* e *Lu. ayroza*.
- *Leishmania (V.) shawi*: responsável por casos esporádicos de LC no Amazonas e Pará, tem como reservatórios vários animais silvestres como macacos, preguiças e procionídeos e tem como vetor *Lu. whitmani*.
- *Leishmania (V) lainsoni*: registrada apenas na Amazônia, tem a paca como animal suspeito de reservatório natural e como vetor *Lu. ubiquitalis*.
- *Leishmania (L.) amazonensis*: agente etiológico de LTA, incluindo a forma anérgica ou leishmaniose cutânea difusa. Seus reservatórios são roedores e marsupiais e *Lu flaviscutellata* e *Lu. olmeca* os principais vetores.

Figura 4 - Taxonomia do gênero *Leishmania*.

Fonte: Ministério da Saúde, 2017.

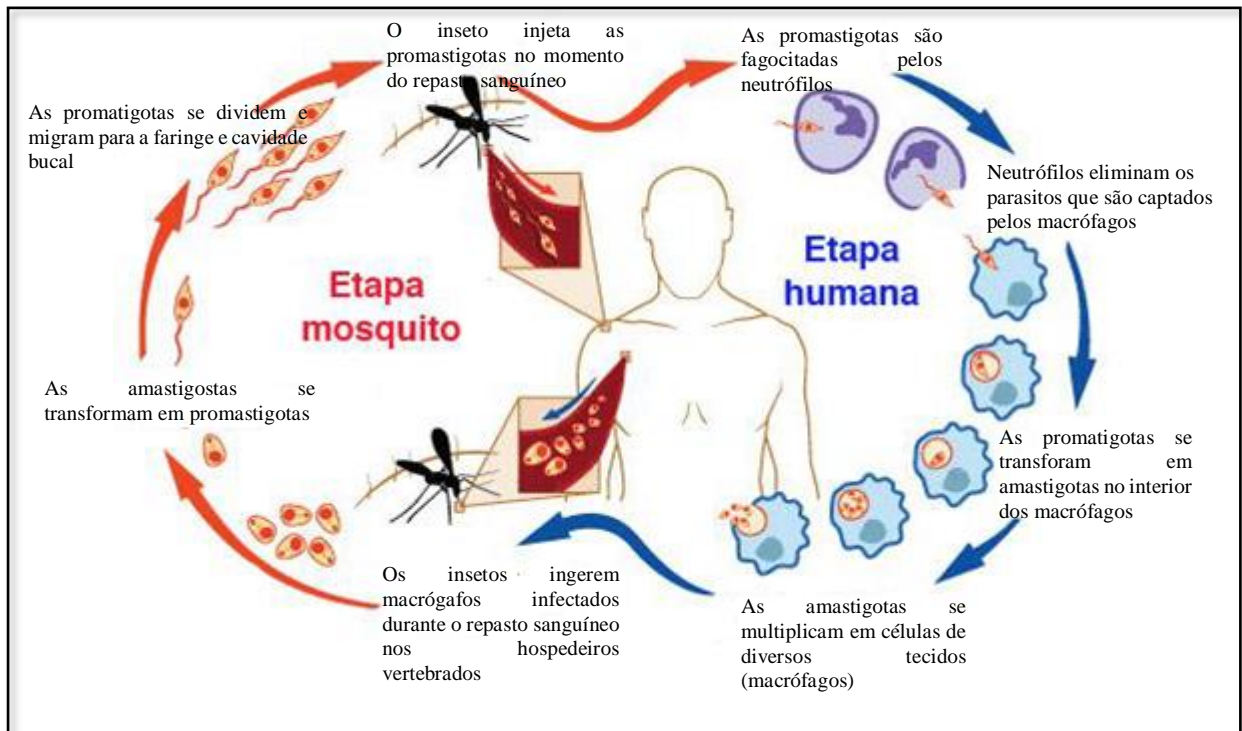
## 1.5 CICLO BIOLÓGICO

A leishmânia é um parasito intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear e um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae (MICHALICK, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SIQUEIRA, 2011). O ciclo biológico dos parasitos do gênero *Leishmania* envolve duas fases (Figura 5): a primeira no hospedeiro invertebrado (flebotomíneo), em que ocorre a transformação da forma amastigota (estágio aflagelado) em forma promastigota (estágio flagelado e infectante), e a segunda fase, no hospedeiro vertebrado (ser humano e outros animais), em que a forma promastigota se transforma em forma amastigota. Durante o repasto sanguíneo nos hospedeiros vertebrados, o inseto ingere as formas amastigotas presentes nos macrófagos da linfa intersticial e nos monócitos do sangue circulante (BESTEIRO et al., 2007; MICHALICK, 2011; RAMALHO-ORTIGÃO; SARAIVA; TRAUB-CSEKÖ, 2010; SIQUEIRA, 2011). No tubo digestivo do flebótomo, ocorre a transformação em formas promastigotas. Por um processo chamado metaciclogênese, as formas promastigotas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas) (KOBETS et al., 2012). As formas promastigotas sofrem modificações bioquímicas e perdem sua capacidade de adesão ao epitélio do intestino do flebótomo. Como resultado, as formas promastigotas metacíclicas migram para a faringe e cavidade bucal, de onde são transmitidas ao hospedeiro

vertebrado durante o próximo repasto sanguíneo (SACKS; KAMHAWI, 2001). A saliva do inseto possui diversos componentes biológicos ativos, como anticoagulante, vasodilatador e antiagregante plaquetário, os quais favorecem o fluxo de sangue, o acúmulo linfático no local e facilitam o repasto sanguíneo. Possui também fatores com ação quimiotática para monócitos e células imunorreguladoras com capacidade de interagir com os macrófagos, aumentando sua proliferação e impedindo sua ação efetora na destruição dos parasitos (BESTEIRO et al., 2007; MICHALICK, 2011; SIQUEIRA, 2011).

No hospedeiro vertebrado, as formas promastigotas são fagocitadas pelos macrófagos, ocorrendo então a transformação em formas amastigotas nos fagolisossomas, que contêm substâncias responsáveis pela destruição de microorganismos. À medida que as formas amastigotas vão se multiplicando, os macrófagos se rompem liberando parasitos que são fagocitados por outros macrófagos. Embora os macrófagos sejam células fagocitárias especializadas no combate a agentes infecciosos, as formas amastigotas de *Leishmania* desenvolveram mecanismos de defesa capazes de subverter sua capacidade microbicida, conseguindo sobreviver neste ambiente potencialmente tóxico e multiplicar-se até a ruptura da célula, quando são liberadas para infectar outros macrófagos, propagando a infecção (BESTEIRO et al., 2007; MICHALICK, 2011; SIQUEIRA, 2011).

Figura 5 – Representação esquemática do ciclo de vida da *Leishmania* sp. no inseto vetor e no hospedeiro mamífero.



Fonte: [https://www.researchgate.net/figure/Ciclo-biologico-de-Leishmania-en-el-hospedador-definitivo\\_fig4\\_279506140](https://www.researchgate.net/figure/Ciclo-biologico-de-Leishmania-en-el-hospedador-definitivo_fig4_279506140)

## 1.6 FORMAS CLÍNICAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

No Brasil a LTA é uma afecção dermatológica de importância devido ao risco de ocorrência de deformidades que podem ser produzidas nos seres humanos. Tais agravos apresentam um impacto psicológico e social nos doentes, principalmente, pelo fato de gerar exclusão social (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da relação do parasito com seu hospedeiro, a doença pode apresentar diferentes formas clínicas (COELHO, 2010; GARBIN et al., 2017; MARZOCHI, 1992; MOTA; MIRANDA, 2011; SCHUBACH, 2010).

A LTA se manifesta sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM) ou cutâneo-mucosa (LCM) (GARBIN et al., 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MOTA; MIRANDA, 2011).

### 1.6.1 Leishmaniose Cutânea

A LC representa a manifestação clínica mais frequente. A úlcera típica de LC é única; arredondada; indolor; medindo até alguns centímetros; base infiltrada e endurecida; bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas; fundo granuloso e avermelhado; e localizada em áreas expostas do corpo mais acessíveis às picadas dos vetores (GOTO; LINDOSO, 2012). A LC também pode se apresentar como pápulas, nódulos ou placas. Podem ocorrer, também, invasão de linfonodos regionais e progressão para lesões mucosas (ASHFORD, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Em casos mais raros, as lesões podem ser numerosas, caracterizando a forma denominada leishmaniose cutânea disseminada. As lesões apresentam aspectos variados e a infecção secundária bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (ASHFORD, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A leishmaniose cutânea apresenta como manifestações clínicas: a forma cutânea localizada, forma cutânea disseminada e forma cutânea difusa (MINISTÉRIO DA SAÚDE; NYLÉN; EIDSMO, 2012).



### 1.6.2 Forma Cutânea Localizada

A leishmaniose cutânea localizada (LCL) é a forma mais frequente da doença e é definida pela presença de lesões exclusivamente na pele (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SILVEIRA; LAINSON; CORBETT, 2004). A LC é causada principalmente por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis* (SOARES et al., 2017). Na região Norte, as lesões múltiplas são frequentemente causadas por *L. (V.) guyanensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A LCL representa o acometimento primário que se inicia no ponto de inoculação das promastigotas infectantes, através da picada do vetor, para qualquer das espécies de *Leishmania* causadoras da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A lesão primária é geralmente única, embora eventualmente múltiplas picadas do flebotomíneo ou a disseminação local possam gerar um número maior de lesões (MARZOCHI, 1992). Após um período de incubação variável de 10 dias a três meses, a lesão surge como uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo. Em alguns casos, é acompanhada de adenopatia regional, com ou sem linfangite. Com o curso da doença, evolui geralmente para ulceração local sendo possível encontrar formas impetigóide, liquenóide, tuberculosa ou lupóide, nodular, vegetante e ectimatóide. A lesão é geralmente do tipo úlcera, com tendência a cura espontânea, podendo ser única ou múltipla e apresenta uma boa resposta ao tratamento. São frequentes as ulcerações com bordas elevadas, endurecidas e fundo com tecido de granulação (Figura 6) (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2014).

Figura 6 - Lesão típica de leishmaniose cutânea.



Fonte: LaPClinVigiLeish/INI/Fiocruz, 2008.

### 1.6.3 Forma Cutânea Disseminada

A forma cutânea disseminada da LTA é rara e pode ser observada em poucos casos sendo caracterizada pelo aparecimento de múltiplas lesões, geralmente ulceradas, papulosas e de aparência acneiforme que acometem vários segmentos corporais, envolvendo com frequência a face e o tronco, distantes do sítio de inoculação primária (Figura 7) (MARZOCHI, M; MARZOCHI, K, 1994). Após o desenvolvimento das lesões primárias, provavelmente ocorre a disseminação do parasito por via hemática ou via linfática, mais ou menos aguda, que se estabelece às vezes em horas ou poucos dias, causando lesões distantes do local da picada. Adenomegalia satélite é raramente detectada nos pacientes com a forma disseminada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). As lesões, apesar de numerosas (CARVALHO et al, 1994), respondem ao tratamento medicamentoso habitual. A forma disseminada usualmente apresenta imunidade celular preservada, evidenciada pela positividade da intradermorreação de Montenegro. As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 7 - Lesões típicas de leishmaniose cutânea disseminada.



Fonte: Ministério da saúde, 2017.

#### 1.6.4 Forma Cutânea Difusa

Entre as formas menos comuns de LTA encontra-se a leishmaniose cutânea difusa (LCD), situada no pólo anérgico da doença, em oposição à forma hiperérgica representada pela LM/LCM (GOTO; LINDOSO, 2010). Apesar de constituir uma forma clínica rara, a LCD é grave, pois os pacientes com anergia apresentam uma deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No que diz respeito aos aspectos clínicos, observa-se que no local da inoculação surge uma lesão única onde forma-se uma mácula, pápula ou nódulo que, ao contrário do que geralmente ocorre na LC, não ulcera, evoluindo de forma lenta com formação de placas e múltiplas nodulações em várias áreas do tegumento recobrimdo grandes extensões cutâneas; depois, aparecem outras lesões semelhantes por disseminação hemática do parasito, em um período de tempo que varia de alguns meses a anos (Figura 8) (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MOTA; MIRANDA, 2011). No Brasil, a doença é causada por *L. (L.) amazonensis*. As lesões, via de regra, não cicatrizam espontaneamente e não respondem bem ao tratamento medicamentoso (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Figura 8 - Lesão típica de leishmaniose cutânea difusa.



Fonte: Ministério da saúde, 2017.

#### 1.6.5 Leishmaniose Mucosa

A leishmaniose mucosa (LM) ou mucocutânea também denominada espúndia, é causada por *L. (V.) braziliensis*. A LM manifesta-se como lesões crônicas e destrutivas dos tecidos nasais, orais, faríngeos e laríngeos (COSTA et al., 2014; MARZOCHI, M; MARZOCHI, K, 1994) com escassez de parasitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Alguns pacientes que desenvolvem LM apresentam destruição tecidual gradual associada a intensa resposta inflamatória com comprometimento das vias aéreas e digestivas superiores (AMATO et al., 2003; AMATO et al., 2008; TUON et al., 2008).

A LM pode ocorrer anos após o início da LC e alguns pacientes referem história de LC de evolução crônica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Pode haver lesão de mucosa sem lesão primária da pele (leishmaniose mucosa de origem indeterminada (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994); nesta situação, pode ter havido uma lesão primária abortiva (ASHFORD, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). No entanto, o acometimento mucoso pode surgir com a lesão cutânea ainda em atividade (leishmaniose mucosa concomitante), ou anos após sua cicatrização (leishmaniose mucosa tardia) (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). Acredita-se que a lesão mucosa metastática ocorra por disseminação linfática ou por disseminação hemática das leishmânias inoculadas na pele para

as mucosas nasal, orofaringe, palatos, lábios, língua e, excepcionalmente, traquéia e árvore respiratória inferior (AZEREDO-COUTINHO, MENDONÇA, 2014; GARBIN et al., 2017; MOTA; MIRANDA, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Apesar de ainda não ser bem elucidado, alguns fatores que podem contribuir para progressão para forma mucosa incluem, além da disseminação parasitária, o sistema imune do paciente, a demora na cicatrização da lesão inicial e tratamento inicial inadequado (MARSDEN, 1986; MIRA, 2011). Em um estudo comparativo entre pacientes com LTA que apresentaram resolução espontânea das lesões e pacientes que foram submetidos ao tratamento preconizado, verificou-se a importância de um acompanhamento clínico e otorrinolaringológico visando o monitoramento das condições clínicas dos pacientes (RIBEIRO, 2015). É possível que lesões mucosas, pelo menos em alguns casos, tenham início insidioso e precoce, sendo os pacientes diagnosticados inicialmente como apresentando LC, e posteriormente, erroneamente diagnosticados como apresentando forma tardia de LM (COSTA et al., 2014). Pacientes com cura espontânea foram acompanhados, sem tratamento, por pelo menos 5 anos sem evoluir para LM ou reativar a LC (RIBEIRO, 2015).

Dentre as lesões mucosas distinguem-se as seguintes variedades: forma úlcero-infiltrante, poliposa e terebrante. Na quase totalidade dos casos a LM acomete a mucosa nasal com crostas e edemas (Figura 9), com importante comprometimento do septo, seguindo-se em frequência o envolvimento da mucosa oral, mucosa faríngea e mucosa laríngea (COSTA et al., 2014; MELGARES, 2012; NETO et al., 2008, RUAS et al., 2014). O envolvimento oral na LTA, além de ser considerado de pior prognóstico na forma mucosa também está associado a um pior resultado terapêutico (COSTA, et al., 2014). Quando não realizado o tratamento adequado, as úlceras adquirem aspecto necrótico e ocorre destruição parcial ou total de tecidos cartilagosos e linfadenopatia acentuada (KHEZZANI; BOUCHEMAL, 2017; TORRES-GUERRERO et al., 2017). No entanto, independente de ser tratada, a LM pode deixar sequelas, sendo a perfuração septal a mais frequentemente observada (COSTA et al., 2014; MELGARES, 2012; NETO et al., 2008, RUAS et al., 2014).

As manifestações clínicas mais comuns observadas em pacientes com LM são secreção nasal, eliminação de crostas, disfagia, odinofagia, obstrução nasal, epistaxe, dispneia, rouquidão e tosse. As lesões mucosas apresentam eritema, infiltração, crostas, sangramento, erosão e úlceras com fundo granuloso (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2014; COSTA et al., 2014; MOTA MIRANDA 2011; RUAS et al., 2014).

Figura 9 - Lesão típica de leishmaniose mucosa.



Fonte:LaPClinVigiLeish /INI/Fiocruz, 2009.

### 1.7 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

A utilização dos antimoniais pentavalentes por via sistêmica foi recomendada durante décadas pela OMS para o tratamento da LC (GOTO; LINDOSO, 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No Brasil, os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da LTA são: antimoniato de meglumina (AM), desoxicolato de anfotericina B (AnB-D), anfotericina B lipossomal (AnB-L), pentamidina e, como coadjuvante na LM, pentoxifilina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O tratamento da LTA deve ser indicado de acordo com a forma clínica, diagnóstico laboratorial e critérios estabelecidos para cada situação, e baseado nas evidências sobre eficácia e segurança em LTA, nas experiências clínicas, nas diferenças regionais (espécies de *Leishmania* circulantes e a resposta ao tratamento) e na disponibilidade do medicamento a ser utilizado nos diferentes níveis de atenção à saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O MS recomenda tratar os pacientes com LC com AM por via sistêmica na dose de 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia, na dose máxima diária de 1.215 mg Sb<sup>5+</sup> (3 ampolas), por 20 dias por via intramuscular (IM) ou por via intravenosa (IV) lenta por, no mínimo, cinco minutos. Caso seja

utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MARZOCHI, 1992; ROZENFELD; PEPE, 1992). Deve-se fazer a administração do AM preferencialmente por via IV em casos de pacientes com trombocitopenia, desnutridos ou com pouca massa muscular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Caso não haja cicatrização completa após o término do tratamento, porém o paciente esteja evoluindo para a cura, o mesmo será observado e avaliado, sem precisar que o esquema terapêutico seja repetido durante 30 dias, como era feito anteriormente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). O MS recomenda que a dose de antimonial seja calculada em miligramas de  $Sb^{5+}$  por quilograma de peso corporal por dia ( $mg\ Sb^{5+}/kg/dia$ ) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A recomendação do fármaco para os pacientes com LC deve considerar a espécie de *Leishmania* infectante. O tratamento de primeira escolha preconizado pelo MS para pacientes infectados por *L. (V.) braziliensis* e outras espécies, (exceto *L. (V.) guyanensis*), provenientes de todas as regiões brasileiras com LC, com lesão única ou múltipla, de qualquer tamanho e localização, é o AM por via IV ou IM. Para aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos, é indicada AnB-L (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SILVA, 2013). Tanto para *L. (V.) braziliensis* como para *L. (V.) guyanensis* o tratamento local com AM por via intralesional (IL) está entre as indicações de primeira opção para pacientes com lesão única, menor que 3cm de diâmetro e não localizadas na cabeça ou região periarticular (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2017; WHO, 2010). A inclusão de tratamentos locais e tópicos como alternativas terapêuticas para a leishmaniose do Novo Mundo foi recomendada pelo World Health Organization Expert Committee on Leishmaniasis em 2010 (WHO, 2010). Em 2013, o Pan American Health Organization (PAHO) Expert Committee on Leishmaniasis também incluiu o tratamento por via intralesional (IL) nas diretrizes regionais, restritas a centros de referência, para pacientes com lesão única e contra-indicações para tratamento sistêmico (pacientes com doenças renais, hepáticas e cardíacas, com mais de 50 anos de idade) (OPAS, 2013).

Em 2014, foi formado um comitê de especialistas para atualizar o Manual sobre LTA. Na nova versão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017), esquemas alternativos de  $5mg\ Sb^{5+}/kg/dia$  IM (dose baixa) por 30 dias, utilizados com prudência em casos especiais, e o esquema com AM por via IL foi adotado como uma opção para o tratamento da LC (DUQUE et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PIMENTEL et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2012; VASCONCELLOS et al., 2014).

Esquemas terapêuticos com doses de 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 30 dias, de forma contínua ou intermitente, se mostraram seguros e eficazes no tratamento da LC no estado do Rio de Janeiro. Portanto, seu uso poderia ser considerado em outros estados, quando o tratamento com a dose alta fosse um risco para os pacientes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SAHEKI, et al., 2017).

O tratamento recomendado pela OPAS por via IL deve incluir 1-5 infiltrações intradérmicas de 1-5mL de AM a cada 3-7 dias (OPAS, 2013). Apesar dos estudos sobre a padronização, eficácia e toxicidade da terapia IL, a recomendação é limitada (DUQUE et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A técnica recomendada pelo Ministério da Saúde é a mesma desenvolvida pelo Instituto Nacional de Doenças Infecciosas Evandro Chagas INI/Fiocruz (DUQUE et al., 2016; MS, 2017; PIMENTEL et al., 2017 VASCONCELLOS et al., 2012) com algumas adaptações às recomendações da OPAS: lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Entretanto, outros estudos sugerem que mesmo nessas situações de exceção o IL tem boa eficácia (DE OLIVEIRA DUQUE et al., 2019; PIMENTEL et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2012).

No Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) o tratamento por via IL da LC é feito pela aplicação por via subcutânea (SC), o volume necessário para que a lesão apresente um aspecto engurgitado, com intervalo de 15 dias, sendo necessário de uma a três aplicações (PIMENTEL et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2012). O tratamento por via IL tem se mostrado seguro e eficaz, mesmo fora de centros de referência (DE OLIVEIRA DUQUE et al., 2019; DUQUE et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PIMENTEL et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2012; VASCONCELLOS et al., 2014).

Alguns estudos observacionais sugeriram que regimes de tratamento antimonial alternativos, como doses baixas (5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia), terapias intermitentes e a via IL são mais seguros, mais econômicos e podem ter boa efetividade no tratamento da LC (AMATO et al. 1998; ARBOLEDA et al., 2019; OLIVEIRA-NETO et al., 2000; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2010b). Regimes alternativos com antimoniais pentavalentes poderiam ser usados no subgrupo de pacientes com LC que, de outra forma, teriam muita



dificuldade em seguir o tratamento devido à alta toxicidade dos medicamentos (VASCONCELLOS et al., 2010b).

Acredita-se que a terapia com AM por via IL reduza a absorção sistêmica do fármaco e também as reações adversas (PIMENTEL et al., 2017, SOTO et al., 2016). Os tratamentos locais, mais seguros, são recomendados mesmo que a evidência científica seja baixa. (MINISTÉRIO DA SAÚDE; 2017; WHO, 2010. Embora amplamente utilizada no Velho Mundo, a experiência com terapia por via IL ainda é limitada nas Américas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; PIMENTEL et al., 2017; SOTO et al., 2013; SOTO et al, 2016).

O AM apresenta reações adversas potencialmente graves, com toxicidade e morbidade relevantes (LYRA et al, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SAHEKI, et al., 2017; SCHUBACH; CONCEIÇÃO-SILVA, ALVES, 2014; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2013) e deve ser evitado em crianças pequenas, idosos, mulheres grávidas e pessoas com doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; SILVA et al, 2013; WHO, 2010). As reações adversas devem ser monitoradas sempre for utilizada o AM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No tratamento sistêmico com AM a dor no local da injeção é uma reação esperada após a administração por via IM (SEBAI, 2010). Sugere-se a região glútea, com alternância dos locais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A via IV pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Na LC a administração do AM por via IL é indicada particularmente para pacientes com contraindicação para terapia sistêmica ou após descontinuação do tratamento devido a efeitos adversos ou no tratamento de lesões recorrentes de LC (VASCONCELLOS et al., 2012).

Esquemas alternativos com AM por via IL parecem ter uma eficácia semelhante à relatada para a dose alta de 20 mg de Sb<sup>5+</sup>/kg/dia mas com menos efeitos adversos (DA SILVA et al., 2016, PIMENTEL et al, 2017; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2012).

Também como tratamento de primeira escolha da LC, em casos especiais (50 anos, pacientes com insuficiência renal, cardíaca ou hepática, transplantados renais, cardíacos e hepáticos e gestantes), a AnB-L pode ser usada 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.

O tratamento de primeira escolha para *L. (V.) guyanensis* é o isetionato de pentamidina, exceto para os pacientes com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, diabéticos, gestantes, lactantes. A AnB-L é indicada para pacientes com insuficiência renal, cardíaca e hepática

transplantados renais, cardíacos e hepáticos gestantes, e para pacientes com idade a partir de 50 anos. O AM e AnB-D é o medicamento de segunda escolha. Nestes casos também em lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão, poderá ser utilizado o AM por via IL (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Todos os fármacos citados acima são considerados eficazes, porém, possuem limitação devido a necessidade de via parenteral e de serviços de maior complexidade para sua administração e monitorização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Por apresentar RAM frequentes e, em alguns casos graves (LYRA et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; OURIVES-NEVES et al., 2011; SAHEKI et al., 2017; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2013), o tratamento com AM pode necessitar interrupção temporária ou definitiva. As funções hepática, renal, pancreática e cardíaca devem ser monitoradas durante o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MURBACK et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2011; SCHUBACH, CONCEIÇÃO-SILVA, 2014; WHO, 2010).

### 1.7.1 Antimoniais pentavalentes

O AM e o estibogliconato de sódio são os fármacos de primeira escolha utilizados para o tratamento da leishmaniose na maioria dos países endêmicos da doença (BLUM; HATZ, 2009; KHATAMI et al., 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MOHAMMADZADEH et al., 2013; REZAEI RIABI et al., 2013). Ambos podem ser administrados por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) em injeções diárias ou injeções intralesionais (KHATAMI et al., 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MOHAMMADZADEH et al., 2013; MUNIR et al., 2008; PEREZ-AYALA et al., 2009; RANAWAKA, 2015; REZAEI RIABI et al., 2013; VASCONCELLOS et al., 2012).

O AM é o único antimonial pentavalente disponível no Brasil, apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de AM, equivalente a 405mg de antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ). Portanto, 5mL correspondem a 405mg de  $Sb^{5+}$  e cada mL a 81mg de  $Sb^{5+}$  (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes ainda não está bem elucidado (MIEKELEY; MORTARI; SCHUBACH, 2002). Considerando o potencial de redução do  $Sb^{5+}$

em sistemas biológicos, o mecanismo de oxirredução é uma das hipóteses consideradas. Sugere-se que  $Sb^{5+}$  seja um pró-fármaco que no sítio de ação, ou seja, no interior dos macrófagos ou próximo destas células, sofra oxirredução em  $Sb^{3+}$ , mais tóxico e mais potente que o  $Sb^{5+}$  (FRÉZARD et al., 2001; GOODWIN; PAGE, 1943; MIEKELEY et al., 2002; ROBERTS et al., 1995; YARBUTH et al., 1994; SERENO et al., 2001).

Esta conversão foi sugerida (GOODWIN; PAGE, 1943) e tem sido corroborada pela evidência no soro de pacientes tratados com AM, que apresentam 15 a 25% de compostos com  $Sb^{3+}$  (SERENO et al., 1997). Miekeley et al. (2002) verificaram que, após administração IM de antimoniato de N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose, ocorre a bio-redução do  $Sb^{5+}$  para  $Sb^{3+}$ , corroborando outros estudos que sugeriram que a formação *in vivo* do  $Sb^{3+}$  seja responsável tanto pela toxicidade do fármaco quanto pela atividade terapêutica do mesmo. O  $Sb^{3+}$  pode interferir no processo de glicólise e na  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos do parasito, uma vez que diminui a capacidade de foforilação de ADP a ATP levando a uma depleção dos níveis de ATP intracelular (BERMAN et al., 1985; OUELLETTE; PAPADOPOULOU; PENNA et al., 2011).

No que se refere ao AM a ligação do antimônio (Sb) a grupos sulfidril do parasito, pode ser o principal mecanismo de ação contra protozoários (FERREIRA et al., 2003; FRÉZARD et al., 2001; ROBERTS et al., 1995). Biomoléculas que contêm o grupo sulfidril (tiol) como glutationa (GSH), principal tiol do citosol de células mamíferas; cisteína (Cys) e cisteinil-glicina (Cys-Gly), tióis predominantes no lisossomo; e tripanotona [ $T(SH)_2$ ], principal tiol intracelular do parasito *Leishmania*, podem ser os responsáveis por esta conversão (FRÉZARD et al., 2001; FERREIRA et al, 2003, YAN et al., 2003. A Cys, Cys-Gly e o conjugado de glutationa-espermina, tripanotona [ $T(SH)_2$ ], a uma temperatura de 37°C, promovem a redução de  $Sb^{5+}$  em  $Sb^{3+}$  (FAIRLAMB; CERAMI, 1992; GAINEY, 1996; MEGO, 1985). As taxas iniciais de redução de  $Sb^{5+}$  foram maiores na presença de Cys-Gly, Cys e  $T(SH)_2$ , do que na presença de glutationa (GSH) (FERREIRA et al., 2003). Estas reações ocorrem em pH5 e pH7, e a redução é favorecida em pH ácido e temperatura elevada, características semelhantes aos fagolisossomos, local onde o parasito reside. Os dados encontrados suportam a hipótese de que o  $Sb^{5+}$  seja reduzido *in vivo* por [ $T(SH)_2$ ] nos parasitos de *Leishmania* e por Cys ou Cys-Gly nos compartimentos ácidos de células de mamíferos. Assim, verificou-se que a redução ocorreu preferencialmente em amastigotas (SHAKED-MISHAN et al., 2001), que têm um pH intracelular mais baixo e vivem a uma temperatura mais alta do que as promastigotas. Wyllie et al., (2004) também relataram que o  $Sb^{3+}$  promoveria um

uma alteração no metabolismo dos tióis no parasito de *Leishmania*, consistindo na redução da concentração intracelular de tiol e no aumento da relação tiol oxidado/tiol reduzido. Esses efeitos foram atribuídos à complexação do  $Sb^{3+}$  pelos tióis intracelulares na forma reduzida e à inibição da GSH redutase em células de mamíferos e da tripanotona redutase em *Leishmania* (Figura 10). Considerando que tióis intracelulares reduzidos participam da proteção da célula contra espécies reativas de oxigênio, a exposição das células ao  $Sb^{3+}$  apresenta potencial para aumentar o estresse oxidativo tanto em células de mamíferos quanto em *Leishmania*. Em parasitos sensíveis, fármacos anti-*Leishmania* como os antimoniais, provocam morte celular através de apoptose associada ao aumento de espécies reativas de oxigênio (BANGS et al., 2001; BASTOS et al., 2016). Tem sido destacado na literatura que parasitos tripanossomatídeos, em especial *Leishmania* spp., são vulneráveis ao estresse oxidativo e geração de espécies reativas de oxigênio devido ao comprometimento mitocondrial associado (MENNA-BARRETO; DE CASTRO, 2014).

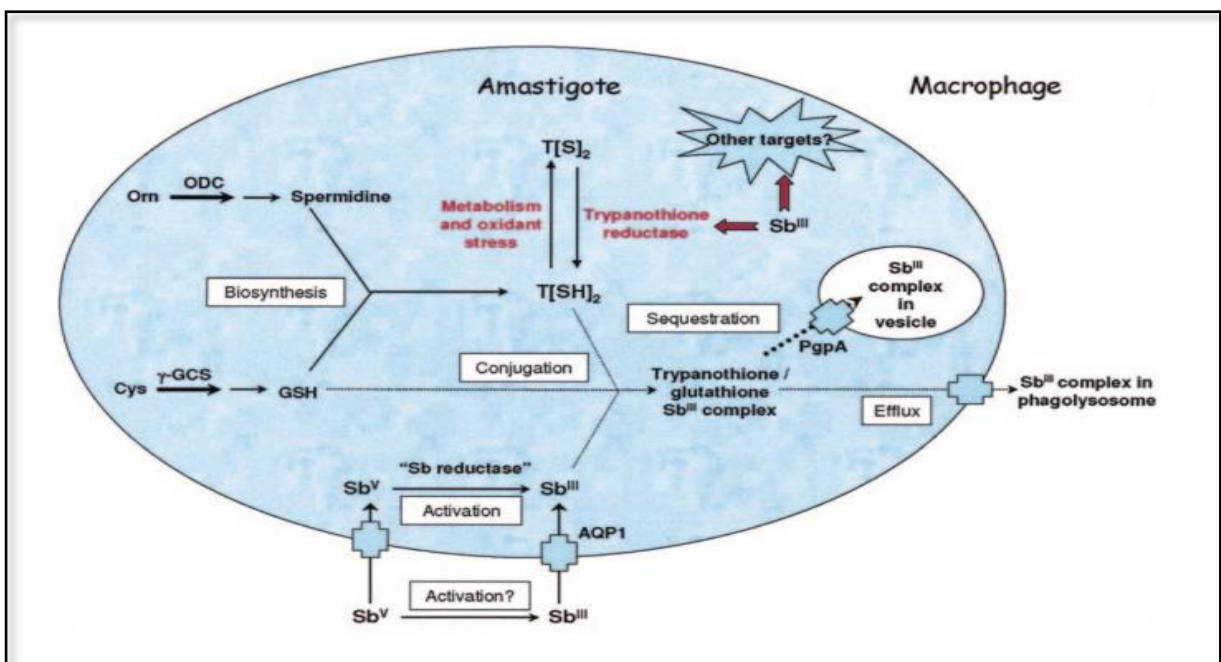
Outros estudos sugerem a participação de uma enzima específica do parasito no processo de redução de  $Sb^{5+}$  a  $Sb^{3+}$ , a redutase dependente de tiol (TDR1) ou redutase antimoniol (ACR2). Essas enzimas mostraram-se capazes de converter  $Sb^{5+}$  a  $Sb^{3+}$  dentro da célula, o que sugere a possível participação nesse processo (DENTON et al., 2004; ZHOU et al., 2004).

A ação leishmanicida do  $Sb^{5+}$  *in vivo* também está vinculada a respostas do hospedeiro, liberação de células T e citocinas, enquanto sua atividade *in vitro* é limitada (SERENO; LEMESRE, 1997). Já foi demonstrado que o  $Sb^{3+}$  pode induzir a apoptose de formas amastigotas, através da fragmentação do ácido desoxirribonucléico (DNA) e exposição de fosfatidilserina na parte externa da membrana plasmática (SERENO et al., 2001; SUDHANDIRAN, SHAHA, 2003). A existência de parasitos com sensibilidade variada aos antimoniais vem sendo avaliada. Algumas amostras de *Leishmania* são menos sensíveis à ação dos antimoniais pentavalentes que outras amostras, podendo haver uma resistência moderada ao Sb na natureza (GROGL et al., 1992).

A resistência do parasito ao Sb pode ser causa de variabilidade de respostas terapêuticas e falha terapêutica; outros fatores como a imunidade do hospedeiro, e fatores farmacocinéticos não podem ser descartados (BERMAN et al., 1982). Em estudos conduzidos no Rio de Janeiro não foi observada associação entre os padrões genotípicos de *Leishmania* e as manifestações clínicas ou resposta terapêutica (BAPTISTA et al., 2009; GAGIN et al., 2017).

A farmacocinética dos antimoniais pentavalentes ainda não é totalmente conhecida (MARGARET et al., 2012; VÁQUEZ et al., 2006). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com AP dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (CHULAY et al., 1988). Os antimoniais pentavalentes apresentam uma fase inicial de absorção seguida de uma fase de eliminação rápida de mais de 80% da dose administrada em até seis a oito horas (MS, 2017), e por último uma fase de eliminação lenta com meia-vida de 76 horas. Grande parte do Sb excretado está na forma pentavalente (CHULAY et al., 1988; GIL et al., 2007). O AM é conhecido como um medicamento de depósito, pois o acúmulo do fármaco é gradual e o efeito terapêutico do Sb é proporcionado pela fração que é acumulada nos tecidos (CHULAY et al., 1988; GLUCANTIME, 2010; GOODWIN; PAGE, 1943; VÁQUEZ et al., 2006). Acumula-se, em geral, em órgãos vascularizados e tecidos, principalmente rins e fígado, além de possuir grande afinidade pelo baço e pelo sangue. O antimônio pentavalente ( $Sb^{5+}$ ) é excretado mais rápido, pois fica livre no plasma (KRACHLER et al., 2001).

Figura 10 - Mecanismos de ação/toxicidade propostos por Wyllie e colaboradores (2004) baseado na interação com tióis e inibição da tripanotona redutase/glutathiona redutase e indução de estresse oxidativo



Fonte: Wyllie et al., 2004.

As reações adversas mais frequentes associadas à utilização do AM são: artralgia, mialgia, reações cutâneas como placas eritematosas e erupções na pele, herpes zoster, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaleia, perda auditiva, tontura, insônia, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (BEZERRA et al., 2017; DE OLIVEIRA DUQUE et al, 2019;

KOPKE et al., 1991; LYRA et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; OLIVEIRA et al., 2012; OLIVEIRA-NETO et al., 1997; PASSOS et al., 2001; ROMERO et al., 2003; SAHEKI et al., 2017; VALETE-ROSALINO et al., 2014; WORTMANN et al., 1998). Alguns estudos demonstram o surgimento de RAM relacionados a dose acumulada e tempo de tratamento (CATALDO et al., 2018). Os efeitos tóxicos cardíacos demonstrados nos estudos são caracterizados principalmente por alterações eletrocardiográficas (alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido) (CHULAY et al., 1985; LYRA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2011; PASSOS et al., 2001; RODRIGUES et al., 2006; SALDANHA et al., 2000; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2013). Efeitos adversos observados com esquemas terapêuticos de 20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 30 dias são mais acentuados em pacientes idosos, os mais afetados pela forma mucosa (espúndia) da doença (OLIVEIRA-NETO et al., 2000). Na dose de 20mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia, preconizada no Brasil, para a grande parte dos casos, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem à interrupção temporária ou definitiva do medicamento e até ao óbito (LYRA et al., 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; NEVES et al., 2011; SAHEKI et al., 2017). O tempo para aparecimento das reações adversas ao tratamento com os antimoniais pentavalentes pode variar de acordo com a reação. São relatados casos de trombocitopenia e paniculite eosinofílica que ocorreram após o 15º dia de tratamento enquanto que caso de arritmia cardíaca grave ocorreu após o décimo dia de tratamento (OLIVEIRA-NETO et al., 2004; SALDANHA et al., 2000). Já em dois casos fatais relatados, o óbito em um se deveu a insuficiência renal e hepática e ocorreu 3 dias após o fim do tratamento com AM a uma dose de 20mg de  $Sb^{5+}$ /kg/dia durante 30 dias (KOPKE et al., 1991). Em outro paciente, a fatalidade foi ocasionada por necrose tubular aguda e ocorreu no vigésimo dia de tratamento com AM em uma dose inferior a 10mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia (RODRIGUES et al., 1999). Assim, com base na literatura, o MS não indica os antimoniais pentavalentes em cardiopatas, nefropatas e hepatopatas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Segundo o MS, as reações adversas graves ou potencialmente graves como as arritmias cardíacas, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática aguda, icterícia e/ou elevação de transaminases maior que cinco vezes o limite superior da normalidade, pancreatite aguda e/ou elevação de amilase e lipase maior que cinco vezes o limite superior da normalidade e óbitos, **devem ser notificadas** às autoridades sanitárias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

### 1.7.2 Anfotericina

O MS disponibiliza para o tratamento da LTA o desoxicolato de anfotericina B (AnB-D) e a anfotericina B lipossomal (AnB-L). O AnB-D é um antibiótico poliênico, leishmanicida e com excelente atividade *in vitro* na destruição de *Leishmania* intra e extracelular (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MURBACK et al., 2011). A AnB-D interage especificamente com o ergosterol, um esteróide constituinte exclusivo da parede celular fúngica, levando à formação de poros através de membranas lipídicas (TEERLINK et al., 1980). O fármaco promove um influxo de íons, aumentando assim a permeabilidade da membrana celular do parasito, levando à morte de promastigotas e amastigotas (ELLIS et al., 2009). A dose recomendada é 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, com dose total de 25 a 40 mg/kg e dose máxima diária de 50 mg. A administração IV da AnB-D está associada a uma alta taxa de reações adversas, como por exemplo febre e calafrios, distúrbios eletrolíticos (hipocalemia e hipomagnesemia) e nefrotoxicidade. Recomenda-se a monitorização da função renal, hepática, eletrólitos séricos e dos componentes sanguíneos, durante a terapia com AnB (JOHANSEN; GOTZSCHE, 2000; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; OLIVEIRA et al., 2011).

A AnB-L apresenta-se comercialmente como produto liofilizado estéril para infusão IV com cada frasco-ampola contendo 50 mg de AnB encapsuladas em lipossomas. Trata-se de uma nova formulação em que a anfotericina B é incorporada dentro de lipossomas feitos com fosfatidilcolina, colesterol e disterolfosfatidilglicerol. Nessa formulação, o fármaco atinge níveis plasmáticos mais elevados que o desoxicolato de anfotericina B. Entretanto, a meia-vida é mais curta, pois o medicamento é rapidamente distribuído até os macrófagos no fígado e baço, onde atinge elevadas concentrações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A dose preconizada pelo MS é 2 a 5 mg/kg/dia, a depender da forma clínica, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 25 a 40 mg/kg, dependendo da resposta clínica. A administração deve ser realizada por via IV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Esta formulação é menos nefrotóxica do que o AnB-D e oferece uma duração mais curta do tratamento do que AM ou AnB-D (DI MARTINO et al., 1997; FIGUERAS NADAL et al., 2003). As formulações lipídicas de AnB têm sido utilizadas com êxito no tratamento da leishmaniose. As reações adversas mais frequentes são: febre, cefaléia, náuseas, vômitos,

tremores, calafrios, flebite no local da infusão e dor lombar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; WHO, 2010).

Apesar da redução no tempo de permanência hospitalar e da frequência de reações adversas observadas com o AnB-L, o alto custo é uma barreira relevante para o seu uso no tratamento da leishmaniose nos países em desenvolvimento, mais afetados pela doença (MISTRO et al., 2016; SUNDAR et al., 2004).

### 1.7.3 Pentamidina

A pentamidina é um derivado sintético da amidina (diamidinas aromáticas), eficaz contra grande número de protozoários patogênicos, incluindo espécies de *Leishmania*, que podem ser usadas no tratamento da LT em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Os prováveis mecanismos de ação antileishmanial da pentamidina envolvem inibição de diferentes processos celulares, ainda não totalmente elucidados. Também incluem a inibição da biossíntese de poliamina, ligação do sulco menor do DNA e efeito no potencial de membrana interno da mitocôndria. Adicionalmente, tem sido descrita resistência à pentamidina em tripanossomas e leishmânias (BRAY et al., 2003; BOURREAU et al., 2009; COELHO et al., 2007; CROFT et al., 2006; WERBOVETZ, 2006). Atualmente, é comercializada para uso humano sob a forma liofilizada de isetionato de pentamidina, em frascos contendo 300 mg do sal. A dose preconizada pelo MS é 3 a 4 mg/kg/dia, em dias alternados, de três a dez doses dependendo da região e da forma clínica, com administração IV lenta ou IM. O isetionato de pentamidina não deve ser utilizado em gestantes e lactantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As reações adversas mais frequentes são dor, induração e abscessos estéreis, em caso de aplicação IM, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. Podem ocorrer reações adversas graves, como pancreatite, arritmias cardíacas, leucopenia, trombocitopenia, insuficiência renal aguda, hipocalcemia, taquicardia ventricular e choque anafilático (NEVES et al., 2011). Foram também observadas elevações dos níveis da creatino fosfoquinase (CPK) e da desidrogenase láctica (LDH) séricas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). É recomendada a utilização da pentamidina com precaução em pacientes com disglucemia, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, hipertensão, hipotensão, hiperglicemia, hipoglicemia, hipocalcemia, leucopenia,



trombocitopenia e pacientes com uso concomitante de medicações que alteram o intervalo QT. Deve efetuar-se a monitorização frequente dos indicadores laboratoriais de função renal e pancreática, e realizar eletrocardiograma e glicemia antes, durante e no final do tratamento (MITROPOULOS et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011; TUON et al., 2008).

### **1.8 EXPERIENCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA E TERAPIA INTRALESIONAL NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS (INI) – FIOCRUZ**

O Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClin-VigiLeish) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), atua em pesquisa clínica, ensino, serviços de referência e assistência em leishmanioses. No LaPClin-VigiLeish o AM é rotineiramente administrado na dose de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia IM, e estudos demonstram que esta dose tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Na LC o tratamento é feito durante 30 dias contínuos, sendo o paciente reavaliado a seguir a cada 15 dias até a epitelização das lesões (SCHUBACH et al., 2005). Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização total, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (SCHUBACH et al., 2005).

Um estudo com 159 pacientes no INI sugere que baixas doses são menos tóxicas, mais apropriadas principalmente para crianças e idosos, e com resultado final semelhante ao obtido com altas doses (OLIVEIRA-NETO et al., 1997). Oliveira-Neto et al., 2000, também sugerem uma diminuição dos efeitos adversos com a dose de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 ou 45 dias. Os efeitos adversos observados com esta dose foram artralgias, mialgias, náuseas, alterações no eletrocardiograma (como arritmias e aumento do intervalo QT) e alterações no hemograma.

Um estudo conduzido por Cataldo et al., 2018 para verificar a resposta favorável do tratamento com a dose de 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia sugere que os tratamentos com AM em esquemas alternativos com doses menores apresentem menor toxicidade que o convencional com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (CATALDO et al., 2018).

Saheki et al, 2017, compararam a dose de 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia com 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia e demonstraram que a baixa dose estava associada a menor toxicidade. Sendo assim, poderia ser utilizada preferivelmente em pacientes com LC que apresentem fatores de risco para a utilização do AM (SAHEKI et al., 2017).

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade de concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia (VASCONCELLOS et al., 2010b). Entretanto, observou-se que, com frequência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 2002). Tais observações induziram o uso de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no LaPClinVigLeish.

Nos casos de recidivas ou de progressão para LM, o tratamento poderá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia. Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia ou de outro fármaco como a anfotericina B ou a pentamidina, ambos de difícil administração e tóxicos, com necessidade de monitorização do paciente. Em todos os casos, os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Algumas reações adversas podem ser observadas, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas. Alterações eletrocardiográficas frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido. Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recommear, podem dar sequência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

## **1.9 USO SEGURO DE MEDICAMENTOS E FARMACOVIGILÂNCIA**

A OMS define Farmacovigilância como sendo a “ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Os problemas relacionados a medicamentos envolvem questões como precisão de prescrição e dispensação, dose, qualidade, interações, adesão e outros aspectos. A farmacovigilância moderna também se preocupa com o impacto dos medicamentos na qualidade de vida dos pacientes - não apenas com os efeitos puramente físicos (ANVISA, 2014; WHO, 2000; WHO, 2002; WHO-UMC, 2019).

O medicamento é o principal recurso terapêutico na assistência à saúde, mas nenhum é 100% seguro para todas as pessoas em todas as situações. Apesar do grande progresso, os danos causados por medicamentos continuam sendo uma das principais causas de doença, lesão e morte em todas as partes do mundo. Nem sempre todos os riscos são conhecidos antes de sua comercialização, muitos são observados e notificados somente após registro do medicamento e durante o seu uso na prática clínica (STROM, 2000; WHO-UMC, 2019).

Destacam-se como objetivos importantes da farmacovigilância: a detecção de reações adversas graves e/ou desconhecidas; a detecção do aumento da frequência das reações adversas conhecidas; identificação dos fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de reações adversas; estimativa dos aspectos quantitativos de análise risco/benefício e disseminação da informação necessária para promover a prescrição e regulação dos fármacos. Suas metas são o uso racional e seguro de medicamentos; gerenciamento, comunicação dos riscos e benefícios dos fármacos no mercado e educação e informação aos pacientes (WHO, 2000; WHO, 2002).

Segundo a OMS, os eventos adversos a medicamentos podem ser definidos como “qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, reações adversas e erros de medicação”. Já, as reações adversas a medicamentos (RAM) podem ser definidas como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, tratamento da doença ou para modificação de funções fisiológicas” (ANVISA, 2009; CARVALHO, 2001; EDWARDS; ARONSON, 2000; MAGALHÃES; WHO, 2000; WHO, 2009). Vários fatores influenciam a ocorrência de RAM, incluindo terapia com múltiplos fármacos, gravidade da doença, idade e classe de

medicamentos prescritos (DINIZ et al., 2012; LYRA et al., 2016; SAHEKI et al., 2017; WONG, 2003).

As RAM podem ser classificadas quanto à gravidade, ou seja, segundo os desfechos provenientes da relação paciente/medicamento, ou ainda segundo sua intensidade, entendida como duração do efeito. Segundo a OMS, reações graves são aquelas que causam óbito, ameaça à vida, hospitalização ou prolongamento de uma hospitalização já existente, incapacidade persistente ou relevante, anomalia congênita ou efeito clinicamente importante (ROMEY et al., 2011; WHO-UMC, 2000). O termo “ameaça à vida” refere-se a uma reação em que o paciente apresenta risco de morte no momento da ocorrência da reação, não se referindo a uma reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com mais intensidade. O termo “efeito clinicamente importante” é apropriado quando a reação for perigosa ou requeira intervenção para prevenir outros efeitos descritos (WHO-UMC, 2000).

O diagnóstico das RAM é um processo complexo, uma vez que a maioria das reações adversas podem ser confundidas com outras causas ou relacionadas a manifestações da doença em tratamento. Existem diferentes instrumentos elaborados a fim de auxiliar e unificar os critérios de diagnóstico de RAM. A construção destes instrumentos considera fundamentais os seguintes pontos para o estabelecimento da relação causa-efeito: relação temporal com o uso do fármaco; a existência de dados farmacológicos e epidemiológicos prévios; resposta frente à interrupção e reintrodução do fármaco; identificação de causas alternativas; presença de evidências objetivas tais como alterações nos exames laboratoriais ou na concentração plasmática do fármaco suspeito, ou de ambos (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001; RAWLINS; THOMPSON, 1998; WHO-UMC, 2000).

A avaliação da causalidade faz parte do processo de diagnóstico de reações adversas e tem como objetivo analisar a probabilidade de um determinado fármaco suspeito ser a causa de uma reação adversa (KHAN et al, 2016; THE'OPHILE et al., 2013; WHO-UMC, 2018). A dificuldade está em definir se um determinado quadro clínico foi induzido ou não por um fármaco. Um dos elementos chave para o entendimento das diferenças entre os diagnósticos de vários profissionais para um mesmo caso é a subjetividade presente na tomada de decisão acerca do diagnóstico e da terapêutica a se utilizar (KHAN et al, 2016; THE'OPHILE et al., 2013; ROZENFELD, 1998).

Na análise de causalidade por julgamento clínico, o médico realiza a avaliação pelo método da exclusão (onde os exames não condizem com nenhuma doença) e à partir de então chega ao diagnóstico de RAM. Assim, ocorre uma subjetividade da análise e portanto uma

baixa probabilidade de realmente a causa de uma reação estar relacionada com determinado fármaco (DOHERTY, 2009; KHAN et al, 2016).

O primeiro instrumento para avaliar a causalidade de RAM foi o algoritmo de Karch & Lasagna. Publicado em 1977, consiste em questões fechadas a serem respondidas de forma dicotômica (KARCH; LASAGNA, 1975; KARCH; LASAGNA, 1977). A combinação dos resultados leva ao estabelecimento da "força" da relação causal para o medicamento suspeito; sendo as RAM classificadas nas categorias: a) definida: reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento, com resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, e confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento da reação ao se repetir a exposição; b) provável: reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento, com resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente; c) possível: reação que segue uma razoável sequência cronológica, a partir da administração do medicamento, com resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito, mas que pode ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes e d) duvidosa: qualquer reação que não segue os critérios acima (KARCH; LASAGNA, 1977). A maior parte dos instrumentos descritos na literatura possui semelhanças com o algoritmo de Karch Lasagna.

Uma revisão sistemática de 2008 identificou 34 métodos para avaliar a causalidade das RAM e agrupou estes métodos seguindo um algoritmo ou por métodos baseados em probabilidades (AGBABIAKA et al., 2008).

Dois métodos de uso frequente são o sistema World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC, 2018), e o algoritmo publicado por Naranjo em 1981 (NARANJO et al., 1981).

O sistema WHO-UMC foi desenvolvido em consulta com os Centros Nacionais participantes do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos e é uma ferramenta para a avaliação dos casos notificados junto aos Centros de Farmacovigilância em todo o mundo. É uma avaliação combinada levando em consideração os aspectos clínico-farmacológicos do caso e a qualidade da documentação da observação (WHO-UMC, 2018). No sistema WHO-UMC o avaliador considera a probabilidade de causalidade da RAM em uma das seis categorias de resultados, sendo "certo", "provável", "possível", "improvável", "condicional/não classificado" ou "não avaliável/não classificado" (WHO-UMC, 2018).

Segundo Naranjo et al. (1981), a estimativa da probabilidade de que um medicamento cause um evento adverso clínico geralmente é baseada na avaliação clínica. A falta de um método para estabelecer causalidade gera grande variabilidade entre examinadores e avaliadores. Na busca de métodos mais simples na detecção das reações adversas e relação causal com o fármaco, os autores criaram uma escala de probabilidades com dez perguntas e respostas às quais um avaliador responde "sim", "não" ou "desconhecido". A cada resposta é atribuída uma pontuação (que pode variar entre -1 e 2) e o somatório das questões do algoritmo permite estabelecer a relação de causalidade e, em consequência, classificar as reações adversas em uma das quatro categorias: a) "definida (maior ou igual a 9)"; b) "provável (entre 5 e 8)", c) "possível (entre 1 e 4)" e d) "duvidosa (menor ou igual a zero)" (NARANJO et al., 1981).

Assim como outros instrumentos, os critérios de Naranjo classificam a probabilidade de que uma reação adversa possa estar relacionada à terapia de medicamentos com base nas questões ponderadas, que examinam fatores como a associação temporal da administração de medicamentos e ocorrência de eventos, causas alternativas para o evento, níveis plasmáticos de medicamentos, e experiência anterior do paciente com o medicamento. O algoritmo de Naranjo utiliza critérios associados ao conhecimento das reações adversas já relatadas e disponíveis na literatura (NARANJO et al., 1981).

A detecção e monitorização de reações adversas por diferentes fontes, o desenvolvimento de novos métodos de farmacovigilância e a troca mútua de dados sobre a segurança têm contribuído para a detecção oportuna de problemas relacionados a medicamentos usados nos mais diversos tratamentos, tornando-os mais seguros e eficazes (ANVISA, 2014; BOLIVAR et al., 2016; SULTANA et al., 2013; WHO, 2000).

## 2. JUSTIFICATIVA

Estudos clínicos no Rio de Janeiro têm sugerido que a utilização de esquemas regulares com 5 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia administrados por via sistêmica e a terapia IL com AM podem ser eficazes, atingindo taxas de cura semelhantes às obtidas com a dose de 20 mg  $\text{Sb}^{5+}$ /kg/dia, com menor toxicidade, maior adesão e maior facilidade de implementação e menor custo, especialmente em pacientes que não possam receber AM parenteral na dose alta para LTA, por contraindicação ou que apresentam toxicidade significativa com uso do antimônio sistêmico (SCHUBACH et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; OLIVEIRA-NETO et al, 1997; RIBEIRO et al., 2014; VASCONCELLOS et al., 2010a; VASCONCELLOS et al., 2012; VASCONCELLOS et al., 2014).

Apesar das evidências sobre problemas relacionados ao uso de AM em LTA, como seus efeitos adversos cardiotoxicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos, a literatura sobre efetividade/segurança deste tratamento na prática clínica cotidiana, nos diferentes grupos de pacientes, é escassa e fragmentada. Uma abordagem mais ampla com relação à segurança, prevenção, detecção e monitoramento de reações adversas a diferentes esquemas de tratamento da LTA com AM pode contribuir para o manejo adequado deste grupo de pacientes.

O presente estudo pretende avaliar a ocorrência de reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com AM para LC utilizados em estudo clínico no Rio de Janeiro, incluindo pacientes de um Ensaio Clínico fase III, bem como caracterizá-las, identificando fatores associados, a fim de auxiliar o uso mais seguro e racional deste medicamento nos pacientes com LTA.

### **3.OBJETIVO GERAL**

Avaliar as reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea atendidos no INI.

### **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Comparar a causalidade de RAM ao AM IM no tratamento da LC obtida pelo julgamento do especialista (pesquisador clínico) e pelo algoritmo de Naranjo
- Estimar a frequência das RAM aos diferentes esquemas de tratamento com AM em pacientes com LC
- Classificar as RAM identificadas nos diferentes esquemas de tratamento quanto ao sistema/órgão afetado, gravidade e causalidade



## 5. ARTIGOS

Esta tese é composta de três artigos científicos. O primeiro artigo objetivou demonstrar em uma população de 72 pacientes que o tratamento com dose alternativa (baixa dose) seria não-inferior ao tratamento com dose alta, bem como a ocorrência de epitelização, eventos adversos e descontinuação do fármaco. Foram consideradas nesse artigo as RAM definidas por julgamento clínico. As RAM classificadas como duvidosas não foram incluídas na análise. Concluiu-se que o tratamento com baixa dose de antimônio foi inferior quanto à efetividade na margem pré especificada, mas foi associado a uma menor toxicidade.

No segundo o objetivo foi comparar a probabilidade de associação do AM com as RAM registradas durante a condução do ensaio clínico já concluído no artigo 1. Os registros obtidos no ensaio foram utilizados para avaliar retrospectivamente a causalidade, que foi realizada pelo julgamento dos pesquisadores do ensaio clínico e pelo algoritmo de Naranjo. Foram encontradas discordâncias na avaliação da causalidade das RAM para AM quando analisada pelos métodos de julgamento dos especialistas em ensaios clínicos e pelo algoritmo dos métodos de Naranjo. O algoritmo de Naranjo permitiu aumentar a sensibilidade do diagnóstico de RAM, diminuindo a proporção de RAM duvidosas, o que sugere sua relevância na análise do perfil de segurança do fármaco.

No terceiro artigo o objetivo foi comparar o perfil de segurança do AM no tratamento com dose alta e baixa por via IM (pacientes incluídos no artigo 1) e tratamento por via IL. Foram incluídas todas as RAM exceto as classificadas como “duvidosas” pelo Algoritmo de Naranjo. Concluiu-se que os esquemas alternativos com baixa dose IM e o AM IL mostraram menor toxicidade que o tratamento padrão e podem ser utilizados preferivelmente em pacientes com LC que apresentem fatores de risco para a utilização do AM IM na dose padrão. Em especial, o tratamento com AM IL se mostrou mais seguro mesmo em pacientes com contraindicação ao tratamento com AM IM.

## Artigo 1



## RESEARCH ARTICLE

# Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil

Maurício Naoto Saheki<sup>1,2\*</sup>, Marcelo Rosandiski Lyra<sup>1,3</sup>, Sandro Javier Bedoya-Pacheco<sup>1,2,4</sup>, Liliâne de Fátima Antônio<sup>1,3</sup>, Maria Inês Fernandes Pimentel<sup>1,3</sup>, Mariza de Matos Salgueiro<sup>1,3</sup>, Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos<sup>1,3</sup>, Sonia Regina Lambert Passos<sup>1,3</sup>, Gineiza Peres Lima dos Santos<sup>1,3</sup>, Madelon Novato Ribeiro<sup>1,3</sup>, Aline Fagundes<sup>1,3</sup>, Maria de Fátima Madeira<sup>1,3</sup>, Eliame Mouta-Confort<sup>1,3</sup>, Mauro Célio de Almeida Marzochi<sup>1,3</sup>, Cláudia Maria Valette-Rosalino<sup>1,4,†</sup>, Armando de Oliveira Schubach<sup>1,3</sup>



## OPEN ACCESS

**Citation:** Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antônio LdF, Pimentel MF, Salgueiro MdM, et al. (2017) 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>

**Editor:** Eric Gregson, University of California Los Angeles, UNITED STATES

**Received:** December 13, 2016

**Accepted:** May 12, 2017

**Published:** May 30, 2017

**Copyright:** © 2017 Saheki et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

**Funding:** The authors received no specific funding for this work. However, this research was partially funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, grants 304335/14-2, 304786/2013-6 and 307090/2004-3, and by Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro – FAPERJ, grants E-26/202.911/2015, E26/

\* These authors contributed equally to this work.

† These authors also contributed equally to this work.

\* [mauricio.saheki@ini.fiocruz.br](mailto:mauricio.saheki@ini.fiocruz.br)

## Abstract

### Background

Although high dose of antimony is the mainstay for treatment of American cutaneous leishmaniasis (ACL), ongoing major concerns remain over its toxicity. Whether or not low dose antimony regimens provide non-inferior effectiveness and lower toxicity has long been a question of dispute.

### Methods

A single-blind, non-inferiority, randomized controlled trial was conducted comparing high dose with low dose of antimony in subjects with ACL treated at a referral center in Rio de Janeiro, an endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission. The primary outcome was clinical cure at 360 days of follow-up in the modified-intention-to-treat (mITT) and per-protocol (PP) populations. Non-inferiority margin was 15%. Secondary objectives included occurrence of epithelialization, adverse events and drug discontinuations. This study was registered in ClinicalTrials.gov: [NCT01301924](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01301924).

### Results

Overall, 72 patients were randomly assigned to one of the two treatment arms during October 2008 to July 2014. In mITT, clinical cure was observed in 77.8% of subjects in the low

201.537/2014, E-26/102.183/2013 and E26/101-511/2010. AdDS is supported by CNPq, grant 304335/14-2, and FAPERJ, grant E-26/202.911/2015. MFM is supported by CNPq, grant 304786/2013-6, and FAPERJ, grant E26/201.537/2014. CMVR is supported by FAPERJ, grant E-26/102.183/2013. MCAM is supported by CNPq, grant 307090/2004-3. SRLP is supported by FAPERJ, grant E26/101-511/2010. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

dose antimony group and 94.4% in the high dose antimony group after one series of treatment (risk difference 16.7%; 90% CI, 3.7–29.7). The results were confirmed in PP analysis, with 77.8% of subjects with clinical cure in the low dose antimony group and 97.1% in the high dose antimony group (risk difference 19.4%; 90% CI, 7.1–31.7). The upper limit of the confidence interval exceeded the 15% threshold and was also above zero supporting the hypothesis that low dose is inferior to high dose of antimony after one series of treatment. Nevertheless, more major adverse events, a greater number of adverse events and major adverse events per subject, and more drug discontinuations were observed in the high dose antimony group (all  $p < 0.05$ ). Interestingly, of all the subjects who were originally allocated to the low dose antimony group and were followed up after clinical failure, 85.7% achieved cure after a further treatment with local therapy or low dose of antimony.

## Conclusions

Compared with high dose, low dose of antimony was inferior at the pre-specified margin after one series of treatment of ACL, but was associated with a significantly lower toxicity. While high dose of antimony should remain the standard treatment for ACL, low dose antimony treatment might be preferred when toxicity is a primary concern.

## Introduction

Leishmaniasis is a complex of vector-borne diseases caused by more than 20 species of the protozoan genus *Leishmania*, which are transmitted by a variety of female sandfly species [1–3]. It is considered one of the most neglected diseases in the world given its direct link to poverty and the glaring imbalance between its enormous healthcare burden and the limited resources invested in research and new drug development [4, 5]. An estimated 12 million people in 88 countries are infected with *Leishmania* worldwide and an additional 350 million are at risk of infection; one to two million new cases occur each year, while many more probably remain unreported [4, 5].

Cutaneous leishmaniasis (CL) is the most common form of the disease; it usually presents with a range of skin lesions, mainly painless ulcers, on exposed parts of the body, that may rarely leave lifelong scars, serious disability or spread to mucosal tissues [1, 3]. Approximately 75% of global cases of CL are confined to ten countries: Afghanistan, Algeria, Brazil, Colombia, Costa Rica, Ethiopia, the Islamic Republic of Iran, Peru, Sudan and the Syrian Arab Republic [6]. While Old World Leishmaniasis is mostly considered benign and self-limited [2, 3], in the New World it causes American tegumentary leishmaniasis (ATL), a syndrome named by Rabello in 1923 [7, 8], that comprises both CL and a variety of other manifestations, which include diffuse, disseminated and mucosal forms. In Brazil, about 20,000 cases of ATL are reported each year [9] with the predominant causative species being *Leishmania braziliensis* [1].

Antimony compounds have been used as the mainstay in the treatment of cutaneous leishmaniasis [1, 3, 10] since therapy with tartar emetic was first described by Gaspar Vianna in 1912 [11]. High dose of pentavalent antimony represents the current standard treatment for cutaneous leishmaniasis [3, 10, 12]. Specifically, World Health Organization (WHO) recommends pentavalent antimony ( $Sb^{5+}$ ) at a standard dose of 20 mg  $Sb^{5+}$ /kg/day (high dose) administered by intramuscular or intravenous injection for 20 days with no ceiling dose [10].

The Brazilian Ministry of Health makes a similar recommendation, with a maximum daily dose of 1,215 mg Sb<sup>5+</sup> [12]. Unfortunately, however, pentavalent antimony is not devoid of potentially serious side effects [3, 13]. It carries significant toxicity and morbidity [3, 13], and should be avoided in a subgroup of patients, which includes young children, elderly persons, pregnant women and those with hepatic, renal, or cardiovascular diseases [10, 12, 14].

On this account, a few observational studies have suggested that alternative antimonial treatment regimens such as low dose (5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day), intermittent and intralesional therapies are safer, more cost-efficient and could be as effective as the standard high dose therapy for treating CL [15–24]. Other studies have shown that alternative antimonial regimens could be used in the aforementioned subgroup of patients with CL who, otherwise, would not get any treatment due to the high toxicity of the drugs [21].

Unsurprisingly, clinical trials to evaluate and optimize antimonial regimens are urgently warranted [25, 26], but have been almost non-existent to date. In our literature review, we identified only one small published trial [16] and another larger unpublished trial [26] that addressed the issue.

We designed this trial with the premise that treatment with a lower dose of antimony will avoid significant toxicity, provide less adverse events, but will nonetheless have non-inferior efficacy to the standard high dose antimony treatment.

## Methods

### Design overview

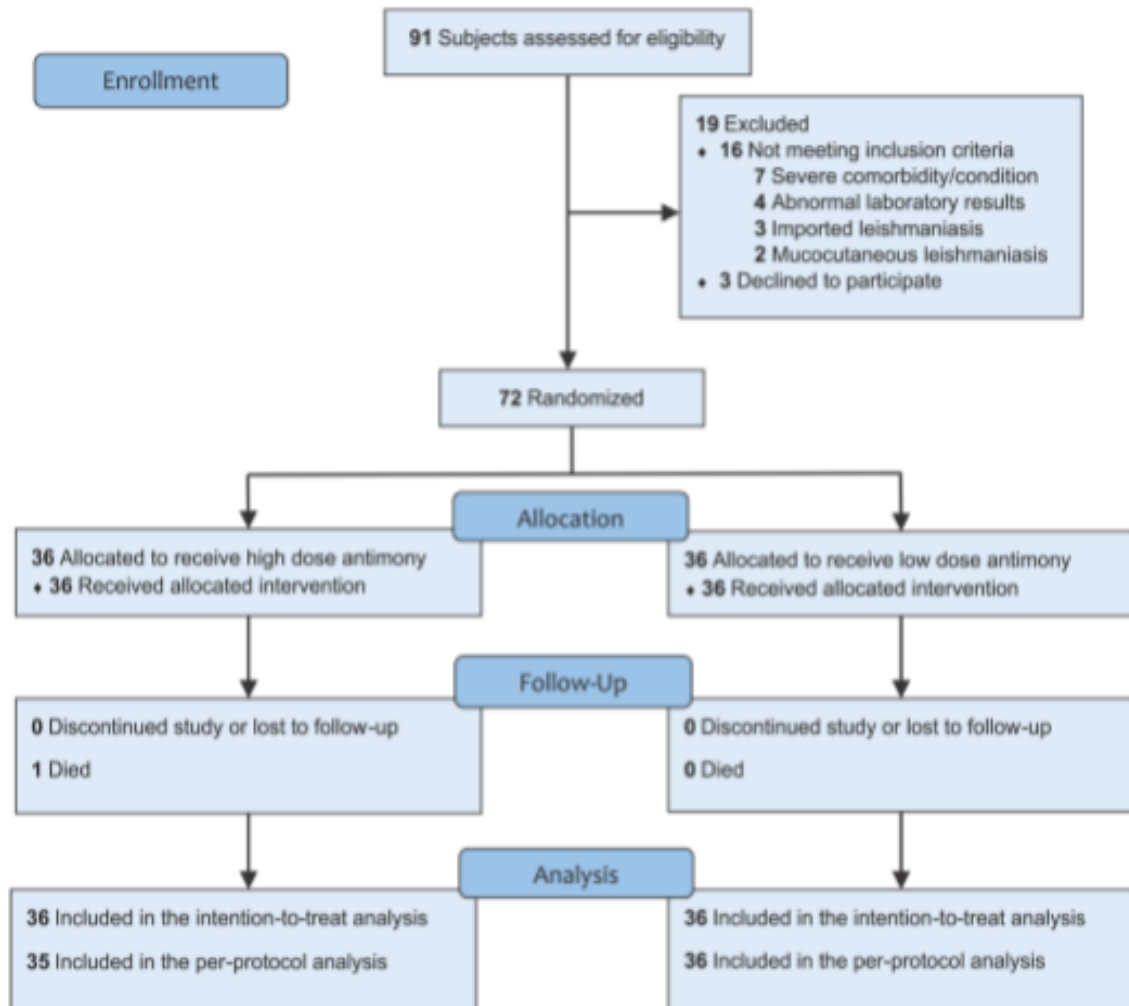
We compared 30 days of meglumine antimoniate, a pentavalent antimony compound, at a dose of 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day (low dose) with 20 days of meglumine antimoniate at a dose of 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day (high dose) up to a maximum of 1,215 mg Sb<sup>5+</sup>/day, in a phase III, randomized, controlled, single blind, non-inferiority trial, in subjects that acquired American cutaneous leishmaniasis (ACL) in Rio de Janeiro State, Brazil, an almost exclusive endemic area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission. The same lot of meglumine antimoniate (Glu-cantime<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis, Suzano, Brazil), number 604898, was used in all of the subjects, provided by the Brazilian Ministry of Health.

### Participants

Fig 1 shows the flow chart for study participants. Subjects were consecutively recruited at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), on a voluntary basis. Eligible subjects were at least 13 years or older and had parasitological diagnosis of cutaneous leishmaniasis by at least one of the following methods: direct examination (scraping or imprint), histopathology, culture, immunohistochemistry or polymerase chain reaction (PCR). Reasons to exclude subjects comprised: prior treatment with meglumine antimoniate, concomitant mucosal leishmaniasis, lack of exposure in an endemic area of Rio de Janeiro State, women in reproductive age not using contraceptives, pregnancy, immunosuppressive therapy, ongoing treatment for tuberculosis or leprosy, presence of severe or worse changes in baseline clinical evaluation, presence of moderate or worse changes in baseline laboratory evaluation, presence of moderate or worse changes in baseline electrocardiographic evaluation or baseline corrected QT interval (cQT) >460 ms.

### Ethics statement

We obtained informed written consent from each subject before enrollment. Subjects under the age of 18 or who lacked capacity to consent took part in research only if written consent



**Fig 1. Flowchart of participants through each stage of the study "Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis."**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178582.g001>

was given on their behalf by a legally authorised representative and written assent was obtained from participants. This consent procedure was approved by the ethics committee. The study was performed according to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki and the guidelines from Brazilian National Health Council resolution 196/96 and 251/97 on research involving human subjects. Ethical approval was granted by the ethics committee at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases under number 0055.0.009.000-07 on October 17, 2007.

### Trial registration

The study was registered in ClinicalTrials.gov, number NCT01301924, after patient recruitment began. Clinical trial registration was delayed because the investigators did not have a trial registration policy in place at the time of this study. The authors confirm that all ongoing and related trials for this drug/intervention are registered.

### Randomization and masking

Randomization was performed by a statistician with no clinical involvement in the trial using a random allocation sequence generated by Epi Info, version 6.04d, in blocks of size 12. Eligible subjects were randomly allocated to receive one of the following regimens in a 1:1 ratio: 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 20 days (high dose), or 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 30 days (low dose). The allocation sequence was concealed in sequentially numbered, opaque and sealed envelopes until interventions were assigned. Envelopes were kept by an independent pharmacist in a safe deposit box at the pharmacy of INI. To ensure allocation concealment, after the written informed consents were obtained from eligible subjects, treatment was assigned by a second independent pharmacist at the pharmacy of INI.

Subjects were evaluated by clinicians and dermatologists in different rooms. While treatment assignment obviously could not be masked to subjects due to the intramuscular injections, they were instructed before each visit not to discuss any aspects of the treatment with the examiners. Clinicians involved in subjects' enrollment and adverse events management were masked to lesion assessment and group assignment. Dermatologists who assessed the lesions were masked to group assignment, clinical data and adverse events. None of the investigators, apart from the independent pharmacist, was aware of treatment allocation. None of the investigators, apart from the trial statistician, had access to the randomization sequence. All clinical, dermatological, electrocardiographic (ECG) and laboratory assessments were performed masked with respect to the treatment allocation, which was not revealed until the database had been closed at the end of the trial. The treatment allocation and masking process was reviewed and checked by a Data Monitoring Committee. To test for adequate masking, clinicians and dermatologists were asked to guess group assignment at the end of the study. A second trial statistician responsible solely for undertaking the analyses was masked to the randomization sequence and to the treatment allocation until all analyses had been done.

### Procedures

Subjects underwent a detailed interview and health examination at enrollment, filled in a form containing clinical, socio-demographic information and assessment measures. Clinical assessment with enquiry about adverse events was done by a clinician every ten days during treatment, and every month thereafter for two months. Samples for routine laboratory tests were taken at baseline and at each clinical assessment. Clinical, ECG and laboratory adverse events were graded using a toxicity grading scale adapted from the Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events [27]. Although the antimony ampoules were administered in local healthcare centers, compliance was ascertained by a pharmacist through interviewing, counting of the remaining ampoules and local nurse signature's verification in the study medication card. Satisfactory compliance was defined as completion of prescribed treatment or as missing less than 10% of treatment within the specified duration. Lesions, ulcers and scars were assessed and measured by dermatologists every ten days for two months, then every month for three months, then every three months until the end of one year, then every six months until the end of two years, and then once a year. Standardized photographs were taken at baseline and at each evaluation and were also used by dermatologists to

follow lesions over time. Subjects were further assessed to rule out mucosal lesions, through videofiberoptic nasolaryngoscopy, performed by an Ear, Nose and Throat (ENT) specialist in the first medical visit, then every two months until the end of one year, then every six months until the end of two years, then once a year. Approaches used to prevent missing data and drop outs included: a tracking system containing standard subject and supplementary information (telephone numbers, e-mail and physical addresses of relatives, neighbors, friends or primary care workers), "default reminders" (telephone calls, telephone messages or letters a day after a missed visit) and transport reimbursement. We also performed quality control of forms and routine verification of missing data.

### Outcome measures

The primary outcome was clinical cure at 360 days of follow-up in the modified intention-to-treat (mITT) and per-protocol (PP) populations, defined as: epithelialization within 120 days, scarring within 360 days, absence of clinical worsening, absence of relapse and no appearance of mucosal lesion.

Fig 2 illustrates a model of different phases of the wound healing process in ACL, from a typical leishmanial ulcer to a healed scar, and was included for reference. Epithelialization was defined as complete wound closure without any erosion. Scarring was assessed at each visit and it was defined as the presence of the following criteria: complete healing of all lesions characterized by complete epithelialization and absence of crusts, infiltration, desquamation, or erythema. Clinical worsening was defined as deterioration of presenting signs or appearance of satellite lesions. Relapse was defined as the reappearance of inflammatory signs in the scar or development of new cutaneous lesions in other locations after scarring was established. Appearance of mucosal lesion was defined as the observation of any mucosal lesion and subsequent confirmation of mucosal leishmaniasis by at least one of the following laboratory methods obtained through lesion biopsy: *Leishmania* parasite detection using PCR, parasite isolation by culture, or identification of amastigotes by routine histopathological exam,



**Fig 2. Different stages of the wound healing process in American cutaneous leishmaniasis.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.g002>

imprint or immunohistochemical analysis. Early failure was defined as failure caused by lack of response, appearance of mucosal lesions or clinical worsening within 120 days of follow-up. Failure was defined as inability to achieve clinical cure. Time to failure was defined as the interval between treatment initiation to the first occurrence of failure.

Secondary outcomes were the occurrence of epithelialization, adverse events (AE), major adverse events and drug discontinuations. Major adverse events were defined as presence of severe or worse changes in clinical evaluation, presence of moderate or worse changes in laboratory evaluation, presence of moderate or worse changes in electrocardiographic evaluation or corrected QT interval (cQT) >460 ms.

Subjects received alternative therapies according to clinician's preferences and standard local practices if they had not achieved clinical cure or were unable to tolerate the allocated treatment.

The mITT analysis included all patients who received at least one dose of meglumine antimoniate. Missing data in mITT analysis were handled using the last-observation-carried-forward method pre-specified by the protocol. We compared this imputation method to complete case analysis and the expectation-maximization algorithm to test the robustness of our findings. The PP analysis was defined on a by-visit basis and included those mITT patients who met the entry criteria, received more than 90% of study medication and had an observed outcome for that visit time in regard to clinical response.

### Statistical analysis

Our hypotheses for sample size calculations were based on historical data [3, 15, 28–30] and findings of a previous study performed in Rio de Janeiro State, Brazil [15]. We assumed that the treatment efficacy of standard high dose antimony would be 95%, the efficacy difference of standard high dose versus low dose treatment would not exceed 15% and the hypothetical failure rate on placebo would be 90%. The largest clinically acceptable margin (M1) was assumed to be 85.5%, which represents the difference in clinical cure rate between standard high dose antimony and placebo (S1 Appendix). A non-inferiority margin (M2) of 15% was determined on clinical judgement, based on a panel discussion by clinical investigators and the study statistician, as well as on statistical analysis using historical data [3, 15, 28–30] and a multistep method consistent with U.S. Food and Drug Administration draft guideline recommendations [31] (S1 Appendix). This non-inferiority margin would be sufficient to preserve 82.5% of M1 and ensure that the conclusion of non-inferiority was consistent with the analysis. An assay sensitivity analysis was accordingly performed to study different possible scenarios of M1, by decreasing the effectiveness of standard high dose antimony treatment from 95% to 80% and increasing the failure rate on placebo from 75% to 95% (S1 Appendix). To calculate the sample size, we have used estimates from the largest clinically acceptable margin derived from historical data [3, 15, 28–30]. Sample size calculations were inflated to allow for the possibility of up to a 10% withdrawal rate from the study. With these assumptions, a statistical power ( $1 - \beta$ ) of 80%, and  $\alpha$  level of 5% (one-sided test), a total of 72 patients would be required to determine non-inferiority.

The study was designed and powered as a non-inferiority trial on the primary endpoint at day 360. The analyses for the primary and secondary endpoints were on a mITT basis, supplemented by PP analysis of the primary endpoint. The hypothesis is presented as follows: H0:  $P(\text{high}) - P(\text{low}) \geq \Delta$  versus H1:  $P(\text{high}) - P(\text{low}) < \Delta$ ; where  $P(\text{high})$  is the cure rate observed in the high dose group,  $P(\text{low})$  is the cure rate observed in the low dose group and  $\Delta$  defines the margin of non-inferiority. Non-inferiority of low dose compared with high dose of antimony would be claimed if the upper limit of the one-sided 95% confidence interval (CI) for the risk



difference between treatments did not exceed the pre-specified margin of 15%, equivalent to a one-sided test with an alpha value of 0.05. Categorical data was compared using the Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. Normal distribution of the data was tested using Shapiro-Francia  $W'$  and Kolmogorov-Smirnov tests. Normal distribution was considered if p-values were above 0.05. Continuous data with normal distribution was compared with the Student's  $t$  test; whereas the Mann-Whitney, the Kruskal Wallis or the Wilcoxon signed-rank tests were applied to variables with non-normal distribution, as appropriate. A pre-specified subgroup interaction analysis by age, gender and race was performed to evaluate potential effect modifiers between modalities and outcomes. For subjects experiencing clinical failure, subsequent treatments were recorded and compared. Statistical significance of the observed differences was considered at a probability of type 1 error less than 0.05. In order to find the upper limit of the one-sided 95% CI, two-sided confidence intervals were calculated at the 90% level for the primary analysis since the one-sided 95% CI and the two-sided 90% CI share the same upper limit [32]. All the other confidence intervals were two-sided computed at the 95% level, all p-values reported were two-sided. All statistical analysis was performed using SPSS version 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) and Stata version 12.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

### Role of the funding source

The authors have declared that no competing interests exist. No commercial entity had any role in the study. This study is supported in part with grants approved by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ) and the Brazilian Ministry of Health. The Brazilian Ministry of Health provided the meglumine antimoniate ampoules. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. All authors made the decision to submit the report for publication and guarantee the veracity and completeness of the data and their analyses.

## Results

### Study subjects

Between October 2008 and July 2014, 91 subjects were screened for the study; of whom, 72 with parasitologically confirmed diagnosis of ACL were enrolled, 36 were randomly allocated to the high dose group and 36 were allocated to the low dose group (Fig 1). Date range for participant follow-up was from October 2008 to May 2016. *Leishmania* parasites were isolated and identified through species characterization by multilocus enzyme electrophoresis (MLEE), performed according to a previously described procedure [33], from 75.0% of subjects (54/72) from biopsy samples obtained at the baseline visit. All the samples analyzed by MLEE in this study (54/54) were identified as *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Table 1 shows the baseline and clinical characteristics of the mITT population. Baseline demographic and clinical characteristics were well balanced between the groups, and no statistically significant difference was found in regard to age, gender, race, place of geographical residence or underlying disease. There were a few statistically nonsignificant but noteworthy imbalances: the high dose group had a lower median age, a greater percentage of subjects with diabetes and lesions located in lower limbs. No serious protocol violation was observed in the study. Follow-up occurred at an average of 3.78 years (95% CI, 3.36 to 4.19) and was similar in both groups. One death occurred in the high dose group and no subject was lost to follow-up; mITT and PP populations were identical.

**Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the modified intention-to-treat population.**

Baseline variables	Low dose antimony group (n = 36)	High dose antimony group (n = 36)
<b>Demographic factors</b>		
<b>Site, n (%)</b>		
Metropolitan	25 (69.4)	22 (61.1)
Lowland coast	4 (11.1)	5 (13.9)
Central region	2 (5.6)	4 (11.1)
North region	4 (11.1)	4 (11.1)
South region	1 (2.8)	1 (2.8)
<b>Male gender, n (%)</b>	25 (69.4)	26 (72.2)
<b>Age, years</b>	44.0 [25.5–51.5]	38.0 [24.0–55.0]
<b>Age groups, n (%)</b>		
13–20 years	6 (16.7)	4 (11.1)
21–35 years	8 (22.2)	13 (36.1)
36–50 years	11 (30.6)	8 (22.2)
>50 years	11 (30.6)	11 (30.6)
<b>Race</b>		
White	15 (41.7)	16 (44.4)
Black	5 (13.9)	3 (8.3)
Mulatto	16 (44.4)	17 (47.2)
<b>Body weight, kg</b>	73.7 (14.9)	72.0 (14.8)
<b>Height, cm</b>	169.5 (9.8)	166.4 (9.0)
<b>Corporal mass index, kg/m<sup>2</sup></b>	25.8 (5.6)	26.0 (5.0)
<b>Level of education</b>		
<b>Schooling, years</b>	6.9 (3.8)	6.3 (3.8)
<b>Type of occupation, n (%)</b>		
Sales and service workers	12 (33.3)	13 (36.1)
Household workers	7 (19.4)	6 (16.7)
Students	7 (19.4)	4 (11.1)
Agricultural labourers	4 (11.1)	6 (16.7)
Construction labourers	4 (11.1)	3 (8.3)
Business and administration professionals	1 (2.8)	3 (8.3)
Science and engineering professionals	1 (2.8)	1 (2.8)
<b>Clinical factors</b>		
<b>Illness duration before treatment, weeks</b>	13.0 [9.0–20]	12.0 [10.0–17.0]
<b>Hypertension, n (%)</b>	11 (30.6)	13 (36.1)
<b>Diabetes, n (%)</b>	1 (2.8)	5 (13.9)
<b>Alcohol drinking, n (%)</b>	13 (36.1)	13 (36.1)
<b>Current smoking, n (%)</b>	7 (19.4)	6 (16.7)
<b>Intestinal parasites, n (%)</b>	4 (11.1)	6 (18.2)
<b>No. of lesions per patient</b>	1.0 [1–2.5]	1.0 [1.0–1.0]
<b>Feature of the main lesion—ulcerated, n (%)</b>	34 (94.4)	33 (91.7)
<b>Site of the main lesion—lower limbs, n (%)</b>	11 (30.6)	18 (50.6)
<b>Lymph node involvement, n (%)</b>	9 (25.0)	11 (30.6)
<b>Mean diameter of the main lesion, mm</b>	33.8 (10.1)	31.6 (17.3)

(Continued)

Table 1. (Continued)

Baseline variables	Low dose antimony group (n = 36)	High dose antimony group (n = 36)
Mean diameter of the main ulcer, mm	22.7 (8.1)	19.9 (7.8)
Montenegro skin test, mm	14.1 (8.8)	18.2 (8.5)
Montenegro skin test positivity, n/N (%)	29/33 (87.9)	29/30 (96.7)
Positive culture for <i>Leishmania</i> in skin biopsy, n (%)	32 (94.1)	31 (91.2)
ELISA optic density/cut off ratio	2.3 [1.6–3.5]	2.3 [1.9–3.1]
ELISA positivity, n (%)	29 (80.6)	32 (88.9)

Values are expressed as a number (percentage), mean (standard deviation) or median [25–75<sup>th</sup> percentiles].

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.t001>

## Outcomes

The cumulative proportion of subjects in whom the primary outcome, clinical cure, occurred was 77.8% in the low dose group and 94.4% in the high dose group for the mITT analysis after one series of treatment, with a difference between the groups of 16.7% (90% CI, 3.7 to 29.7). For the PP analysis, the primary outcome occurred in 77.8% of subjects in the low dose group and 97.1% in the high dose group, with a difference of 19.4% (90% CI, 7.1 to 31.7) (Table 2). These confidence intervals sat wholly above zero and did include the prespecified margin of 15%, meaning that the low dose group was consistently inferior to the high dose group after one series of treatment (Fig 3). Subjects treated in the high dose group had a relative risk of clinical cure of 1.21 in the ITT (90% CI, 1.03 to 1.43) and 1.25 in the PP population (90% CI, 1.07 to 1.46) when compared to the low dose group. Epithelialization within 120 days was also

Table 2. Primary and secondary outcomes.

	Low dose group		High dose group		Absolute rate difference	Relative risk	Relative risk increase	p-value
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)	% (95% CI)	(95% CI)	%	
<b>Primary outcome</b>								
Clinical cure: Intention-to-treat	28/36	77.78 (60.88, 88.73)	34/36	94.44 (79.61, 98.67)	16.67 (-∞, 29.68 <sup>a</sup> )	1.21 (-∞, 1.43 <sup>a</sup> )	21.43	0.04 <sup>a</sup>
Clinical cure: Per-protocol	28/36	77.78 (60.87, 88.73)	34/35	97.14 (81.36, 99.62)	19.37 (-∞, 31.67 <sup>a</sup> )	1.25 (-∞, 1.46 <sup>a</sup> )	24.90	0.03 <sup>a</sup>
<b>Secondary outcome</b>								
Epithelialization at day 120	28/36	77.78 (60.88, 88.72)	34/36	94.44 (79.61, 98.67)	16.67 (1.16, 32.17)	1.21 (1.00, 1.47)	21.43	0.04 <sup>a</sup>
Any adverse event	35/36	97.22 (81.82, 99.63)	35/36	97.22 (81.82, 99.63)	0.00	1.00	0.00	1.00 <sup>b</sup>
No. of adverse events per subject	5.28	(3.84, 6.72)	8.06	(6.29, 9.83)	-	-	-	0.02 <sup>a</sup>
Major adverse events	12/36	33.33 (19.65, 50.55)	25/36	69.44 (52.23, 82.53)	36.11 (14.58, 57.64)	2.08 (1.25, 3.47)	108.33	<0.01 <sup>a</sup>
No. of major adverse events per subject	0.56	(0.17, 0.94)	1.89	(1.11, 2.67)	-	-	-	<0.01 <sup>a</sup>
Overall drug discontinuations <sup>b</sup>	7/36	19.44% (9.34, 36.13)	23/36	63.89% (46.72, 78.11)	44.44% (24.11, 64.77)	3.29 (1.62, 6.68)	228.57%	<0.01 <sup>a</sup>

CI, confidence interval.

P-values were calculated using the:

<sup>a</sup> Pearson's chi squared test,

<sup>b</sup> Fisher's exact test, or

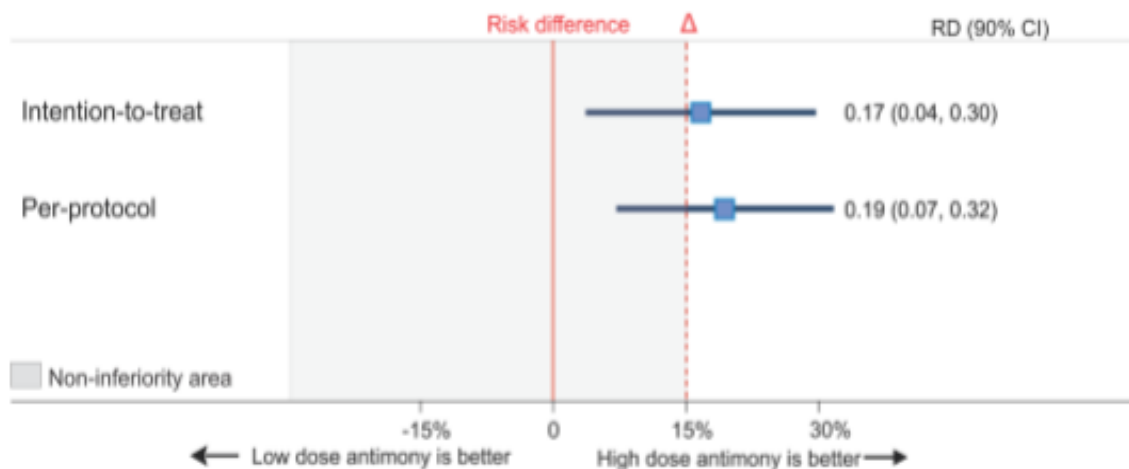
<sup>c</sup> Mann-Whitney U test;

p-values <0.05 were considered statistically significant.

<sup>a</sup> One-sided 95% CI, the upper limit of a 95% one-sided CI is equivalent to the upper limit of a two-sided 90% CI.

<sup>b</sup> Overall drug discontinuations corresponds to temporary and permanent drug discontinuations.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.t002>



**Fig 3. Non-inferiority plot of low dose antimony versus high dose antimony for American cutaneous leishmaniasis.** Data are shown as point estimates and 90% confidence interval (CI) for absolute risk difference in clinical cure for intention-to-treat and per-protocol populations. Non-inferiority can be established if confidence intervals are within the prespecified boundary for non-inferiority ( $\Delta$ ).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.g003>

significantly increased in the high dose group in comparison to the low dose group (Table 2). In regard to the subgroup analysis, no significant interaction was found between the primary outcome and age, gender or race.

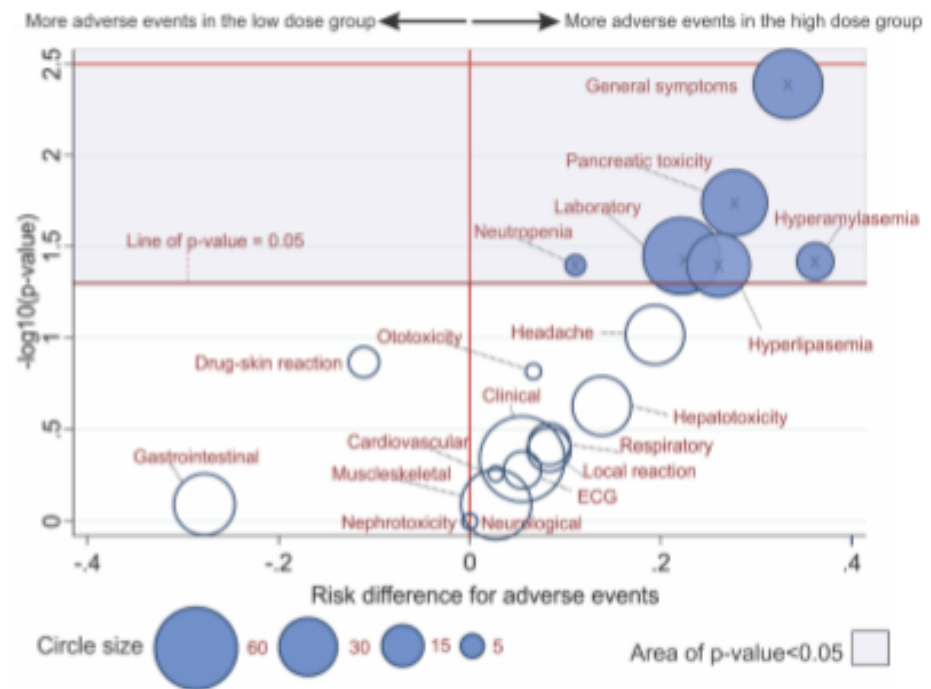
In total, six out of nine subjects who did not achieve cure after the first series of treatment received subsequent therapies (S2 Appendix). Four of them originally allocated to the low dose antimony group achieved cure after a further treatment with intralesional or low dose antimony. One subject failed retreatment with intralesional antimony and finally cured after liposomal amphotericin B. One subject originally allocated to the high dose antimony group cured after liposomal amphotericin B. Two subjects were cured after biopsy excision of the lesion and did not require further treatment. One subject had clinical failure confirmed by biopsy, but did not return for treatment. Of all the subjects who were originally allocated to the low dose antimony group and were followed up after clinical failure, 85.7% achieved cure after a further treatment with local therapy (i.e. lesion excision by biopsy or intralesional antimony) or low dose of antimony.

Mean time to failure was 135.0 days (95% CI, 28.8 to 241.2 days). All nine failures occurred due to clinical worsening, four of them were classified as early failures. In the follow-up time, neither relapse nor appearance of mucosal lesions was described.

## Safety

Of all subjects, 97.2% had at least one adverse event. The proportion of subjects with any adverse event was not different between the low dose and the high dose groups. However, the number of adverse events ( $p = 0.02$ ) and major adverse events ( $p < 0.01$ ) per subject was greater in the high dose group (Table 2).

Among subjects in the high dose group, the risk of presenting major adverse events, as compared to those in the low dose group, increased by 108.3% (relative risk, 2.08; 95% CI, 1.25 to 3.47;  $p < 0.01$ ).



**Fig 4. Bubble plot of  $-\log_{10}(\text{Raw } p\text{-value})$  by risk difference with a two-sided 95% confidence interval sized by number of subjects with adverse events in high dose versus low dose antimony groups.** Note: Grey zone area corresponds to area of  $p\text{-value} < 0.05$ ; X stands for point estimates; point estimates within the grey zone area have  $p\text{-values} < 0.05$ ; circles are sized by the number of patients with adverse events; circles located to the right of the vertical solid line favor more adverse events in the high dose antimony group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.g004>

The proportion of subjects with laboratory, major laboratory and major clinical adverse events was significantly larger in the high dose group than in the low dose group, with a 36.4% increase in risk of laboratory (83.3% versus 61.1%; relative risk 1.36; 95% CI, 1.01 to 1.84;  $p = 0.04$ ), 500.0% increase in risk of major laboratory (50.0% versus 8.3%; relative risk, 6.00; 95% CI; 1.94 to 18.60;  $p < 0.01$ ) and 160.0% increase in risk of major clinical adverse events (36.1% versus 13.9%; relative risk, 2.60; 95% CI, 1.04 to 6.54;  $p = 0.03$ ). Additional pre-specified analyses showed that all adverse and major adverse events rate differences in clinical, ECG and laboratory parameters were in the same direction with high dose group subjects consistently more likely to experience adverse and major adverse events at higher rates than low dose group subjects.

Among other adverse events attributed to antimony, subjects receiving high dose treatment were more likely to present general malaise (75.0% versus 41.7%,  $p < 0.01$ ) and elevated pancreatic enzymes (72.2% versus 36.8%,  $p = 0.02$ ) than those receiving low dose treatment. Fig 4 presents a graphical display of adverse events using bubble plots to highlight differences in number, variety and distribution between treatments.

More subjects in the high dose group (58.3%) than in the low dose group (19.4%) temporarily discontinued treatment due to AE at any time ( $p < 0.01$ ). Two subjects in the high dose group (drug eruption and arthralgia) and none in the low dose group permanently

discontinued treatment due to AE, however both took more than 90% of prescribed doses and evolved to cure without additional treatment. One death occurred in the high dose group within twelve days after antimony-related severe electrocardiographic and laboratory pancreatic abnormalities. Although the cause of death was determined as diabetes mellitus resulting in bacterial sepsis, antimony-related toxicity could not be conclusively ruled out as a contributing factor to the death.

Subgroup analysis showed that the risk of major adverse events due to antimony toxic effects were increased in the high dose group regardless of age (subjects aged 50 and younger, as well as older than 50 years' subgroups), but the magnitude of the risk was greater in subjects older than 50 years of age (Fig 5).

## Discussion

Since the mid-1980s, low dose regimen has been employed at our institution in Rio de Janeiro, Brazil, to treat patients with cutaneous and mucosal leishmaniasis [15–21, 24, 30, 34]. The rationale behind it is intuitively attractive and relies on its expected non-inferior effectiveness, less toxicity, improved compliance and reduced costs [26].

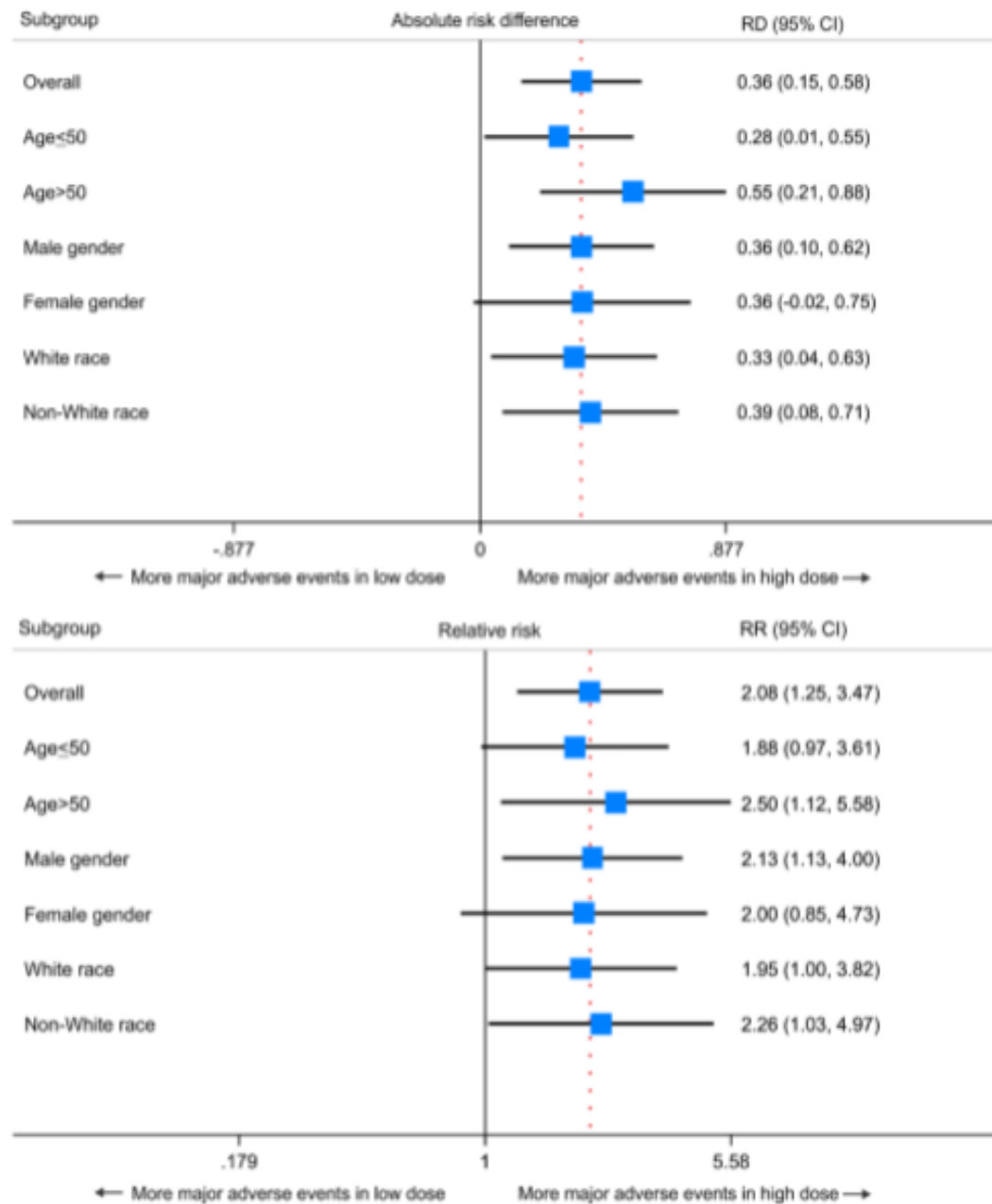
Although previous studies have suggested that low dose regimen is apparently effective, evidence was scarce and based mainly on case reports and observational studies [16, 18–24]. High dose of antimony is the current standard of care for most patients with ACL. Studies, however, have focused mostly on effectiveness and adverse effects [26]. One of the main unanswered questions on this matter at the present is the understanding of the most appropriate dose and time of drug exposure to treat ACL [26]. This question might only be answered with a randomized controlled trial. To our knowledge, this is the first published non-inferiority trial to assess whether low dose regimen is non-inferior to high dose regimen for the treatment of ACL.

In this study, low dose regimen was found to be inferior to standard high dose antimony regimen in terms of clinical cure after one series of treatment for patients with ACL. Conversely, high dose regimen induced a significantly higher toxic effect than the low dose regimen. These results have important clinical relevance and leads to a conundrum: where do you find a fine balance between effectiveness and safety in antimony therapy for ACL?

For decades, antimony compounds have been known to be highly toxic, bearing chemico-toxicological similarities with arsenic [13]. Although the toxic effects of antimony have been known to be almost always reversible, they are frequent; some of them can be severe and lead to death if not promptly identified [35–37]. The high toxicity of antimony was clearly demonstrated in our study, with a large proportion of adverse events in both treatment groups. Our study also found evidence of greater toxicity in the high dose group as compared to the low dose group. There were significant greater numbers of adverse events and major adverse events per subject, more major adverse events and more drug-related discontinuations in the high dose group. The dose dependent toxicity of antimony might account for the differences, and this result is consistent with previous studies [38, 39].

The subgroup analysis of adverse events found that the incidence of major adverse events markedly increased in subjects aged 50 years or older treated at higher doses. A previous study showed that in the treatment of ATL most of adverse events occur in subjects over 50 years of age [40]. While it is an interesting observation, our trial was not powered to detect differences among subgroups and these results serve to suggest that subjects over 50 years old may be a suitable group to assess in further studies.

As the virulence and the intrinsic drug sensitivity differs among species and strains of *Leishmania* [41–43], the management of leishmaniasis should address these differences and also be



**Fig 5. Subgroup analysis: Forest plot of absolute risk difference (RD) and relative risk (RR) with two-sided 95% confidence interval (CI) for major adverse events according to low versus high dose antimony treatment. Squares located to the right of the vertical solid line favor more major adverse events in the high dose antimony group.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178592.g005>

tailored to provide the optimized balance between efficacy and toxicity [3, 10]. When clinical differences such as comorbidity, immunosuppression and age are added to the balance, markedly different treatment strategies might be required [3, 10].

Currently, leishmaniasis treatment relies exclusively on a limited therapeutic arsenal of highly toxic drugs administered by parenteral route such as pentavalent antimonials, pentamidine, amphotericin B deoxycholate and lipid-based formulations of amphotericin [3, 10]. Although oral miltefosine has recently been shown to be non-inferior to meglumine antimoniate for the treatment of ACL [44, 45], it is not registered nor commercialized in many endemic countries in the world [46]. The past decades have seen a growing interest in the use of alternative treatments for ACL such as thermotherapy, low dose and intralesional antimony, as they could fill the void which currently exists in treating patients with significant less toxicity [3, 47].

Mucosal leishmaniasis (ML) is a rare but dreaded complication of ACL, presenting in less than 5% of the patients after cure [1, 3, 48]. One widely held view is that the benefit of preventing ML should outweigh the toxicity of systemic antileishmanial treatment [49]. Although it is the ultimate aim of any treatment in ACL to prevent mucosal disease, no epidemiological evidence exists to support the assumption that appropriate treatment could decrease the risk of ML [48]. To complicate matter further, in his classical review article, Marsden suggested that even low doses of antimony could prevent mucosal complications [50]. Added impetus to this view is given by a recent study performed at our center (data not yet published) that found that secondary mucosal lesion and relapse rates observed in ACL patients treated with low dose and intralesional antimony were similar to those treated at high doses of antimony at the state of Rio de Janeiro and the Southeast Region of Brazil [51]. In our study, no patient developed mucosal lesion in either arm at a mean follow-up of 3.78 years.

A final intriguing finding of the study is that most subjects who failed initial treatment achieved cure after local therapy or low dose of antimony. We speculate whether this might be explained by an insufficient time of exposure to antimony in our study (low dose treatment might need to be longer) or a natural feature of the disease (a hypothetically different response to locally applied treatment) [52]. In that regard, it is fitting to mention that, although low dose of antimony was found to be inferior to high dose of antimony for clinical cure, our analyses were based on parameters obtained from only the first series of treatment. For the Brazilian Ministry of Health, for example, clinical failure is established after two series of treatment [12]. This is important in light of the fact that our study data suggest that less toxic therapies such as intralesional or low dose of antimony might still be viable and attractive options for treatment, even when a patient has failed initial therapy. Quite interestingly, if a criterium of clinical cure achieved after two series of treatment with the same or less toxic therapies had been used instead in our study, cure rates in both low and high dose groups would be similar.

The choice of the best drug treatment regimen in a disease is a particularly difficult process, in which many factors must be taken into account [53, 54]. Overall, a fine balance between effectiveness and safety depends on the characteristics of the disease being studied [53, 54]. Simply put, effectiveness is the most important parameter for the treatment of a severe or life-threatening disease [53, 54], e.g. visceral leishmaniasis. In this case, the best choice is the maximum tolerated dose [54]. On the other hand, in diseases such as cutaneous leishmaniasis, which rarely evolves to severe impairment, disabling sequelae or death, safety should be paramount and the most appropriate option is the lowest effective dose [53, 54]. In situations where the best dose is not certain, other approaches conducted in different epidemiological contexts, such as cost-effectiveness studies, have emerged as important tools to help identifying the optimal dose and schedule that might work best for each individual [55, 56].



Our trial, although small, holds a very representative sample of patients with cutaneous leishmaniasis, comprising approximately 90% of ATL cases in the metropolitan area of Rio de Janeiro and 50% of the ATL cases in the state of Rio de Janeiro [57]. Our institution is a tertiary referral center for leishmaniasis, but the majority of patients comes spontaneously with a non-diagnosed lesion. Some limitations should nonetheless be kept in mind when interpreting the results. While advanced age per se was not an exclusion criterion for the study, children up to the age of 13 years, patients with signs of severe illness and absolute contraindications to antimony were not eligible to enrollment. These might compromise the external validity of the study. Response to antimonial treatment also may vary according to the infecting species and the geographic site of acquisition [58, 59]. A previous study reported that *Leishmania (Viannia) braziliensis* strains in Rio de Janeiro are highly sensitive to meglumine antimoniate in vitro, which could also limit the generalizability of our findings [58].

In summary, our study found that low dose of antimony was inferior to high dose of antimony in terms of clinical cure after one series of treatment of ACL, but was significantly associated with less toxicity. The use of high dose of antimony for the treatment of ACL is supported by a large body of evidence [1, 3, 10, 12, 60] and should remain as the standard treatment. In patients older than 50 years of age or in a subgroup of patients where drug toxicity is an important consideration, low dose might be preferred.

## Supporting information

**S1 Appendix. Justification of non-inferiority margin and assay sensitivity analysis.**  
(DOCX)

**S2 Appendix. Flowchart of subjects with diagnosis of clinical failure.**  
(DOCX)

**S3 Appendix. CONSORT 2010 checklist of information for reporting a randomised trial.**  
(DOCX)

**S4 Appendix. The CONSORT extension checklist for reporting noninferiority and equivalence trials.**  
(DOC)

**S5 Appendix. Trial study protocol in English (translated version).**  
(PDF)

**S6 Appendix. Trial study protocol in Portuguese (original version).**  
(PDF)

## Acknowledgments

We wish to warmly thank the commitment and dedication of all the study participants, their relatives and the following research staff: Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Monique Reis da Fonseca, Tânia Salgado de Sousa Torraca, Frederico Pereira Bom Braga, Cleuma da Silva, Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro, Ana Cristina da Costa Martins, Antonio Luiz Neves da Cunha Cardoso, Mariana Reuter Palmeiro, Leonardo Pereira Quintella, Marli Blois da Silva Moreira and Rosana Blois da Silva Moreira. We would also like to thank the following members of the Data Monitoring Committee who reviewed and checked the treatment allocation and masking procedures: Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero, Dr. Ana Nilce Silveira Maia-Elkhoury, Dr. Rafaela Albuquerque e Silva and Dr. Marília Santini de Oliveira.

## Author Contributions

**Conceptualization:** SJPB MCAM CMVR AdOS.

**Data curation:** MNS MRL SJPB LFA.

**Formal analysis:** MNS MRL SJPB LFA.

**Funding acquisition:** AF MdFM EMC MCAM CMVR AdOS.

**Investigation:** MNS MRL SJPB LFA MIFP MMS EdCFeV SRLP GPLS MNR AF MdFM EMC MCAM CMVR AdOS.

**Methodology:** MNS MRL SJPB LFA MIFP MMS EdCFeV SRLP GPLS MNR AF MdFM EMC MCAM CMVR AdOS.

**Project administration:** SJPB MCAM CMVR AdOS.

**Resources:** GPLS MNR AF MdFM EMC MCAM CMVR AdOS.

**Supervision:** SJPB EMC MCAM CMVR AdOS.

**Writing – original draft:** MNS MRL SJPB LFA.

**Writing – review & editing:** MNS MRL SJPB LFA MIFP MMS EdCFeV SRLP GPLS MNR AF MdFM EMC MCAM CMVR AdOS.

## References

1. Da-Cruz AM, Firmeiz C. Leishmaniose tegumentar americana. In: Coura JR, editor. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias*. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 697–712.
2. Pace D. Leishmaniasis. *J Infect*. 2014; 69 Suppl 1:S10–8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.07.016> PMID: 25238669.
3. Conceição-Silva F, Alves CRA. *Leishmanioses do Continente Americano*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014. 521 p.
4. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol*. 2006; 22(12):552–7. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.004> PMID: 17023215.
5. WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniases., World Health Organization. *Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010*. Geneva: World Health Organization; 2010. xii, 186 p.
6. World Health Organization. *Leishmaniasis in high-burden countries: an epidemiological update based on data reported in 2014*. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016; 91(22):287–96. PMID: 27263128.
7. Rabello E. Les origines de la leishmaniose tégumentaire au Brésil. *Congrès des dermatologistes et syphili-graphes de langue française; Juillet 1923; Strasbourg, France;1923*.
8. Rabello E. Formes cliniques de la leishmaniose tégumentaire. *Congrès de dermatologistes et syphili-graphes de langue française; Juillet 1923; Strasbourg, France;1923*.
9. Brazil Ministry of Health. *Indicadores e dados básicos: taxa de incidência da leishmaniose tegumentar americana 2013* [5 June 2013]. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinamweb/tabnet/tabnet?sinanet/ta/bases/tabnet.def>.
10. World Health Organization. *Control of the Leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. 186 p.
11. Vianna G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tartaro emético. *Arq Bras Med*. 1912; 4:426–8.
12. Brazil Ministry of Health. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2010. p. 180.
13. Roberts WL, Berman JD, Rainey PM. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995; 39(6):1234–9. PMID: 7574507;

14. Fontenele e Silva JS, Galvao TF, Pereira MG, Silva MT. Treatment of American tegumentary leishmaniasis in special populations: a summary of evidence. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013; 46(6):669–77. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0104-2013> PMID: 24474006.
15. Schubach Ade O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araujo ML, 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. /S0037-86822005000300001. PMID: 15895170.
16. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pimez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris).* 1997; 45(6):496–9. PMID: 9309267.
17. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pimez 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.* 1997; 57(6):651–5. PMID: 9430521.
18. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pimez 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(6):463–8. PMID: 9248897.
19. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pimez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, et al. Mucocutaneous leishmaniasis (“espundia”) responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000; 42(6):321–5. PMID: 11136518.
20. Oliveira Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pimez C. High and low doses of antimony (Sbv) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996; 91(2):207–9. PMID: 8736092.
21. de Camargo Ferreira EVE, de Oliveira Schubach A, Valette-Rosalino CM, de Souza Coutinho R, Conceicao-Silva F, de Matos Salgueiro M, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(3):614–6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02747.x> PMID: 20398135.
22. Costa JM, Marsden PD. Low dose glucantime therapy in *Leishmania viannia braziliensis* (Lvb) infections. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1988; 21(2):85–6. PMID: 3249826.
23. Amato VS, de Oliveira LS, Silva AC, Machado FR, Amato JG, Nicodemo AC, et al. [A case of mucocutaneous leishmaniasis treated with success with a low dose of pentavalent antimonial]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31(2):221–4. PMID: 9608241.
24. de Oliveira-Neto MP, Mattos Mda S. Successful therapeutic response of resistant cases of mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(4):376–8. PMID: 17119754.
25. Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogil M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(3):e2130. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002130> PMID: 23556016;
26. Ampuero JS. Efficacy and safety of low-dose pentavalent antimonial for treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Bahia, Brazil: a randomized clinical trial [Doctoral thesis]. Brasilia, DF: Universidade de Brasilia; 2009.
27. Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2004 [12 May 2015]. [http://nc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table\\_for\\_Grading\\_Severity\\_of\\_Adult\\_Pediatric\\_Adverse\\_Events.pdf](http://nc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf).
28. Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis.* 1992; 165(3):528–34. PMID: 1311351.
29. Navin TR, Arana BA, Arana FE, de Merida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990; 42(1):43–50. PMID: 2405727.
30. Mattos Mds. Determinação de parâmetros clínicos e prognósticos para o controle de cura da Leishmaniose Tegumentar Americana [Doctoral thesis]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
31. Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: non-inferiority clinical trials. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2010. 63 p.
32. Nelson W. Applied life data analysis. New York: Wiley; 1982. xiv, 634 p.
33. Cupolillo E, Grimaldi G Jr., Momen H. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 50(3):296–311. PMID: 8147488.
34. Antonio Ldf. Resposta à Intradermorreacção de Montenegro e ocorrência de falha terapêutica na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana: um estudo de caso controle [Master's dissertation]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.

35. Oliveira AL, Brustoloni YM, Fernandes TD, Dorval ME, Cunha RV, Boia MN. Severe adverse reactions to meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis: a report of 13 cases in the southwestern region of Brazil. *Trop Doct.* 2009; 39(3):180–2. <https://doi.org/10.1258/td.2008.080369> PMID: 19535762.
36. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.* 2011; 118(2):87–96. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.007> PMID: 21420925.
37. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2010; 7(12):4267–77. <https://doi.org/10.3390/ijerph7124267> PMID: 21318007;
38. 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. PMID: 2992303.
39. Neves DB, Caldas ED, Sampaio RN. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis—relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Trop Med Int Health.* 2009; 14(12):1515–22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02408.x> PMID: 19954451.
40. Diniz DS, Costa AS, Escalada PM. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(5):597–600. PMID: 23152343.
41. Martinez JE, Travi BL, Valencia AZ, Saravia NG. Metastatic capability of *Leishmania* (Viannia) panamensis and *Leishmania* (Viannia) guyanensis in golden hamsters. *J Parasitol.* 1991; 77(5):762–8. PMID: 1919926.
42. Mohapatra S. Drug resistance in leishmaniasis: Newer developments. *Trop Parasitol.* 2014; 4(1):4–9. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.129142> PMID: 24754020;
43. Grimaldi G Jr., Porozzi R, Friedrich K, Teva A, Marchevsky RS, Vieira F, et al. Comparative efficacies of two antimony regimens to treat *Leishmania braziliensis*-induced cutaneous Leishmaniasis in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(1):502–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00858-09> PMID: 19822700;
44. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania* (Viannia) guyanensis in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84(2):255–60. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0155> PMID: 21292895;
45. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes LH, Villasboas L, Rocha AT, Schrieler A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010; 4(12):e912. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000912> PMID: 21200420;
46. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNID). Leishmaniasis factsheet 2015 [cited 2016 November 6, 2016]. [http://www.dnid.org/wp-content/uploads/2016/10/Factsheet\\_2015\\_Leish.pdf](http://www.dnid.org/wp-content/uploads/2016/10/Factsheet_2015_Leish.pdf).
47. Cardona-Arias JA, Velez ID, Lopez-Carvajal L. Efficacy of chemotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0122569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122569> PMID: 26009885;
48. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999; 354(9185):1191–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10178-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10178-2) PMID: 10513726.
49. 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(3):153–63. <https://doi.org/10.1016/j.inhe.2012.06.004> PMID: 24029394.
50. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomet, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986; 80(6):859–76. PMID: 3037735.
51. Brahim-Paes LRdN. Distribuição espaço-temporal dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana notificados no estado do Rio de Janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais [Doctoral thesis]. Rio de Janeiro, RJ: Fundação Oswaldo Cruz; 2016.
52. Lakhal-Naouar I, Slike BM, Aronson NE, Marovich MA. The Immunology of a Healing Response in Cutaneous Leishmaniasis Treated with Localized Heat or Systemic Antimonial Therapy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(10):e0004178. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004178> PMID: 26485398;
53. McCormack JP, Allan GM, Virani AS. Is bigger better? An argument for very low starting doses. *CMAJ.* 2011; 183(1):65–9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091481> PMID: 20921252;
54. Chin R, Lee BY. Dosing and intervention. *Principles and Practice of Clinical Trial Medicine.* 1 ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 1996. p. 181–212.

55. Neumann P.J. Using cost-effectiveness analysis to improve health care: opportunities and barriers. Oxford; New York: Oxford University Press; 2005. xii, 209 p. p.
56. World Health Organization., Baltussen RMPM, Adam T, Tan-Torres Edejer T, Hutubessy RCW, Acharya A, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003. 318 p. + 1 CD-ROM. p.
57. Rio de Janeiro Municipal Secretary of Health. Leishmaniose tegumentar americana: investigação SINAN-NET 10.05.2012. Rio de Janeiro, RJ: Sanitary Dermatology Management; 2012.
58. Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC, Callahan H, Portal AC, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol.* 2007; 93(3):688–93. <https://doi.org/10.1645/GE-1031R.1> PMID: 17626365.
59. Yardley V, Ortuno N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Doncker SD, Ramirez L, et al. American tegumentary leishmaniasis: Is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? *J Infect Dis.* 2006; 194(8):1168–75. <https://doi.org/10.1086/507710> PMID: 16991093.
60. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004834.pub2> PMID: 19370612.

## Artigo 2

### **Improving the assessment of adverse drug reactions in a clinical trial of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: contributions of Naranjo algorithm.**

#### **Running Title: Adverse drug reactions causality assessment by Naranjo algorithm in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis**

Madelon Novato Ribeiro <sup>1,2</sup>, Claudia Maria Valete-Rosalino <sup>1,3</sup>, Maria Inês Fernandes Pimentel <sup>1</sup>, Armando de Oliveira Schubach <sup>1</sup>, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira <sup>1</sup>, Marcelo Rosandiski Lyra <sup>1</sup>, Mauricio Naoto Saheki <sup>1</sup> & Lusiele Guaraldo <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, INI/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup> Gaffrée e Guinle University Hospital, Federal University of the State of Rio de Janeiro, UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ Brazil

<sup>3</sup>Federal University of Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

#### **Corresponding Author:**

Madelon Novato Ribeiro

Gaffrée e Guinle University Hospital – Street: Mariz e Barros, 775 - Maracanã, 20270-002 – Rio de Janeiro – RJ

Phone:+55 2122641312 E-mail:mjrfarmacia@yahoo.com.br

#### **ORCIDs**

Madelon Novato Ribeiro- 0000-0001-6853-0997

Claudia Maria Valete-Rosalino - 0000-0003-3110-9271

Maria Inês Fernandes Pimentel - 0000-0002-8159-0502

Armando de Oliveira Schubach - 0000-0003-3460-1210

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira - 0000-0001-9387-8645

Marcelo Rosandiski Lyra - 0000-0001-6969-2234

Mauricio Naoto Saheki - 0000-0003-0951-2849

Lusiele Guaraldo- 0000-0003-0047-6538

**Key words:** adverse drug reactions, causality, cutaneous leishmaniasis

#### **Key Points**

- The diagnosis of adverse drug reactions (ADR) is a complex process, however there is no instrument considered gold standard for determining causality
- Accurate assessment of adverse drug reactions can help the management, reduce potential risks, and optimize pharmacotherapy, especially for diseases with few treatment options such as cutaneous leishmaniasis

- The Naranjo algorithm allowed an increase in the sensitivity of the diagnosis of ADR to meglumine antimoniate and it is a useful method in the analysis of the safety profile of the drug in cutaneous leishmaniasis treatment.

### **Abstract**

The diagnosis of adverse drug reactions (ADR) is a complex process and the majority of cases could be confused with other causes. The utilization of structured instruments for evaluation of causality may contribute to this diagnosis. Objective: To compare the evaluation of causality of ADR to meglumine antimoniate (MA), performed according to the clinical trial experts' judgment and to the Naranjo algorithm. A retrospective evaluation of the phase III clinical trial data for American cutaneous leishmaniasis with MA was performed. The classification of ADR severity was performed according to the scale from the Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. The causality of ADR with MA was established by the clinical trial experts' judgment and by the Naranjo algorithm. The evaluation of concordance between the classifications of causality was assessed by the weighted Kappa concordance coefficient. The study included the ADR of 72 participants treated with 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day (high dose), and 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day (low dose). The concordance between the two evaluations was considered "fair" (high dose) and "slight" (low dose). The category "probable" was the most observed for both methods of evaluation. With the Naranjo algorithm, the majority of the reactions classified as "doubtful" by expert judgement of the clinical trial, were reclassified as "probable" or "possible". The Naranjo algorithm permitted an increase in the sensibility of the diagnosis of the ADR, which suggests its relevance in the analysis of the safety profile of the MA.

### **Introduction**

Medications are the main therapeutic recourse in health care, but none are completely safe for everyone in all situations. Despite progress, harm caused by medications remains a main cause of morbidity and mortality in all parts of the world <sup>[1]</sup>.

According to the WHO, the adverse drug reactions (ADR) are defined as "a response to a medicinal product which is noxious and unintended and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis or therapy of disease or for the restoration, correction or modification of physiological function" <sup>[2]</sup>. These adverse events are considered a serious public health problem, and cause a negative impact in the clinical context, as they are responsible for

the increase of morbidity and mortality among patients and they affect the economic sphere as well, since they cause unnecessary expenses to the health systems [3,4].

Safety and efficacy, as assessed in pre-registration clinical trials, are basic criteria for pharmacological treatment to be introduced into clinical practice. However, the safety issue is less accurate and requires postmarketing studies [5,6], as the totality of the risks are not always recognized before drug registration and marketing, and many of them are observed and reported only after regular use in clinical practice [1,7].

The diagnosis of ADR is a complex process, since many of them can be confused with other causes or associated with the manifestation of the disease being treated [7,8]. Due to this complexity, there is no instrument considered gold standard for determining ADR causality [8,9]. The fundamental points for the establishment of a cause-effect relationship considered by instruments structured for analysis of ADR causality, such as the Naranjo algorithm [10], are the temporal relation with the use of the drug, the existence of previous pharmacological and epidemiological data, response to discontinuation and reintroduction of the drug, identification of alternative causes, and presence of objective evidence [10], not always considered in systematic form in the clinical evaluations.

American tegumentary leishmaniasis is an infectious, vector-borne disease caused by protozoa of the *Leishmania* genus [11]. Cutaneous leishmaniasis (CL) represents the most frequent clinical manifestation potentially caused by all of the dermatropic species of *Leishmania* of the (*Leishmania*) and (*Viannia*) subgenus [12].

In Brazil, the Brazilian Ministry of Health recommends treating patients with CL with meglumine antimonate (MA) at a dose of 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 20 days, administered intramuscularly (IM) or intravenously [12,13,14]. Although MA at a dose of 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day is considered the standard treatment, with proven efficacy, it is also a frequent cause of ADR [12;15] that could limit its utilization. Cardiac, pancreatic, or renal changes may necessitate treatment discontinuation [12,16]. Recently, other therapeutic approaches such as MA dose reduction and alteration of the route of administration have been studied in order to reduce the toxicity of the treatment with the drug [17,18]. Especially for diseases with few treatment options such as CL, accurate assessment can help in the management of ADR due to MA, reduce potential risks, and optimize pharmacotherapy. The use of structured instruments for assessing the causality of ADR in clinical trials may contribute to this evaluation.



The present study aimed to compare the evaluation of the causality of ADR to MA, recorded during the conduction of a clinical trial, performed by expert judgement, and, retrospectively, by the Naranjo algorithm.

## Methods

The study comprised the retrospective evaluation of the data collected in the “Phase III trial for American tegumentary leishmaniasis. Equivalence between standard and alternative schemes with meglumine antimoniate” (ClinicalTrials.gov: NCT01301924) [19], completed and published [17]. It took the form of a randomized controlled clinical trial conducted at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), located in Rio de Janeiro, Brazil, which included 72 patients with CL treated with MA, intramuscularly, with a “high dose” regimen (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day) or with “low dose” (5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day).

The adverse reactions to MA recorded during the trial were analyzed. The data were collected from standardized datasheets previously stored and used for the creation of the database. Additional information was collected from medical records. The following variables were considered: a) sociodemographic; b) clinical: comorbidities; medicines used (MA and other concomitant medications); c) ADR: manifested as signs, symptoms, laboratorial exams and electrocardiograms altered during and up to one month after treatment with MA, respective start and end dates, severity, and causality (likelihood of association of ADR with MA).

The severity classification of ADR was performed during the participants’ follow-up visits with the help of the Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events (DAIDS, 2004) [20]. Small differences were adjusted for the most recent DAIDS scale (DAIDS, 2017) [21]. Clinical ADR were classified into four categories: **mild** – transitory mild sign or symptom without activity limitation, without the need for medical care or treatment; **moderate** – mild to moderate activity limitation; possibly requiring medical care or treatment, temporary interruption of treatment, and use of symptomatic medications; **severe** – when medication interruption is required and there is limitation of important activity; need for medical care or treatment; possible hospitalization; **life threatening** – potential risk of death: extreme limitation of activity; great need for medical care and treatment; probable hospitalization [20,21]. For the laboratories and cardiographs ADR, the specific parameters defined on the DAIDS scale were used [21].

In the present study, we used the existing records to retrospectively evaluate the causality that was performed by expert judgement (clinical trial researchers) as well as the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup>. The causal classification performed by the investigators during the follow-up visits was based on the Clinical Trials protocol (NCT01301924) <sup>[19]</sup> and on the researchers' experience as: **Definite** – A reaction that occurs within a reasonable time after administration or when drug levels are established in body fluids and tissues, following a known standard response of the suspected drug, which is confirmed by the improvement after drug withdrawal and reappears upon repeated exposure; **Probable** – A reaction that occurs in a reasonable sequence of time after drug administration, that follows a known response pattern to the suspected drug, that is confirmed by the improvement after stopping the drug, and that cannot be reasonably explained by the known characteristics of the clinical state of the individual; **Possible** – A reaction that occurs in a reasonable sequence of time after administration of the drug, that follows a standard response known to the suspected drug, but that can be produced by the characteristics of the clinical state of the individual or other modes of therapy administered to the subject; **Doubtful** – A reaction that occurs in a reasonable sequence of time after the administration of the drug, that follows a known standard response to the suspected drug but that can be reasonably explained by the characteristics of the clinical state of the subject <sup>[19]</sup>. The classification of causality by the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup> was made with the data previously collected in the clinical trial. The Naranjo algorithm <sup>[10]</sup> consists of the use of ten questions answered with “yes”, “no”, or “unknown” with a point allocation for each, which evaluate the time compatibility between the appearance of the reaction and the use of the medication, the nature of the reaction and of the pharmacological characteristics of the medication, the possible alternative causes (clinical status of the patient or other therapies). The sum of the points allows classification of ADR as the cause: **definite** (9 points or more), **probable** (5 to 8 points), **possible** (1 to 4 points), or **doubtful** (0 points or less). For this analysis, data from the initiation until the termination of the ADR, use of medication (MA and others) up to the occurrence of the ADR, as well as comorbidity records were considered.

Descriptive data analysis was performed considering patients and ADR, described as absolute, relative, median, minimum, and maximum frequencies. Data analysis was performed by the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, Version 16.0, Chicago, 2007.

The weighted Kappa concordance coefficient was calculated to assess the agreement between the causal classifications of the ADR by the judgment of the clinical trial experts and

the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup>. The Kappa values were classified following Landis and Koch <sup>[22]</sup>: values  $>0.80$  “almost perfect”;  $0.61-0.80$ , “substantial”;  $0.41-0.60$ , “moderate”;  $0.21-0.40$ , “fair”;  $0.00-0.20$ , “slight” and  $<0.00$ , “poor”.

In the evaluation of agreement stratified by the severity and type of ADR (clinical, laboratory, and electrographic) the absolute values and percentages of responses within each evaluation were described, instead of the Kappa statistic, due to the low count in some severity categories and ADR types. The total agreement between the assessment of the clinical trial experts and the Naranjo (percentage of information agreed in the two evaluations) was described by severity and type of ADR. This study was approved by the Institutional Review Board of INI and all patients signed a written consent (CAAE: 50100515.8.0000.5262).

## Results

The analysis included the adverse reactions of 72 participants of the clinical trial treated with MA intramuscularly, equally grouped into two randomized treatment branches (high dose- 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 20 days, and low dose- 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day for 30 days). The demographic and clinical characteristics of the participants treated with the high and low dosages of MA were, respectively: median age of 38 years old (16-71) and 44 years (15-66); 69,4% and 72,2% male; 55,5% and 47,2% with comorbidities; 36,1% and 25,0% participants used concomitant medications to MA, the main classes being antihypertensive (in both groups) and antidiabetic (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg). (Table 1a –Additional file 1).

A total of 596 ADR were recorded in the study; 337 in the participants treated with high dose and 259 in those treated with low dose of MA. At least one ADR was recorded in 97.2% (n = 35) of high dose and 100% (n = 36) of low dose participants. Six or more ADR were observed in 77.8% of the participants treated at high dose and in 55.6% of those treated at low dose.

In the groups treated with high and low doses clinical reactions predominated (77.4% and 81.9%), followed by laboratory (20.2% and 15.4%), and electrocardiographic (2.4% and 2.7%) ADR, respectively. High frequencies of “mild” ADR (77.7% and 88.0%, respectively) were observed in both treatment groups (Table 1).

The causality analysis performed by clinical trial experts and by the Naranjo algorithm<sup>11</sup> showed a predominance of “probable” classification in the two treatment groups. The ADR were distributed into the four categories of causality by the clinical trial experts’ judgment, and

predominantly in to the categories “probable” and “possible” in the evaluation by the Naranjo algorithm (Table 2).

The percentages of agreement between the four categories in the two different methods of causality assessment are presented in Table 2. The agreement between the two assessments was considered "fair" ( $K = 0.26$ ) for ADR at high MA dose, and "slight" ( $K = 0.12$ ) for the ADR that occurred with the low dose.

Regarding the high dose, all 37 ADR classified as “doubtful” by the judgment of the clinical trial experts were considered as “probable” or “possible” by the Naranjo algorithm<sup>11</sup> (Table 3). Out of these, six were cough, five abdominal pains, and three dyspneas (Table 2a, Additional file 2).

Considering the 41 ADR at the low-dose MA treatment classified by the trial's clinical experts as “doubtful”, 92.7% (38 ADR) were considered “probable” or “possible” by the Naranjo algorithm<sup>11</sup> (Table 3). Out of these, nine were cough, four dyspneas, four headaches, and three diarrheas (Table 3a, Additional file 2).

Considering ADR according to severity, a similar total agreement is observed between causality assessments for “mild” and “moderate” ADR. For “severe/life-threatening” ADR, the total agreement between evaluations was higher for low dose (66.7%) than for high dose MA (21.3%) (Table 3).

In the classification by expert judgment, most “doubtful” ADR with high and low dose MA treatments were of “mild” severity [31 (83.8%) and 39 (95.1%), respectively]. Half [7 (50%)] of “severe/ life-threatening” ADR with high dose were classified as “definite”, while two thirds [2 (66.7%)] of ADR at low dose MA treatment were considered “probable”. According to the classification by the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup>, three ADR with low dose treatment were considered “doubtful” and were of “mild” severity by the judgment of the clinical trial experts (Table 3).

Stratifying the ADR in clinical, electrocardiographic, and laboratory, the total agreement between the assessments of the causality was similar regarding clinical and electrocardiographic ADR in both treatment groups. Total agreement for laboratory ADR was higher for high dose (57.5%) than for low dose MA treatment (38.2%) (Table 4).

Considering the classification by the clinical trial experts’ judgment, the majority of the ADR at the high dose and low dose MA treatment classified as “doubtful” were clinical [35 (94.6%) and 40 (97.5%), respectively]. Half of the electrocardiographic reactions to high dose treatment [4 (50.0%)], and 3 (42.9%) to low dose treatment were classified as “definite”.

Regarding the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup>, the only three dubious reactions were clinical, and the only one “definite” was an electrocardiographic reaction (Table 4).

## Discussion

In this study, most of the ADR recorded in the controlled, randomized, double-blind, and phase III clinical trial to verify equivalence of effectiveness and to compare safety between standard and alternative regimens with meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis were considered of probable causality by the judgment of the clinical trial experts and the Naranjo algorithm. However, the agreement between the methods was considered fair and slight for the ADR rankings to high and low dose MA treatments respectively. Differences may be highlighted mainly in the classification of “doubtful” ADR, which occurred to a lesser extent in the evaluation by the Naranjo algorithm <sup>[10]</sup>. The evaluation of the association between adverse reactions and pharmacological treatments (causality) is a complex but fundamental process in drug development as well as in clinical practice. In the present study the importance of this evaluation is emphasized considering that almost all the participants presented adverse reactions to the MA

Several methods of causality assessment have been developed <sup>[23,24,25]</sup>. They can be divided into three categories: the global introspection or expert judgment, the Bayesian approaches and the algorithms. The global introspection or expert judgment is the oldest of the methods, and is commonly employed in clinical trials by medical specialists. Based on the expert's knowledge, the method may be subject to some biases, mainly information <sup>[26]</sup> which may compromise reproducibility among the evaluators <sup>[27]</sup>. Algorithms such as the Naranjo algorithm<sup>[10]</sup>, for example, are structured instruments with sequentially and hierarchically ordered questions, and may contain scores for calculating the probability of cause and effect relationship <sup>[10,22,28]</sup>.

Naranjo algorithm is based on Hill's criteria of causation, that is used to assist in the assessment of causal relationships between exposures and disease. Hill's criteria include: whether the exposure precedes the disease in time (temporality), whether a dose-response or biological gradient relationship exists, the strength of the evidence, whether the concept is biologically plausible, whether the evidence has consistent findings between the studies of various designs, and whether actual experiments have been done to determine whether altered exposure results in changes in disease frequency <sup>[29]</sup>.

Because of reproducibility and validity problems, there is as yet no consensus on the acceptance of a single evaluation instrument that is universal and can be considered as a gold standard [30,31].

The evaluation of the causality of ADR to MA in this study was performed by two methods: expert judgment, prospectively, during conduction of the clinical trial; and retrospectively by the Naranjo algorithm [10]. In both methods there was a predominance of reactions classified as “probable”. Studies show that “definite” and “doubtful” ADR are less frequent mainly in open and phase 4 studies, which include participants with comorbidities and use of other medications, which may be alternative causes to ADR [32].

The studied population presented demographic and clinical characteristics similar to those reported by other studies [33,34]. In patients with CL, comorbidities should always be investigated because of the increased risk due to treatment with drugs with high toxicity. ADR in this population may be more severe and frequent in patients with heart, kidney, or liver disease [35].

In both treatment groups, the adverse reactions to MA were mostly of clinical nature and of “mild” severity. Reactions that are considered “moderate”, “severe”, and “life-threatening” should be investigated and monitored, since can promote changes in patient daily activities, necessitating the use of medications to ameliorate symptoms and, in some cases, the treatment interruption and hospitalization. It is desirable, however, that the management of these ADR be supported in establishing a causal relationship between the drug and the reaction [7,9,10].

The analysis by the Naranjo algorithm [10] showed an unequal distribution of ADR between categories of causality, with a higher proportion in intermediate probability categories (“probable” and “possible”) and lower proportion in the categories of extremities (“definite” and “doubtful”). Already in the clinical trial experts’ judgment analysis, there was a greater percentage of the “definite” and “doubtful” categories. Studies that used the Naranjo algorithm [10] to assess the causality of ADR also demonstrated a higher proportions of “probable” ADR and lower proportions of “definite” ADR, as found in the present study [8,36,37].

The low proportion of “definite” ADR obtained in the evaluation by the Naranjo algorithm [10], could be explained by the use of medications concomitant with MA, as well as by the presence of comorbidities that may influence and weaken causality when considered capable of determining the occurrence of certain reactions [8,10,36,38].

In the study carried out to verify the causality assessment among expert clinicians, the agreement was higher for the “probable” and “definite” categories, but low for the “doubtful” category. This may reflect the space for subjectivity existing when there is no precise data to confirm or exclude the causality of the reactions. Low concordance rates can be explained by the complexity of actual clinical situations involving different drugs, the low degree of information on clinical characteristics or laboratory results to rule out alternative causes, and the subjective weighting of causation arguments that may differ between clinicians [27].

In general, reactions classified as “doubtful” are not considered in the estimates in pharmacovigilance / safety studies because, by definition, they are probably associated with factors other than the study drug [39,40]. In the present study, cough and dyspnea were reactions classified as “doubtful” by the judgment of clinical trial experts, but “probable” or “possible” by the Naranjo algorithm. In MA package leaflets, these ADR are presented as rare or of unknown frequency [41]. It is possible that the recording of these reactions has been underestimated due to the causal evaluation used in pre-registration studies.

These results suggest the importance of using other forms of ADR evaluation in order to obtain a more accurate and reliable result. Naranjo's algorithm may be useful in a more systematic classification of causality.

The assessment of causality based on objective assessments such as the Naranjo algorithm is less prone to subjective variations compared to clinical judgment [42]. However, although algorithms have better reproducibility than clinical judgment in the classification of ADR, clinical judgment plays an important role in the identification and classification of potential ADR. The answers to some of the algorithm questions may be affected by clinical judgment. More importantly, the first step in identifying ADR depends on a clinical judgment, i.e. the decision that this may be an ADR and therefore deserves further evaluation using an algorithm [43].

As a limitation of the study, we emphasize the assessment by the Naranjo algorithm [10] being done retrospectively, with data collected from the trial. In addition, the evaluators of the two methods were not the same. However, collecting data from a clinical trial contributed to the accurate identification of ADR during the investigated period. As observed in other studies, another limitation inherent in the use of the Naranjo algorithm [10] was the presence of some questions that led to responses categorized as "unidentified" which may lead to a lack of sensitivity with underestimation of the likelihood of an ADR [28,44]. The reappearance of ADR with placebo, for example, was not applicable in this study. The use of the Naranjo algorithm [10]

requires greater pharmacological knowledge on the part of the evaluator and/or interest in finding the necessary information. In this study, this aspect was minimized due to the query in database literatures such as Micromedex [45]. These limitations, however, do not invalidate the proposed algorithms and their application within the situations observed in clinical practice. The Naranjo algorithm has been an important tool for the adequate diagnosis of ADR. Moreover, in the comparison between the two evaluations, the small number in some categories made it difficult to perform Kappa statistics on severity and type of ADR. This is due to the concentration of cases in some classifications. To minimize this difficulty, we provide, besides the exploratory evaluation, the total agreement. Larger studies are needed to confirm agreement in these subgroups of type and severity of ADR.

In conclusion, we found disagreements in the evaluation of the causality of the ADR to MA when analyzed by the methods of the clinical trial experts' judgment and the algorithm of Naranjo methods. The Naranjo algorithm allowed an increase in the sensitivity of the diagnosis of ADR, decreasing the proportion of "doubtful" ADR, which suggests its relevance in the analysis of the safety profile of the drug.

**Conflict of Interest:**

The Authors declare no conflict of interest.

**Ethics Statement**

The authors confirm to have adhered to ethics principles during all phases of this study.

**Acknowledgements**

This research was supported by grants from the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq and Coordination for higher Education Staff Development - CAPES

**Author Contributions**

All authors contributed to the study conception and design: conceptualization: Madelon Novato Ribeiro, Lusiele Guaraldo, Armando de Oliveira Schubach e Claudia Maria Veleto Rosalino, methodology: Lusiele Guaraldo e Armando de Oliveira Schubach, formal analysis and investigation: Raquel de Vasconcellos Carvalhães de Oliveira, Armando de Oliveira Schubach, Lusiele Guaraldo e Claudia Maria Valette Rosalino, writing: Madelon Novato Ribeiro, Lusiele Guaraldo e Claudia Maria Valette Rosalino, review and editing: Madelon Novato Ribeiro, Claudia Maria Valette-Rosalino, Maria Inês Fernandes Pimentel, Armando de Oliveira Schubach, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Marcelo Rosandiski Lyra, Mauricio Naoto Saheki e Lusiele Guaraldo, first draft of the manuscript was written by Madelon Novato Ribeiro e Lusiele Guaraldo, supervision: Armando de Oliveira Shubach. All authors commented on previous versions of the manuscript, revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.



## References

- 1 - Strom BL. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom, BL, Kimmel SE, Hennessy S. editors. *Pharmacoepidemiology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2012. p. 3–22.
- 2 - World Health Organization. (WHO). *Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre*. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.
- 3 - Pizon JF. Direct costs and hospital morbimortality impact from preventable adverse drug events. *Biomédica*. 2011; 31:307-315.
- 4 - Souza TT. Drug-relate morbidity and mortality in Brazil: systematic review of observational studies. *Rev Ciênc Farm Básica*. 2014; 35:519-32.
- 5 – World Health Organization. Department of essential medicines and other medicines. *The importance of pharmacovigilance /World Health Organization – Brasília: Pan-American Health Organization/World Health Organization (OPAS/OMS), 2005. (Monitoring safety of medicines)*.
- 6 - Bolívar JFC. Impact of an Active Pharmacovigilance Program in a Third-Level Clinic in Barranquilla, Colombia. *J. pharm. pharmacol.* .2016; 601-610.
- 7 - The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. World Health Organization (WHO) — Uppsala Monitoring Centre. Available from: <http://www.who-umc.org/Graphics/24734.pdf>. [Last accessed on 2018.Apr 10].
- 8 - Khan A. Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital. *J Basic Clin Pharm*. 2015; 6:84-8.
- 9 - Khan LM. Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J*. 2016; 24:485–93.
- 10 - Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30:239-245.
- 11 - Conceição-Silva F. *Leishmaniasis of the American continent do Continente Americano*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014. 521 p.
- 12 - Brazil, Ministry of Health. *American tegumentar leishmaniasis Surveillance Handbook 2<sup>nd</sup> edition update*. Brasilia 2017, 180 p. Available: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar\\_ame\\_ricana.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_ame_ricana.pdf). Acesso em 10 de agosto de 2018.
- 13 – Pimentel MIF. 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; 50: 269–272.
- 14 - Duque MCO. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2016 49:774-776.
- 15 - Penna GO. Dermatological diseases of compulsory notification in Brazil. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86: 865-877.
- 16 - Organización Panamericana de la Salud (OPAS). *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento*. Washington (DC): 2013.
- 17 - Saheki MN. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS ONE*; 2017; 12(5) e0178592.
- 18 - Lyra MR. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016; 22:58-68.

- 19 - Phase III Clinical Trial for American Tegumentary Leishmaniasis: Comparison of Standard and Alternative Antimonial Dosage in Patients With American Cutaneous Leishmaniasis. Clinical Trials. Gov  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01301924>.
- 20 - Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2004.  
[http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table\\_for\\_Grading\\_Severity\\_of\\_Adult\\_Pediatric\\_Adverse\\_Events.pdf](http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf).
- 21 - Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2017.
- 22 - Landis JR, Kock GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33: 159-174.
- 23 -The´ophile H. Comparison of three methods (consensual expert judgment, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French Pharmacovigilance center. *Drug Saf*. 2010, 33: 1045–1054.
- 24 - Doherty, M.J., 2009. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. *Respirat. Med. CME* 2, 63–67.
- 25- The´ophile H. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation of routine Pharmacovigilance case reports using consensual expert judgment as reference. *Drug Saf*. 2013; 36:1033–1044.
- 26 - Jones JK, E. Kingery. How We Assess Causality. In: E. Andres and N. Moore, editors. *Mann’s Pharmacovigilance*, John Wiley & Sons. 2014; 319–330.
- 27 - Arimone Y., Agreement of expert judgment in causality assessment of adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61:169–73.
- 28- Gallagher RM. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS ONE*. 2011; 6:e28096.
- 29 – Hill AB: The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58:295-300.
- 30 - Davies, E.C. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions. *Pharmaceut. Med*. 2011; 25:17–24.
- 31 - Hire RC. Causality assessment in pharmacovigilance: A step towards quality care. *Sch J App Med Sci.*, 2013; 1. 386-392.
- 32 – Loução AC. Profile of adverse effects reported of the Western Paraná University Hospital. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*. 2015; 6: 12-17.
- 33 - Hjira, N. Aspects épidémiocliniques et évolutifs chez 157 cas de leishmaniose cutanée au Maroc. *Pan Afr Med J*. 2014; 17: 272.
- 34 - Araujo AR. Risk factors associated with American cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016; 58:86.
- 35 - Blum J. LeishMan recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers. *J Travel Med*. 2014; 21:116-29.
- 36 - Khan FA. A prospective study on prevalence of adverse drug reactions due to antibiotics usage in otolaryngology department of a tertiary care hospital in North India. *Int Basic Clin Pharmacol*. 2013; 2 54.
- 37 - Iftikhar S. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS ONE* 208, 13(6): e0199456.

- 38 - Kaur S. Monitoring of incidence, severity, and causality of adverse drug reactions in hospitalized patients with cardiovascular disease. *Indian J Pharmacol.* 2011; 43:22-6
- 39 - Lopez LC. Adverse drug reactions in internal medicine units at a university hospital: A descriptive pilot study. *Colomb. Med.* 2010; 41: 45-51.
- 40 - Damasceno GS. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manginhos, Rio de Janeiro, Brazil. *Clinics.* 2013; 68:329-337.
- 41 - Glucantime - Antimoniato de Meglumina - SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA, 30/03/2017. *Bulário ANVISA.*  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5199052017&pIdAnexo=5576825](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5199052017&pIdAnexo=5576825).
- 42 - Behera, S K. Comparison of different methods for causality assessment of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm.* 2018; 40:903-910
- 43 - Martin J, Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction, *Respiratory Medicine CME*, 2009; 2:63-67.
- 44 - Macedo AF. Causality assessment of adverse drug reactions: Comparison of the results obtained from published decisional algorithms and from the evaluations of an expert panel. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005; 14:885–90
- 45 - Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/30/06/2015>.

Table 1: Clinic, eletrocardiografic (ECG) and laboratory (Lab) adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=337) or 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA) treatment according to severity (DAIDS), Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

Severity	MA							
	20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg, n(%)				5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg, n(%)			
	Clinic	ECG	Lab	Total	Clinic	ECG	Lab	Total
Mild	207 (79.3%)	4 (50.0%)	51 (75.0%)	262 (77.7%)	184 (86.8%)	6 (85.7%)	38 (95.0%)	228 (88.0%)
Moderate	42 (16.1%)	2 (25.0%)	17 (25.0%)	61 (18.1%)	25 (11.8%)	1 (14.3%)	2 (5.0%)	28 (10.8%)
Severe or life threatening	12 (4.6%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	14 (4.2%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)
<b>Total</b>	<b>261 (100%)</b>	<b>8 (100%)</b>	<b>68 (100%)</b>	<b>337 (100%)</b>	<b>212 (100%)</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>40 (100%)</b>	<b>259 (100%)</b>

Table 2: Ratings of expert judgment and Naranjo algorithm on causality agreement of adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=337) or 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

MA 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg ADR, n(%)*						
Naranjo algorithm	Expert judgment	Expert judgment				Total
		Definite	Probable	Possible	Doubt	
Definite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0
Probable	72 (92.3%)	112 (58.9%)	20 (62.5%)	12 (32.4%)	25 (67.6%)	216
Possible	6 (7.7%)	78 (41.1%)	12 (37.5%)	25 (67.6%)	0 (0.0%)	121
Doubtful	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0
<b>Total</b>	<b>78 (100%)</b>	<b>190 (100%)</b>	<b>32 (100%)</b>	<b>37 (100%)</b>	<b>337 (100%)</b>	<b>337 (100%)</b>
MA 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg, n(%)**						
Naranjo algorithm	Expert judgment	Expert judgment				Total
		Definite	Probable	Possible	Doubt	
Definite	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
Probable	56 (78.9%)	84 (69.4%)	17 (65.4%)	27 (65.9%)	11 (26.8%)	184
Possible	14 (19.7%)	37 (30.6%)	9 (34.6%)	11 (26.8%)	3 (7.3%)	71
Doubtful	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (7.3%)	0 (0.0%)	3
<b>Total</b>	<b>71 (100%)</b>	<b>121 (100%)</b>	<b>26 (100%)</b>	<b>41 (100%)</b>	<b>259 (100%)</b>	<b>259 (100%)</b>

\* Weighted kappa= 0.26; \*\* Weighted kappa = 0.12

Table 3: Severity of adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=337) or 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), according to the expert judgment and Naranjo algorithm causality assessment. Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

ADR Causality	ADR Severity					
	MA 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day <sup>a</sup> , n(%)			MA 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day <sup>b</sup> , n(%)		
	Mild	Moderate	Severe/life threatening	Mild	Moderate	Severe/life threatening
<b>Expert judgment</b>						
Definite	49 (18.7%)	22 (36.1%)	7 (50.0%)	55 (24.1%)	15 (53.6%)	1 (33.3%)
Probable	150 (57.3%)	34 (55.7%)	6 (42.9%)	109 (47.8%)	10 (35.7%)	2 (66.7%)
Possible	32 (12.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	25 (11.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)
Doubtful	31 (11.8%)	5 (8.2%)	1 (7.1%)	39 (17.1%)	2 (7.1%)	0 (0.0%)
<b>Naranjo Algorithm</b>						
Definite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Probable	168 (64.1%)	38 (62.3%)	10 (71.4%)	160 (70.2%)	21 (75.0%)	3 (100.0%)
Possible	94 (35.9%)	23 (37.7%)	4 (28.6%)	64 (28.2%)	7 (25.0%)	0 (0.0%)
Doubtful	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Total</b>	<b>262 (100%)</b>	<b>61 (100%)</b>	<b>14 (100%)</b>	<b>228 (100%)</b>	<b>28 (100%)</b>	<b>3 (100%)</b>

a Total agreement: 40.1 % for mild; 26.2% for moderate and 21.3% for severe/life threatening reactions

b Total agreement: 38.2% for mild; 28.6% for moderate and 66.7 % for severe/life threatening reaction

Table 4: Clinic, electrocardiographic (ECG) and laboratory (Lab) adverse drug reactions (ADR) to 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=337) or 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (n=259) of meglumine antimoniate (MA), according to the expert judgment and Naranjo algorithm causality assessment. Phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

ADR Causality	Type of ADR					
	MA 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day <sup>a</sup> , n(%)			MA 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day <sup>b</sup> , n(%)		
	Clinic	ECG	Lab	Clinic	ECG	Lab
<b>Expert judgment</b>						
Definite	74 (2.3%)	4 (50.0%)	0 (0.0%)	66 (31.1%)	3 (42.9%)	2 (5.0%)
Probable	120 (46.0%)	4 (50.0%)	66 (97.1%)	80 (37.7%)	3 (42.9%)	38 (95.0%)
Possible	32 (12.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	26 (12.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Doubtful	35 (13.4%)	0 (0.0%)	2 (2.9%)	40 (18.9%)	1 (14.2%)	0 (0.0%)
<b>Naranjo Algorithm</b>						
Definite	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
Probable	182 (69.7%)	8 (100.0%)	26 (38.2%)	154 (72.7%)	5 (71.4%)	25 (62.5%)
Possible	79 (30.3%)	0 (0.0%)	42 (61.8%)	55 (25.9%)	1 (14.3%)	15 (37.5%)
Doubtful	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Total	261 (100%)	8 (100%)	68 (100%)	212 (100%)	7 (100%)	40 (100%)

<sup>a</sup> Total agreement: 36% for clinic; 50% for electrocardiographic and 38.2 % for laboratory reactions

<sup>b</sup> Total agreement: 33 % for clinic; 57.1% for electrocardiographic and 57.5% for laboratory reactions

### Additional file 1

Table 1a: Concomitant Drugs used by participants included in the Phase III completed Clinical Trial for American cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate (MA. 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day or 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day).

Concomitant drugs	MA	
	20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day	5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day
ACE inhibitors	3 (8.3%)	5 (13.9%)
Angiotensin II antagonists	6 (16.7%)	0 (0.0%)
Beta blocking agentes	3 (8.3%)	2 (5.6%)
Diuretics thiazides	3 (8.3%)	3 (8.3%)
Blood glucose lowering drugs	5 (13.9%)	1 (2.8%)
Lipide modifying agentes	2 (5.6%)	1 (2.8%)
Platelet aggregation inhibitors	3 (8.3%)	1 (2.8%)
Selective calcium channel blockers	2 (5.6%)	3 (8.3%)
Vasodilators used in cardiac diseases	1 (2.8%)	1 (2.8%)

\*ACE - angiotensin-converting-enzyme inhibitor

### Additional file 2

Table 2a: "Doubt" adverse drug reactions by expert judgment classified as "probable" or "possible" by Naranjo algorithm, 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day of meglumine antimoniate (MA) treatment, phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

ADR	MA 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day		TOTAL
	NARANJO POSSIBLE	NARANJO PROBABLE	
	N (%)	N (%)	N (%)
Abdominal pain	3 (12.0%)	2 (16.7%)	5 (13.5%)
Anorexia	1 (4.0%)	1 (8.3%)	2 (5.4%)
Anxiety	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Arritmia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Arthralgia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Asthenia	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.7%)
Chest pain	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Chills	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.7%)
Cognition Disorder	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Constipation	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Cough	3 (12.0%)	3 (25.2%)	6 (16.2%)
Depression	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Diarrhea	1 (4.0%)	1 (8.3%)	2 (5.4%)
Dyspnea	2 (8.0%)	1 (8.3%)	3 (8.1%)
Dysuria	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.7%)
Epistaxis	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.7%)
Fever	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Headache	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Hematuria	2 (8.0%)	0 (0.0%)	2 (5.4%)
Nausea	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Paresthesia	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Weight Loss	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
<b>TOTAL</b>	<b>25 (100%)</b>	<b>12 (100%)</b>	<b>37 (100%)</b>

**Table 3a:** “Doubt” adverse drug reactions by expert judgment classified as “probable” or “possible” by Naranjo algorithm, 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day of meglumine antimoniate (MA) treatment, phase III completed clinical trial for American cutaneous leishmaniasis, Rio de Janeiro, Brazil.

ADR	MA 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg/day		TOTAL
	NARANJO POSSIBLE	NARANJO PROBABLE	
	N (%)	N (%)	N (%)
Abdominal pain	2 (18.1%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)
Allergic Rhinitis	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Arrhythmia	2 (18.1%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)
Arthralgia	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Chest pain	0 (0.0%)	2 (7.4%)	2 (5.3%)
Chills	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Constipation	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Cough	1 (9.1%)	8 (29.7%)	9 (23.7%)
Diarrhea	0 (0.0%)	3 (11.1%)	3 (7.9%)
Dyspnea	0 (0.0%)	4 (14.8%)	4 (10.6%)
Dysuria	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Fever	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Flu shot	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Headache	1 (9.1%)	3 (11.1%)	4 (10.6%)
Hypertension	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
Myalgia	2 (18.1%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)
Pruritus	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)
Rhinorrhea	0 (0.0%)	1 (3.7%)	1 (2.6%)
TOTAL	11 (100%)	27 (100%)	38 (100%)

## ARTIGO 3

### Perfil de segurança do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: comparação entre o esquema padrão e alternativos

Madelon Novato Ribeiro <sup>1,2</sup>, Lusiele Guaraldo <sup>1</sup>, Maria Inês Fernandes Pimentel <sup>1</sup>, Armando de Oliveira Schubach <sup>1,4</sup>, Marcelo Rosandiski Lyra <sup>1</sup>, Mauricio Naoto Saheki <sup>1</sup> & Claudia Maria Valete-Rosalino <sup>1,3,4</sup>.

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Doenças Infecciosas Evandro Chagas, INI/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>2</sup> Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, Rio de Janeiro, RJ Brasil

<sup>3</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>4</sup> Bolsista de produtividade em Pesquisas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

#### ORCIDs

Madelon Novato Ribeiro- 0000-0001-6853-0997

Claudia Maria Valete-Rosalino - 0000-0003-3110-9271

Maria Inês Fernandes Pimentel - 0000-0002-8159-0502

Armando de Oliveira Schubach - 0000-0003-3460-1210

Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira - 0000-0001-9387-8645

Marcelo Rosandiski Lyra - 0000-0001-6969-2234

Mauricio Naoto Saheki - 0000-0003-0951-2849

Lusiele Guaraldo- 0000-0003-0047-6538

#### Corresponding Author:

Madelon Novato Ribeiro

Gaffrée e Guinle University Hospital – Rua: Mariz e Barros, 775 - Maracanã, 20270-002 -Rio de Janeiro – RJ

Phone:+55 2122641312 E-mail:mjrfarmacia@yahoo.com.br

Palavras chave: reações adversas a medicamentos, gravidade, causalidade, leishmaniose cutânea

#### Resumo

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o tratamento padrão para leishmaniose cutânea (LC) com antimoniato de meglumina (AM) na dose de 10-20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia intramuscular (IM) durante 20 dias (“dose alta”). Em 2017 esquemas alternativos de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia IM (dose baixa) por 30 dias, utilizados em casos especiais, e a via intralesional (IL) com AM foram adotados pelo Ministério da Saúde como opções para o tratamento. O



objetivo deste estudo foi comparar o perfil de segurança do AM no tratamento padrão e alternativos em pacientes com LC. Foi analisada uma coorte para estudo e comparação das reações adversas a medicamentos (RAM) ao AM. Foram incluídos 36 participantes tratados com dose alta, 36 com dose baixa e 36 com IL. As RAM foram classificadas segundo o sistema-órgão afetado, a gravidade, e a probabilidade de associação com o AM pelo Algoritmo de Naranjo. A análise pelo Algoritmo de Naranjo indicou predomínio de RAM “prováveis” em todos os grupos. A dose alta foi associada ao maior número e maior gravidade de RAM que os tratamentos alternativos com dose baixa via IM ou por via IL. Na dose alta observou-se uma maior frequência de alterações do sistema de metabolismo e nutrição, na baixa dose do sistema gastrointestinal, e no tratamento IL de reações locais. Esquemas alternativos com AM em baixa dose IM e IL mostraram menor toxicidade que o tratamento padrão e poderiam ser indicados em pacientes com LC que apresentem fatores de risco ou contraindicação para a utilização do AM IM na dose alta.

## **Introdução**

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acomete a pele (leishmaniose cutânea - LC) e as mucosas das vias aéreas e digestivas superiores (leishmaniose mucosa). A LTA é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, parasitos intracelulares pertencentes à família Trypanosomatidae, transmitidos pela picada de fêmeas de flebotomíneos <sup>[1,2]</sup>. A LC é a manifestação clínica mais frequente, apresentando-se geralmente como uma ou poucas úlceras, arredondadas, indolores, medindo até alguns centímetros, com bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas, fundo granuloso e localizadas em áreas expostas do corpo, mais acessíveis às picadas dos insetos vetores <sup>[2,3]</sup>.

Os antimoniais pentavalentes são fármacos de primeira escolha para o tratamento da LC, apesar da sua conhecida toxicidade, das dificuldades na monitorização e manuseio de efeitos adversos e do mecanismo de ação não totalmente esclarecido <sup>[2,4,5]</sup>. No Brasil, o antimoniató de meglumina (AM) é o antimonial utilizado para o tratamento da LC<sup>[2]</sup>, e sua administração pode ser por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) ou por injeções intralesionais (IL) <sup>[2,6]</sup>.

O Ministério da Saúde recomenda tratar os pacientes com LC com AM na dose padrão de 10-20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias pelas vias IM ou IV, não excedendo a dose diária de 1.215 mg Sb<sup>5+</sup> <sup>[1]</sup>. O tratamento com esta dose de AM é associado a reações adversas potencialmente graves <sup>[1]</sup> em alguns grupos populacionais, devendo ser evitado em idosos e

pacientes com doenças hepáticas, renais ou cardiovasculares. Em gestantes a contra-indicação ao AM é absoluta, sendo nestes casos indicado terapia de segunda escolha [2,7]. Assim, outros esquemas terapêuticos alternativos têm sido estudados. O AM na dose baixa de 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por 30 dias se revelou eficaz e menos tóxico no tratamento da LC [2,8,9,10]. O uso de antimonialis por via IL foi recomendado pela World Health Organization em 2010 [7]. Em 2013, a Pan American Health Organization também incluiu o tratamento por via IL nas diretrizes regionais para as Américas, recomendando sua utilização em centros de referência para pacientes com lesão única e com contraindicações para tratamento sistêmico (pacientes com mais de 50 anos de idade ou com doenças renais, hepáticas ou cardíacas) [11]. No Brasil, desde 2017 esquemas alternativos de 5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia IM (dose baixa) por 30 dias, utilizados com prudência em casos especiais, e a via intralesional (IL) com AM foram adotados pelo Ministério da Saúde como opções para o tratamento da LC [2]. Acredita-se que a terapia com AM por via IL reduza a absorção sistêmica do fármaco e também as reações adversas [12,13,14]. Estudos recentes indicam eficácia similar do tratamento IL e do tratamento por via IM para pacientes com LC, bem como uma menor frequência de reações adversas ao medicamento (RAM) [14,15,16,17,18,19,20].

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as RAM é definido como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento da doença ou para modificação de funções fisiológicas” [21,22,23]. A detecção, caracterização e monitorização de RAM é de grande importância para a otimização dos tratamentos farmacológicos e melhoria da qualidade de vida dos pacientes [21,24,25].

Este estudo teve o objetivo de comparar o perfil de segurança do AM no tratamento de pacientes com LC com esquema padrão e alternativos.

## **Métodos**

Coorte de 108 pacientes com LC, 72 pacientes tratados com AM IM, provenientes de um Ensaio Clínico já concluído (ClinicalTrials.gov: NCT01301924) [26] randomizados em dois grupos de tratamento [36 pacientes no grupo tratado com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (dose alta) por 20 dias, não excedendo a dose diária de 1.215 mg Sb<sup>5+</sup>, e 36 no grupo 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia (dose baixa) por 30 dias] e 36 pacientes tratados com AM por via IL, não incluídos no ensaio clínico por recusa ao tratamento IM (n=27, 75%) ou por contraindicação ao tratamento IM por alterações eletrocardiográficas e/ou laboratoriais basais (n=9, 25%). O tratamento IL foi

realizado conforme padronização da técnica, onde os pacientes receberam 1-3 injeções de AM, com intervalos de 15 dias, injetado por via subcutânea, com agulha longa de médio calibre médio <sup>[19]</sup>.

Os dados foram coletados de fichas padronizadas utilizadas para a confecção do banco de dados. Informações complementares foram obtidas dos prontuários médicos. As seguintes variáveis foram consideradas: a) sociodemográficas (idade, raça, sexo, escolaridade); b) clínicas: comorbidades; medicamentos usados (AM e outros medicamentos concomitantes); dose diária em mg Sb<sup>5+</sup> corrigidas pelo peso do paciente e respeitando a dose máxima de 1.215 mg Sb<sup>5+</sup>) e dose total de AM em mg Sb<sup>5+</sup>; c) RAM manifestadas como sinais, sintomas, alterações de exames laboratoriais e de exames eletrocardiográficos durante e até um mês após o tratamento com AM, além das respectivas datas de início e término. As RAMs foram descritas segundo a probabilidade de associação com o AM, a gravidade e o sistema-órgão afetado.

A probabilidade de associação entre a RAM e o tratamento com AM foi analisada com auxílio do Algoritmo de Naranjo <sup>[27]</sup> (Arquivo adicional 1). Os critérios de Naranjo classificam a probabilidade de uma reação adversa estar relacionada à terapia medicamentosa com base em questões ponderadas, das quais destacam-se: a associação temporal entre a administração dos medicamentos e ocorrência da reação adversa, características farmacológicas e epidemiológicas do medicamento e causas alternativas. O algoritmo de Naranjo é composto de dez perguntas às quais um avaliador responde "sim", "não" ou "desconhecido". A atribuição de valores para cada pergunta varia de -1 a 2, variando de acordo com a relação causal. A somatória das questões do algoritmo permite estabelecer a relação de causalidade classificando as RAM nas seguintes categorias: "definida" (maior ou igual a 9)", "provável (entre 5 e 8)", "possível (entre 1 e 4)" ou "duvidosa" (menor ou igual a zero) <sup>[27]</sup>. Não foram consideradas RAM aquelas classificadas como "duvidosa" pelo Algoritmo de Naranjo.

A classificação de gravidade das RAM foi realizada durante as visitas de acompanhamento dos participantes com o auxílio da Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events adaptada (DAIDS, 2004; DAIDS, 2017) <sup>[28, 29]</sup> (Arquivo adicional 2). A classificação segundo o sistema-órgão afetado foi realizada segundo a terminologia da Organização Mundial de Saúde (WHO-ART) <sup>[30]</sup>. A base de dados Micromedex®2.0 <sup>[31]</sup> foi utilizada como fonte bibliográfica para a verificação da plausibilidade farmacológica da ocorrência das RAM pelo AM e/ou outros fármacos usados concomitantemente ao AM.

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, RAM, etc) e as diferenças entre as proporções dos tres grupos de tratamento (AM dose baixa, dose alta IM e IL) foram comparadas por meio do teste qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. A normalidade das variáveis contínuas foi rejeitada pelo teste de Shapiro-Wilk e, portanto, foram descritas as medidas resumo (mediana, mínimo e máximo) das variáveis contínuas e as medianas destas variáveis foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. p-valores <0,05 foram considerados como estatisticamente significantes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do INI (CAE: 50100515.8.0000.5262). Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Resultados**

Nos 108 pacientes com LC incluídos no estudo, a idade variou entre 15 e 77 anos (mediana de 41 anos), 70,4% eram do sexo masculino, 42,6% ingeriam bebidas alcoólicas, 52,8% apresentavam comorbidades e 38,9% usavam medicamentos concomitantes. As comorbidades mais frequentes foram alergia, hipertensão, diabete mellitus e doença digestiva. Os medicamentos concomitantes mais utilizados foram da classe dos antihipertensivos. Os três grupos de tratamento apresentaram perfil sócio-demográfico e clínico semelhantes. Entretanto, o número de medicamentos concomitantes foi superior em pacientes tratados com AM por via IL. A polifarmácia (utilização a partir de 5 medicamentos) esteve presente nos grupos tratados com dose alta IM e no IL (Tabela 1). As doses diárias de AM IM nos dois grupos e total dos três grupos estão na Tabela 2.

Um total de 658 RAM ao AM foram registradas no estudo; 337 (51,2%) ocorreram com a dose alta, 256 (38,9%) com dose baixa e 65 (9,9%) com o tratamento via IL. O número de RAM por paciente foi significativamente maior no grupo com a dose alta (Tabela 3).

Os diferentes esquemas terapêuticos afetaram principalmente o sistema gastrointestinal, o sistema muscular-esquelético e o estado geral. No tratamento com dose alta observou-se uma maior frequência de alterações do sistema de metabolismo e nutrição, na dose baixa o sistema gastrointestinal e no tratamento IL observou-se uma maior frequência de reações locais (Tabela 4). Artralgia, cefaleia, mialgia, hiperlipasemia e toxicidade coclear foram as RAM mais frequentes (Arquivo adicional 3).

A gravidade das RAM é apresentada na tabela 5. Observou-se uma maior frequência das RAM leves (81,2%) nos três grupos de tratamento. Observou-se que as RAM moderadas mais frequentes no tratamento IL foram: artralgia, mialgia e reações locais do tratamento.

Apesar de apresentar um percentual semelhante para essa categoria nos três grupos de tratamento, os números absolutos são bem diferentes para AM-IM e AM-IL.

Nos grupos tratados com AM por via IM, predominaram as reações clínicas (79,4%), seguidas das laboratoriais (17,9%) e eletrocardiográficas (2,9%). No grupo tratado com AM por via IL, observaram-se 96,9% de reações clínicas e 3,1% de laboratoriais; não houve reações adversas eletrocardiográficas. Observou-se uma maior proporção de reações laboratoriais moderadas (25,0%) e reações clínicas graves (4,6%) no tratamento com dose alta (Tabela 6).

A análise da associação das RAM e o tratamento com AM pelo Algoritmo de Naranjo indicou predomínio das reações “prováveis” em todos os grupos estudados. No entanto, a única RAM da categoria “definida” (0,4%) foi observada na dose baixa. Foi observado que em todos os esquemas as reações graves e ameaçadoras à vida estavam incluídas na categoria “provável” (Figura 1).

## Discussão

O presente estudo avaliou o perfil de segurança de três diferentes tratamentos com AM em pacientes com LC. O tratamento com dose alta (20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia via IM) foi associado a maior número e maior gravidade de RAM que os com dose baixa (5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia via IM) e com a via IL, sendo artralgia, cefaléia, mialgia, hiperlipasemia e toxicidade coclear as RAM mais frequentes.

A dose total de AM foi significativamente maior no tratamento com dose alta e significativamente menor no tratamento IL. Considerando que o AM é conhecido como um medicamento de depósito, com acúmulo gradual nos tecidos [32] da fração iônica Sb<sup>3+</sup> (forma ativa *in vivo*), responsável pela ação prolongada do medicamento, tanto tóxica quanto terapêutica [33], e que é convertida a partir da fração Sb<sup>5+</sup>, quanto maior a dose de AM utilizada no tratamento do paciente com LC, maior o risco de toxicidade. Assim sendo, espera-se que quanto maior a dose total do medicamento, maior a toxicidade associada. Em especial, na dose de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia por via IM, o antimônio pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem à suspensão do tratamento [2,9,34,35]. Portanto, o tratamento IL pode oferecer vantagens relevantes, pois utiliza menor dose total de AM, com baixa absorção sistêmica e acarreta menos efeitos tóxicos e menos RAM, contrastando com os eventos adversos bem descritos com o uso IM ou intravenoso de AM [2,6,9,36].

Vale ressaltar que os pacientes tratados com AM por via IL neste estudo usavam um maior número de medicamentos concomitantes, o que é justificado pelo critério de seleção neste grupo, em que pacientes com contra-indicação para tratamento IM por comorbidades foram submetidos ao tratamento IL. Apesar da utilização de maior número de medicamentos ser um fator de risco para o desenvolvimento de RAM [37,38], a toxicidade ao esquema IL foi menor que nos pacientes tratados com AM IM, tanto com dose alta quanto com dose baixa. Outros estudos com baixas taxas de eventos adversos relacionados à terapia IL corroboram nossos resultados [6,39].

Em diferentes estudos foi observada uma maior eficácia da dose alta em comparação com a dose baixa [9,39] porém, com maior frequência e maior gravidade de RAM [9, 40]. Observou-se também que os pacientes alocados no grupo tratado com dose baixa e que apresentaram resposta terapêutica inicial desfavorável obtiveram cura após um segundo tratamento com o mesmo esquema ou com AM por via IL [9]. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil após ter adotado o AM IL como uma opção para o tratamento da LC, reconheceu que esquemas terapêuticos com dose baixa podem ser seguros e eficazes no tratamento da LC no Estado do Rio de Janeiro [2,9,19].

Apenas as RAM locais foram mais frequentes no esquema IL, sugerindo que a absorção sistêmica neste esquema seja reduzida, com conseqüente diminuição das RAM. Reações cutâneas locais como dor, edema, prurido local, necrose da pele, urticária, edema local e eritema já foram relatados como mais frequentes com o tratamento por via IL, assim como reações sistêmicas como náuseas, vômitos, tontura, dispneia, infecções secundárias e choque anafilático também já foram referidos, embora este último não tenha sido observado em nosso estudo [6,14,17, 40,41,42,,43].

O sistema gastrointestinal, o sistema muscular-esquelético e o estado geral foram os sistemas-órgãos mais afetados. Porém, RAM do sistema de metabolismo e nutrição, que incluem anorexia e alterações de enzimas pancreáticas, foram associadas à utilização do tratamento com dose alta. Em especial, já havíamos relatado uma associação significativa entre dose alta e hiperlipasemia moderada e grave [9,35], indicativa de toxicidade pancreática [10,44]. Considerando que não observamos alterações de enzimas pancreáticas no tratamento com AM IL, as dosagens de amilase e lipase poderiam ser necessárias apenas em pacientes tratados com AM IM [44]. As RAM encontradas em nosso estudo, como artralgia, astenia, mialgia, náusea, cefaleia e alterações das enzimas hepáticas também já foram observadas anteriormente [34,35,40,45,46]. No entanto, tosse e toxicidade coclear foram apenas descritas como RAM ao AM

recentemente <sup>[47]</sup>. Considerando a alta toxicidade deste medicamento, é possível que outras RAM venham a ser descritas ou associadas ao AM.

O presente estudo revelou uma maior frequência de RAM laboratoriais com AM por via IM em comparação ao AM por via IL. Com relação às RAM eletrocardiográficas, não houve registro nos pacientes submetidos ao AM por via IL, o que corrobora outro estudo onde este tipo de RAM não foi relatado <sup>[17,48]</sup>. De acordo com outros estudos, os efeitos tóxicos cardíacos que ocorreram principalmente nos pacientes tratados com AM por via IM foram caracterizados principalmente por alterações eletrocardiográficas <sup>[35,45]</sup>. Assim como identificado em nosso estudo, no tratamento por via IL foi observada uma baixa frequência de RAM laboratoriais ou eletrocardiográficas <sup>[17,40]</sup> assim como de complicação cardíaca ou renal <sup>[6,14,19]</sup>. Como no tratamento sistêmico as alterações eletrocardiográficas são potencialmente graves e podem levar à suspensão do tratamento <sup>[2]</sup>, a baixa ocorrência dessas reações no tratamento IL sugere que esta via é mais segura. A classificação das RAM quanto à gravidade é relevante <sup>[28]</sup>, pois possibilita orientar o manejo do tratamento <sup>[43]</sup>. As RAM com gravidade leve e moderada foram as mais frequentes, tanto na terapia com AM por via IM como AM por via IL. Entretanto, a frequência de RAM graves foi maior no tratamento com dose alta em relação à dose baixa e também ao tratamento IL. Em relação ao tratamento IL, a maioria das RAM relatadas foi local como, por exemplo, dor durante as infiltrações com AM, com intensidade leve ou moderada <sup>[42]</sup>. Tais resultados reforçam a idéia que esquemas alternativos possam ser uma opção de tratamento quando a toxicidade for um fator relevante na terapia com AM <sup>[2,9,10,12]</sup>.

As RAM analisadas neste estudo não são exatamente as mesmas descritas no ensaio clínico <sup>[9]</sup> porque utilizamos o algoritmo de Naranjo como instrumento para analisar e reclassificar a causalidade, e incluímos algumas RAM não consideradas no ensaio. Neste estudo, observou-se o predomínio de RAM classificadas como “prováveis”, que segundo Naranjo possuem probabilidade de 50 a 75% de estarem associadas ao AM <sup>[27]</sup>. A atribuição causal de uma reação adversa ao uso de medicamentos é necessária para a tomada de decisão terapêutica <sup>[49,50]</sup>. O diagnóstico de uma RAM é um processo complexo, uma vez que as RAM podem ser confundidas com interações medicamentosas, RAM a outros medicamentos, bem como causas relacionadas a manifestações da doença em tratamento ou de comorbidades pré-existentes <sup>[27]</sup>. A falta de um método para estabelecer causalidade indubitável gera grande variabilidade entre examinadores e avaliadores, o que diminui a uniformidade ao avaliar uma RAM <sup>[27]</sup>. Por isso, optamos pela utilização do Algoritmo de Naranjo, método que permite um aumento na sensibilidade do diagnóstico das RAM por AM, diminuindo a proporção de RAM

duvidosas, sugerindo sua relevância na análise do perfil de segurança do medicamento [27]. A maior proporção de RAM “prováveis” observadas em nosso estudo pode ser explicada pela presença de comorbidades e uso de outros medicamentos, consideradas causas alternativas às RAM avaliadas pelo Algoritmo de Naranjo. Outros estudos que utilizaram este método também encontraram uma maior proporção das RAM categorizadas como “prováveis”, e menor da categoria “definida”, assim como encontrado no presente estudo [51,52,53]

Como limitação do estudo, ressaltamos o fato de que o acompanhamento das RAM foi feito até 30 dias após o final do tratamento, o que pode ter subestimado as RAM tardias. No entanto, a coleta dos dados numa coorte de ensaio clínico já concluído contribuiu para a identificação mais precisa das RAM durante esse período investigado. Nem sempre uma análise só das proporções de RAM em diferentes tratamentos é suficiente para avaliar o perfil de segurança. A caracterização das RAM sob vários aspectos (causalidade, sistema-órgão e gravidade) pode fornecer uma melhor análise do perfil de segurança e manejo de tratamentos farmacológicos, principalmente no cenário de doenças negligenciadas onde as opções terapêuticas são escassas.

Após a análise do perfil de segurança de diferentes esquemas de tratamento de LC com AM, concluímos que os esquemas alternativos com baixa dose IM e o AM IL mostraram menor toxicidade que o tratamento padrão e poderiam ser utilizados preferivelmente em pacientes com LC que apresentem fatores de risco para a utilização do AM IM na dose padrão. Em especial, o tratamento com AM IL se mostrou mais seguro mesmo em pacientes com contraindicação ao tratamento com AM IM. Considerando que, no Brasil, o tratamento da LC costuma ser realizado em unidades básicas de saúde, caracterizadas pela dificuldade no manuseio de RAM e de medicamentos de segunda linha como a anfotericina B lipossomal, o AM IL [54] deve ser considerado como opção no tratamento de populações mais sujeitas ao desenvolvimento de RAM ao AM IM, como idosos e pacientes com comorbidades.

**Conflito de interesses:**

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

**Agradecimentos:**

Esta pesquisa foi parcialmente financiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq. Obrigada à CAPES pelo financiamento da bolsa de estudos.

**Contribuição dos autores:**

Todos os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo. Contextualização: Madelon Novato Ribeiro, Lusiele Guraldo, Armando de Oliveira Schubach e Claudia Maria Veleto Rosalino, metodologia: Lusiele Guaraldo e Armando de Oliveira Schubach, análises:



Armando de Oliveira Schubach, Lusiele Guaraldo e Claudia Maria Valete Rosalino' escrita: Madelon Novato Ribeiro, Lusiele Guaraldo e Claudia Maria Valete Rosalino, revisão: Madelon Novato Ribeiro, Claudia Maria Valete-Rosalino, Maria Inês Fernandes Pimentel, Armando de Oliveira Schubach, Marcelo Rosandiski Lyra, Mauricio Naoto Saheki e Lusiele Guaraldo, o primeiro rascunho do manuscrito foi escrito por Madelon Novato Ribeiro e Lusiele Guraldo, supervisão: Armando de Oliveira Shubach. Todos os autores comentaram versões anteriores do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## Referências

- 1- Conceição-Silva F. Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014. p. 521.
- 2- Brasil, Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2<sup>a</sup> edição atualizada. Brasília, 2017, 180 p. Disponível em [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar\\_americana.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf). Acesso em 10 de agosto de 2018.
- 3 - Basano SA. Leishmaniose tegumentar americana: história, epidemiologia and perspectivas de controle. Rev bras epidemiol. 2004; 7:328-337.
- 4 - Rezaei Riabi T. Evaluation of a possible synergistic effect of meglumine antimoniate with paromomycin, miltefosine or allopurinol on in vitro susceptibility of *Leishmania tropica* resistant isolate. Iran J Parasitol. 2013; 8:396–401.
- 5 - Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. J Infect Public Health. 2013; 6:120–4.
- 6 - Vasconcellos ECF. 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: 257-60.
- 7- World Health Organization (WHO). Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, Switzerland, 22–26 March 2010.
- 8- Vasconcellos EFC. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. J Am Geriatr Soc. 2010; 58:614-6.
- 9- Saheki MN. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. PLoS ONE. 2017;12:e0178592.
- 10 - Cataldo JJ. Favorable responses to treatment with 5 mg Sb<sup>v</sup>/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. Rev Soc Bras Med Trop. 2018; 51: 769-780.
- 11 - Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington (DC): 2013.
- 12 - Pimentel MIF. 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; 50:269-272.
- 13 - Soto J . Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis. 2013; 56:1255-60.
- 14 - Soto J. Intralesional pentamidine: A novel therapy for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2016; 94:852-6.
- 15 - Brito NC. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: a systematic review. PLoS One 2017; 12: e0184777.

- 16 - Ferreira vasconcellos EC. 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; 43:52-55.
- 17 - Ramalho DB. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz,* 2018; 113, e180200.
- 18 - Arboleda M. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019; 52 :e20180211.
- 19 - Duque MCO. 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.
- 20 - Silva RE. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016; 111, 512-516.
- 21 - World Health Organization (WHO) Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.
- 22 - World Health Organization (WHO). International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 1992.
- 23 - World Health Organization (WHO). The conceptual framework for the international classification for patient safety v1.1. Final Technical Report and Technical Annexes, 2009., Disponível em: [http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf)>. Acesso em: 29 jan. 2019.
- 24 - ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 2014. O novo conceito da farmacovigilância. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>. Acesso maio 2014.
- 25 - Bolívar JFC. Impact of an Active Pharmacovigilance Program in a Third-Level Clinic in Barranquilla, Colombia. *J. pharm. pharmacol.* 2016; 4: 601-610.
- 26 - Phase III Clinical Trial for American Tegumentary Leishmaniasis: Comparison of Standard and Alternative Antimonial Dosage in Patients With American Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Trials. Gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01301924>.
- 27 - Naranjo CA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2): 239-45.
- 28 - Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2004. [http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table\\_for\\_Grading\\_Severity\\_of\\_Adult\\_Pediatric\\_Adverse\\_Events.pdf](http://rsc.techres.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf).
- 29 - Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected Version 2.1 July 2017.
- 30 - World Health Organization WHO-ART. Critical Term List, Current Critical Term List, World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre (UMC), 2005.
- 31 - Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/30/06/2015>.
- 32 - Vásquez L. Pharmacokinetics of Experimental Pentavalent Antimony After Intramuscular Administration in Adult Volunteers. *Curr Therap Res.* 2006; 67 (3): 193-203.

- 33 - Miekeley N. 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: 495-502.
- 34 - Ourives-Neves L. Randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol.* 2011; 86:1092-101.
- 35 - Lyra MR. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016; 22:58-68.
- 36 - Blum J. Tratamento local ou sistêmico para a leishmaniose cutânea do Novo Mundo? Reavaliando as evidências para o risco de leishmaniose mucosa. *International Health.* 2012; 4: 153–63.
- 37 - Cassiani AHB. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. *Rev Bras Enferm.* 2005; 58: 95-9.
- 38 - Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev bras enferm.* 2010; .63:.136-140.
- 39 - Tuon FF. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 109-24.
- 40 - Oliveira LF. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.* 2011;118:87-96.
- 41- Esfandiarpour I. Adverse effects of intralesional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.*, 2012, 51: 1221–1225.
- 42- Brasileiro A. Allergic reactions to meglumine antimoniate while treating cutaneous leishmaniasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016; 31, e59–e60.
- 43 - Fernandes HJ. Análise da toxicidade relacionada ao uso intralesional de antimoniate de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Instituto René Rachou / Fundação Oswaldo Cruz.
- 44 - Gharbi A. Toxicité pancréatique de l'antimoniate de méglumine au cours du traitement de la leishmaniose cutanée. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.*, 2018; 145:285-292.
- 45 - Sundar S. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:53-63.
- 46 - Mlika RB. Should we continue to indicate meglumine antimoniate as first-line treatment for cutaneous leishmaniasis in Tunisia. *Dermatologic Therapy*, 2012; 25: 615–618.
- 47 – Oliveira Bezerra, DC. Alterations in Evoked Otoacoustic Emissions by the Use of Meglumine Antimoniate in American Tegumentary Leishmaniasis Patients. *PLOS ONE*, 12, e0168492, 2017.
- 48 - De Oliveira Duque. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. *Acta Tropica*, 2019; 193, 176-182.
- 49 - Arimone Y. Updating of the French causality assessment method. *Fundament. Clin Pharmacol.* 2010; 6, 29.
- 50 - Du W. A Algorithm to Detect Adverse Drug Reactions in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53: 87–95.
- 51 - Khan FA. A prospective study on prevalence of adverse drug reactions due to antibiotics usage in otolaryngology department of a tertiary care hospital in North India. *Int Basic Clin Pharmacol.* 2013; 2(5) 54.
- 52 - Khan A. Causality assessment of adverse drug reaction in Pulmonology Department of a Tertiary Care Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015;6:84-8.

53 - Iftikhar S. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. PLoS ONE 2018, 13(6): e0199456.

54 - Duque, MCO. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in Brazil. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, 2017, 6: 240-248, 2017.

Tabela 1: Características sócio-demográficas e clínicas, segundo o grupo de tratamento, de 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina (AM) 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

Características dos participantes	20mg IM n= 36	5mg IM n= 36	IL n= 36
<b>Idade (anos)</b>			
Mediana	38	44	39
Mínimo - Máximo	16-71	15-66	18-77
<b>Sexo</b>			
Feminino	10 (27.8%)	11 (30.6%)	11 (30.6%)
Masculino	26 (72.2%)	25 (69.4%)	25 (69.4%)
<b>Ingestão de bebidas alcoólicas</b>			
Sim	14 (38.9%)	13 (36.1%)	19 (52.8%)
Não	22 (61.1%)	23 (63.9%)	17 (47.2%)
<b>Comorbidades</b>			
Nenhuma	16 (44.4%)	19 (52.8%)	16 (44.4%)
1-4	20 (55.6%)	17 (47.2%)	20 (55.6%)
<b>Número de medicamentos concomitantes utilizado</b>			
Nenhum **	23 (63.9%)	27 (75.0%)	16 (44.4%)
De 1 a 4	12 (33.3%)	9 (25.0%)	15 (41.7%)
5 ou mais	1 (2.8%)	-	5 (13.9%)
<b>Classe de medicamentos utilizados pelos participantes</b>			
Agentes beta bloqueadores	3 (8.3%)	2 (5.6%)	0 (0.0%)
Antagonista da Angiotensina II	6 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (16.7%)
Antidiabéticos	5 (13.9%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)
Antidislipidêmicos	2 (5.6%)	1 (2.8%)	5 (1.9%)
Bloqueadores do canal de cálcio	2 (5.6%)	3 (8.3%)	3 (8.3%)
Diuréticos tiazpídicos	3 (8.3%)	3 (8.3%)	4 (11.1%)
Inibidores da agregação plaquetária	3 (8.3%)	1 (2.8%)	3 (8.3%)
Inibidores da ECA	3 (8.3%)	5 (13.9%)	2 (5.6%)

Comparações significantes: \* p= 0,038; \*\* p=0,027

ECA – Enzima conversora de angiotensina

Tabela 2: Dose diária e dose total de Sb<sup>5+</sup> utilizadas, segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina (AM) 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

	20mg IM n= 36	5mg IM n= 36	IL n= 36
<b>Dose diária (mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia)*</b>			
Mediana	17.2	5.0	-
Mínimo - Máximo	10.7-20.0	4.8-5.3	
<b>Dose total (mg Sb<sup>5+</sup>)*</b>			
Mediana	24.300	10.449	1.215
Mínimo - Máximo	16.686-24.300	7.290-16.767	162-19.035

\* p< 0,001

Tabela 3: Número de reações adversas (RAM) ao antimoniato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

Número de RAM*	AM		
	IM 20 mg Sb <sup>5+</sup> /kg n= 36	IM 5 mg Sb <sup>5+</sup> /kg n= 36	IL n= 36
0	1 (2.8%)	0	9 (25.0%)
1 – 5	7 (19.4%)	17 (47.2%)	26 (72.2%)
6 ou mais	28 (77.8%)	19 (52.8%)	1 (2.8%)
Mediana	8	6	1
Mínimo-Máximo	0-24	1-21	0-6

Comparações significantes: p < 0,001

Tabela 4: Reações adversas ao antimoníato de meglumina (AM), de acordo com o sistema órgão afetado e segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

Sistema Órgão afetado	20 mg IM	5 mg IM	IL
	n= 36	n= 36	n= 36
	N (%)		
Aparelho Coclear e Vestibular	30 (8.9%)	21 (8.2%)	5 (7.7%)
Distúrbio Psiquiátrico	3 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
Distúrbios Imunológicos	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Distúrbios do Estado Geral	46 (13.6%)	29 (11.3%)	9 (13.8%)
Fígado e Vesícula Biliar	32 (9.5%)	23 (9.0%)	1 (1.5%)
Frequência do Ritmo Cardíaco	9 (2.7%)	8 (3.1%)	0 (0.0%)
Metabolismo e Nutrição	52 (15.4%)	25 (9.8%)	2 (3.1%)
Musculoesquelético	43 (12.8%)	36 (14.1%)	11 (16.9%)
Pele e distúrbios afins	6 (1.8%)	6 (2.3%)	1 (1.5%)
Reações Locais ao tratamento	10 (3.0%)	11 (4.3%)	15 (23.1%)
Sistema Gastrointestinal	49 (14.5%)	45 (17.6%)	5 (7.7%)
Sistema Nervoso Autônomo	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Sistema Nervoso Central e Periférico	30 (8.9%)	25 (9.8%)	9 (13.8%)
Sistema Respiratório	20 (5.9%)	22 (8.6%)	5 (7.7%)
Sistema Urinário	5 (1.5%)	3 (1.2%)	1 (1.5%)
Total	337 (100%)	256 (100%)	65 (100%)

Tabela 5: Gravidade das reações adversas ao antimoníato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

Gravidade	AM		
	20 mg IM n= 36	5 mg IM n= 36	IL n= 36
<b>Leves</b>	262 (77.7%)	225 (87.9%)	47 (72.3%)
<b>Moderadas</b>	61 (18.1%)	28 (10.9%)	17 (26.2%)
<b>Graves e Ameaçadoras à Vida</b>	14 (4.2%)	3 (1.2%)	1 (1.5%)
<b>TOTAL</b>	337 (100%)	256 (100%)	65 (100%)

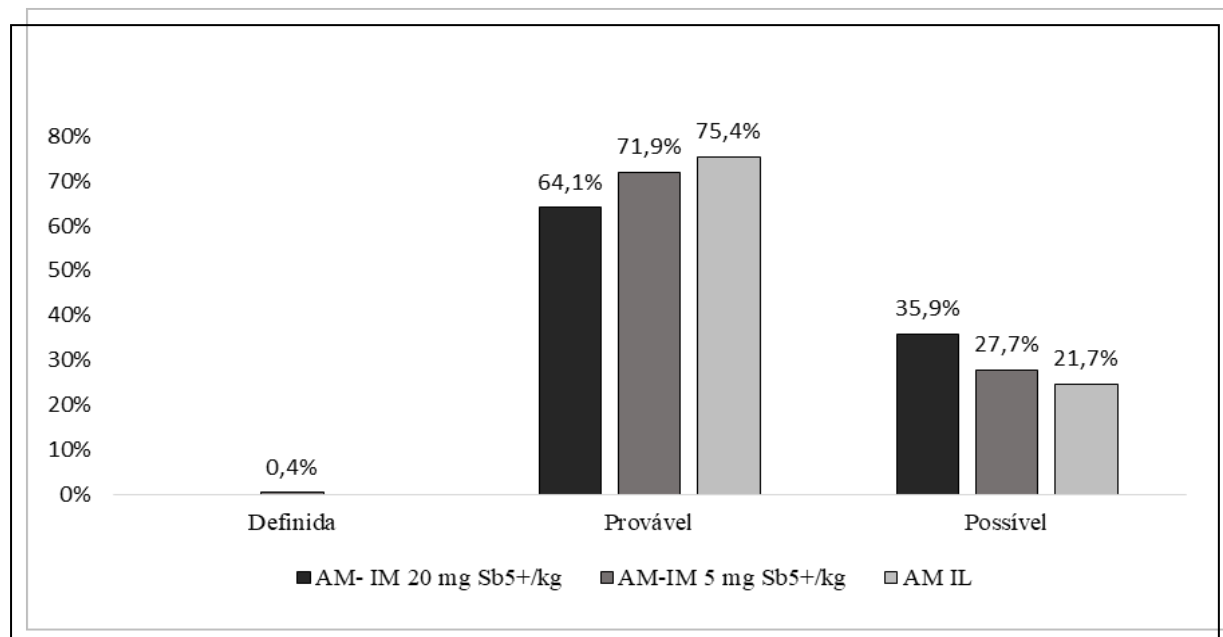
Classificação segundo DAIDS adaptada, 2017. p= 0,002

Tabela 6: Gravidade das reações adversas clínicas, eletrocardiográficas (ECG) e laboratoriais (Lab) ao antimoníato de meglumina (AM), segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralesional (IL).

Gravidade	Reações adversas ao AM								
	20 mg IM n= 36			5 mg IM n= 36			IL n= 36		
	Clínicas	ECG	Lab	Clínicas	ECG	Lab	Clínicas	ECG	Lab
<b>Leves</b>	207 (79.3%)	4 (50.0%)	51 (75.0%)	181 (86.6%)	6 (85.7%)	38 (95.0%)	45 (7.4%)	0	2 (100.0%)
<b>Moderadas</b>	42 (16.1%)	2 (25.0%)	17 (25.0%)	25 (12.0%)	1 (14.3%)	2 (5.0%)	17 (27.0%)	0	0
<b>Graves e Ameaçadoras à vida</b>	12 (4.6%)	2 (25.0%)	0	3 (1.4%)	0	0	1 (1.6%)	0	0
<b>Total</b>	261 (100%)	8 (100%)	68 (100%)	209 (100%)	7 (100%)	40 (100%)	63 (100%)	0 (100%)	2 (100%)

p = 0,002

**Figura 1:** Probabilidade de associação causal das reações adversas ao antimoniato de meglumina (AM), de acordo com o Algoritmo de Naranjo e segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou por via intralesional (IL).



## Arquivo adicional 1

Tabela 1a: Classificação de causalidade pelo Algoritmo de Naranjo.

*To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.*

	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Do not know</i>	<i>Score</i>
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
			Total score	



## Arquivo adicional 2

Tabela 2a: Classificação de gravidade das RAM segundo a escala DAIDS, 2017.

PROPOSTA LAPCLINVIGILEISH				
GRAVIDADE EA CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ELETROCARDIOGRÁFICOS				
Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>REGRA GERAL</b>	<b>Leve:</b> sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento	<b>Moderado:</b> limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	<b>Grave:</b> limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	<b>Risco de vida potencial:</b> limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>HEMATOLOGIA</b>				
<b>HEMOGLOBINA</b>				
HOMENS	10,9 – 10,0 g/dL	9,9 - 9,0 g/dL	8,9 - 7,0 g/dL	≤6,9 g/dL
MULHERES	10,4 - 9,5 g/dL	9,4 - 8,5 g/dL	8,4 - 6,5 g/dL	≤6,4 g/dL
<b>PLAQUETOPENIA</b>	<125.000 - 100.000/mm <sup>3</sup>	<100.000 - 50.000/mm <sup>3</sup>	<50.000 - 25.000/mm <sup>3</sup>	≤24.999/mm <sup>3</sup>
<b>LEUCOPENIA</b>	2.499 - 2.000/mm <sup>3</sup>	1.999 - 1.500/mm <sup>3</sup>	1.499 - 1.000/mm <sup>3</sup>	≤999/mm <sup>3</sup>
<b>NEUTROPENIA</b>	1.000 - 800/mm <sup>3</sup>	799 - 600/mm <sup>3</sup>	599 - 400/mm <sup>3</sup>	≤399/mm <sup>3</sup>
<b>BIOQUÍMICA</b>				
<b>ALBUMINA</b>	<LIN - 3,0 g/dL	2,9 - 2,0 g/dL	≤1,9 g/dL	NA
<b>CREATININA</b>	1,1 - 1,3 x LSN	>1,3 - 1,8 x LSN	>1,8 - <3,5x LSN	≥3,5 x LSN
HOMENS	1,43 – 1,69 mg/dl	1,70 – 2,34 mg/dl	2,35 - 4,54 mg/dl	≥4,55 mg/dl
MULHERES	1,10 – 1,30 mg/dl	1,31 – 1,80 mg/dl	1,81 – 3,4 mg/dl	≥3,5 mg/dl
<b>TGO/AST</b>	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	46 – 92 U/L	93 – 184 U/L	185 – 369 U/L	≥370 U/L
<b>TGP/ALT</b>	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	98 – 194 U/L	195 – 389 U/L	390 – 779 U/L	≥780 U/L
<b>FOSFATASE ALC.</b>	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	145 – 289 U/L	290 – 579 U/L	580 – 1159 U/L	≥1160 U/L
<b>GAMA GT</b>	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
HOMENS	106 – 212 U/L	213 – 424 U/L	425 – 849 U/L	≥850 U/L
MULHERES	69 – 137 U/L	138 – 274 U/L	275 – 549 U/L	≥550 U/L
<b>AMILASE</b>	1,1 - <1,5 x LSN	1,5 - <3,0 x LSN	3,0 - <5,0 x LSN	≥5,0 x LSN
	127 – 172 U/L	173 – 344 U/L	345 – 574 U/L	≥575 U/L
<b>LIPASE</b>	1,1 - <1,5 x LSN	1,5 - <3,0 x LSN	3,0 - <5,0 x LSN	≥5,0 x LSN
	432 – 589 U/L	590 – 1.178 U/L	1.179 – 1.964 U/L	≥1.965 U/L
<b>HIPOPOTASSEMIA</b>	3,3 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 -2,0 mEq/L	≤1,9 mEq/L
<b>HIPOGLICEMIA</b>	64 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	≤29 mg/dL
<b>HIPERGLICEMIA</b>	110 -125 mg/dL	126 - 250 g/dL	251 - 500 mg/dL	≥501 mg/dL
Eletrocardiográfica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>QT<sub>c</sub></b>	0,45 - 0,47 seg	>0,47 - 0,50 seg	>0,50 seg	Taquicardia ventricular, Torsade de pointes
<b>ARRITMIA</b>	Nenhum sintoma e nenhuma intervenção	Nenhum sintoma e intervenção não urgente indicada	Sintomas sem risco de vida e intervenção não urgente indicada	Arritmia com ameaça à vida ou intervenção urgente indicada

\*LSN= Limite Superior da Normalidade; LIN = Limite Inferior da Normalidade

## ORIENTAÇÃO DE CONDUTAS EM CASOS DE TOXICIDADE

<b>Tipo de toxicidade</b>			
	<b>clínica</b>	<b>Laboratorial</b>	<b>Eletrocardiográfica</b>
<b>Grau 1</b>	Manter tratamento	Manter tratamento	Manter tratamento
<b>Grau 2</b>	Considerar interrupção temporária do tratamento, usar sintomáticos	Interromper tratamento, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir	Interromper tratamento*, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir
<b>Grau 3</b>	Interromper tratamento, usar sintomáticos, aguardar $\leq$ G2 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar $\leq$ G1 para reintroduzir
<b>Grau 4</b>	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento

\*O tratamento poderá ser mantido se houver possibilidade de monitorização diária do eletrocardiograma

### Arquivo adicional 3

Tabela 3a: Reações adversas mais frequentes ao antimoniato de meglumina, segundo o grupo de tratamento, em 108 pacientes com leishmaniose cutânea tratados com 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias ou 5 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias por via intramuscular (IM) ou com AM por via intralésional (IL)

	<b>20 mg IM</b>	<b>5 mg IM</b>	<b>IL</b>	
	<b>n= 36</b>	<b>n= 36</b>	<b>n= 36</b>	
<b>Reações Adversas</b>	<b>N (%)</b>			
ALT - TGP	13 (3.9%)	5 (2.0%)	0 (0.0%)	18 (2.7%)
Anorexia	16 (4.7%)	9 (3.5%)	2 (3.1%)	27 (4.1%)
Artralgia	23 (6.8%)	21 (8.2%)	7 (10.8%)	51 (7.8%)
AST – TGO	10 (3.0%)	7 (2.7%)	0 (0.0%)	17 (2.6%)
Astenia	19 (5.6%)	10 (3.9%)	3 (4.6%)	32 (4.9%)
Calafrio	7 (2.1%)	9 (3.5%)	2 (3.1%)	18 (2.8%)
Cefaleia	24 (7.1%)	21 (8.2%)	6 (9.2%)	51 (7.8%)
Diarreia	6 (1.8%)	6 (2.3%)	1 (1.5%)	13 (2.0%)
Dispneia	9 (2.7%)	5 (2.0%)	1 (1.5%)	15 (2.3%)
Dor abdominal	13 (3.9%)	11 (4.3%)	0 (0.0%)	24 (3.6%)
Dor no local da injeção	10 (3.0%)	8 (3.1%)	4 (6.2%)	22 (3.3%)
Febre	12 (3.6%)	4 (1.6%)	1 (1.5%)	17 (2.6%)
Hiperamilasemia	10 (3.0%)	3 (1.2%)	0 (0.0%)	13 (2.0%)
Hiperlipasemia	23 (6.8%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)	36 (5.5%)
Mialgia	20 (5.9%)	15 (5.9%)	4 (6.2%)	39 (5.9%)
Náusea	13 (3.9%)	18 (7.0%)	1 (1.5%)	32 (4.9%)
Tosse	9 (2.7%)	14 (5.4%)	4 (6.2%)	27 (4.1%)
Toxicidade Coclear	17 (5.0%)	16 (6.3%)	5 (7.7%)	38 (5.8%)
Toxicidade Vestibular	12 (3.6%)	5 (2.0%)	0 (0.0%)	17 (2.6%)
Vômitos	8 (2.4%)	5 (2.0%)	1 (1.5%)	14 (2.1%)

## 6. CONCLUSÕES

Quando comparados à alta dose, a baixa dose de antimônio e o tratamento IL foram associados a uma toxicidade significativamente menor, com menor número e menor gravidade de RAM.

Considerando a análise de causalidade das RAM, o algoritmo de Naranjo permitiu um aumento na sensibilidade do diagnóstico das mesmas em relação ao julgamento do especialista, diminuindo a proporção das reações duvidosas, o que sugere sua relevância na análise do perfil de segurança do medicamento.

Os diferentes esquemas de tratamento afetaram principalmente o sistema gastrointestinal, o sistema muscular-esquelético e o estado geral. Artralgia, cefaleia, mialgia, toxicidade coclear e hiperlipasemia foram as RAM mais frequentes.

No tratamento com dose alta observou-se uma maior frequência de alterações do sistema de metabolismo e nutrição, e no tratamento IL observou-se uma maior frequência de reações locais. Não foram observadas alterações eletrocardiográficas no tratamento IL.

Considerando a menor toxicidade, embora a alta dose de antimônio por via sistêmica seja o tratamento padrão para o LC, esquemas alternativos com baixa dose e, particularmente, o AM IL poderiam ser indicados em pacientes com LC que apresentem fatores de risco ou contraindicação para a utilização do AM IM na dose padrão, como idosos e pacientes com comorbidades.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGBABIKA, T.B.; SAVOVIĆ, J.; ERNST, E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Saf.**, v. 31, p. 21–37, 2008.

ALTAMIRANO-ENCISO, A.J.; MARZOCHI, M.C.A.; MARZOCHI, K.B.F. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 10, p. 853-882, 2003.

ALVAR, J.; VELEZ, I.D.; DESJEUX, P. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n.5, 2012.

AMATO, V.S.; DE OLIVEIRA, L.S.; NICODEMO, A.C., et al. A case of mucocutaneous leishmaniasis treated with success with a low dose of pentavalent antimonial. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 31, n.2, p. 221–4, 1998.

AMATO, V.S.; ANDRADE, J.R.; DUARTE, M.I.S. Leishmaniose mucosa: caracterização in situ da resposta inflamatória do hospedeiro, antes e após o tratamento. **Acta Trop.**, v. 85, n.1, p. 39-49, 2003.

AMATO, V.S.; TUON, F.F.; NICODEMO, A.C. et al. A leishmaniose mucosa Cenário atual e as perspectivas de tratamento. **Acta Trop.**, v. 195, p. 1-9, 2008.

ANDRADE, T.A.S.; SOARES, F.C.S.; FAUSTINO, M.A.G. et al. Perfil epidemiológico dos casos notificados de leishmaniose tegumentar americana no município de Igarassu (PE), no período de 2008 a 2010. **Scire Salutes Aquibadã**, v.2, n.2, p. 5-14, 2012.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). 2014. O novo conceito da farmacovigilância. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>. Acesso maio 2014.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União nº 29, de 11 de fev 2009; Seção 1. p. 42-43.

ARBOLEDA, M.; BARRANTES, S., ROBLEDO, S.M. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2019; 52 :e20180211.

ARRAIS, P. S. D.; COELHO, H. L. L. Sistema de farmacovigilância no Ceará. **Saúde em Debate**, v. 24, p. 67-73, 2000.

ASHFORD, R.W. The Leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. **Int J Parasitol.** v. 30, p. 1269-81, 2002.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.; MENDONÇA, S.C. An intermittent schedule is better than continuous regimen therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 3, p. 477-81, 2002.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.; MENDONÇA, S.C. Formas clínicas das leishmanioses tegumentares nas Américas. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R.A. Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2014. 511 p.

BÁFICA, A.; OLIVEIRA, F.; BARRAL, A. et al. American Cutaneous Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-Methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. **Inter J Dermatol.** v. 2, p. 203-7, 2003.

BANGS, J. D.; RANSOM, D. A.; CHRISTIE, G. H. et al. In vitro cytotoxic effects on *Trypanosoma brucei* and inhibition of *Leishmania major* GP63 by peptidomimetic metalloprotease inhibitors. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 114, p. 111-117, 2001.

BAPTISTA C, SCHUBACH AO, OLIVEIRA FS, et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. **Exp Parasitol.** 2009;121(4):317-22.

BASANO, S.A; CAMARGO, L.M.A. American Cutaneous Leishmaniasis: history, epidemiology and prospects for control. **Rev. Bras. Epidemiol.** v. 7, n. 3. p. 328-337, 2004.

BATISTA, F.M.A.; MACHADO, F.F.O.A.; SIMIONI, A.R. et al. Leishmaniose: Perfil epidemiológico dos casos notificados no Estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Rev. Univap**, v.20, n.7, 2014.

BASTOS, M. M. BOECHAT, N.; DE OLIVEIRA, A. P. et al. Quimioterapia Antileishmania: Uma Revisão da Literatura. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, 2016.

BEDOYA-PACHECO, S. J., PIMENTEL, M.I.F., SCHUBACH, A.O. et al. Endemic Tegumentary Leishmaniasis in Brazil: Correlation between Level of Endemicity and Number of Cases of Mucosal Disease. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 6, p. 901–905, 2011.

BERMAN, J.D. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. **Rev. Infect. Dis.**, v.10, p.560-586, 1988.

BERMAN, J.D.; CHULAY, J.D.; OSTER, C.N. et al. Susceptibility of clinically and sensitive and resistant *Leishmania* to pentavalent antimony in vitro. **Am J. Trop Med Hyg.** v. 31, p.459-65, 1982.

BERMAN, J.D.; WADDELL, D.; HANSON, B.D. et al. Biochemical mechanisms of the antileishmanial of sodium stibogluconate. **Antimicrob Agent Chemother.** v. 27, p. 916-20, 1985.

BESTEIRO, S.; WILLIAMS, R.A.M.; MOTTRAM, J.C. et al. Protein turnover and differentiation in *Leishmania*. **Int. j. Parasitol.**, v. 37, n. 10, p. 1063-1075, 2007.

BEZERRA, D.C.DE O; BARCELOS, R.O.; VALETE-ROSALINO, C.M. et al. Alterations in Evoked Otoacoustic Emissions by the Use of Meglumine Antimoniate in American Tegumentary Leishmaniasis Patients. **PLoS ONE**, v. 12, n.1: e0168492, 2017.

BLUM, J.A.; HATZ, C.F. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers 2009. **J Travel Med.** 2009; 16:123–31.

BOLÍVAR, J.F.C.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, F.; FERRIT-MARTIN, M. Impact of an Active Pharmacovigilance Program in a Third-Level Clinic in Barranquilla, Colombia. **J. pharm. pharmacol.**, v. 4, n. 601-610, 2016.

BOURREAU, E.; RONET, C.; CLITY, E. et al. In leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* infection, distinct intralesional interleukin-10 and Foxp3 mRNA expression are associated with unresponsiveness to treatment. **J Infect Dis.** v. 199, p. 576-9, 2009.

BRAHIM, L.R.; VALETE-ROSALINO, C.M.; SCHUBACH, A.O. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for american tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 112, n. 12, p. 838-843, 2017.

BRASIL, R.P. & BRAZIL B. G. Vetores na Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Conceição-Silva, F & Alves CR. (Orgs). Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014, p.193-200.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Indicadores e dados básicos: taxa de incidência da leishmaniose tegumentar americana** 2013.

<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa**. Relatório de recomendação, 2015.

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_Pentoxifilina\\_Leishmaniose-CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Pentoxifilina_Leishmaniose-CP.pdf)

BRASIL. Ministério da Saúde [Internet] Sistema de Informação de Agravos de Notificação SINAN. 2001-2013. [[access on 28 Apr 2018]]. Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p.: il. Disponível em:

[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_2ed.pdf)

BRAY, P.G.; BARRETT, M.P.; DE KONING, H.P. et al Pentamidine uptake and resistance in pathogenic protozoa: past, present and future. **Trends Parasitol.**, v. 19 n. 232–239, 2003.

BRITO, G.; DOURADO, M.; QUEIROZ, A. et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 90, p. 617–620, 2014.

BROCHU, C.; WANG, J.; OUELLETTE, M. et al. Antimony uptake systems in the protozoan parasite *Leishmania* and accumulation differences in antimony-resistant parasites. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 47, p. 3073–3079, 2003.

CATALDO, J.I, CONCEIÇÃO-SILVA, F, MADEIRA, M.F., et al. Favorable responses to treatment with 5 mg SbV/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 51, n.6, p. 769-780, 2018.



CARVALHO, E.M.; BARRAL, A.; MARSDEN, P.D. et al. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 56. p. 315-325, 1994.

CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C.; MUGAMBI, M. Eletrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, p. 702-709, 1985.

CHULAY, J.D.; FLECKEENSTEIN, L.; SMITH, D.H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 1988; 82: 69-72.

COELHO, A.C., MESSIER, N.; COTRIM, P.C. et al. Role of the ABC transporter PRP121. (ABCC7) in pentamidine resistance in *Leishmania amastigotes*. **Antimicrob Agents Chemother.** v. 51, p. 3030-2, 2007.

COELHO, L.I.A.R.C. Caracterização de leishmania spp em amostras isoladas de pacientes portadores de leishmaniose tegumentar americana em área endêmica da região norte, brasil. 2010 Tese (Doutorado), 94p. – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C.R.A. Leishmanioses do Continente Americano. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2014. 521 p.

COSTA, D.C.S. DA; PALMEIRO, M.R.; MADEIRA, M.F. et al. Oral Manifestations in the American Tegumentary Leishmaniasis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e109790, 2014.

CROFT, S. L., SUNDAR, S., & FAIRLAMB, A. H. Drug Resistance in Leishmaniasis. **Clin. microbiol. Ver.**, v. 19, n.1. p. 111–126, 2006.

CVE, Centro de Vigilância Epidemiológica no Estado de São Paulo, Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26\\_lva.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26_lva.htm). Publicada em: fevereiro de 2006. Acesso em:

DA SILVA, R.E.; TOLEDO, J.R.A; COTA, G. et al. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** v. 111, n. 8, p. 512-6, 2016.

DATASUS. Sistema de Agravos de Notificação. Indicadores de morbidade e fatores de risco. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def> Acesso em 04/02/2019.

DE SÁ OLIVEIRA, T.; CAPP NETO, MAGALHÃES, A.V. et al. Action of Pentoxifylline on Experimental Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v.95 p. 477-82, 2000.

DENTON, H.; MCGREGOR, J.C.; COOMBS, G.H. Reduction of anti-leishmanial pentavalent antimonial drugs by a parasite-specific thiol-dependent reductase, TDR1. **Biochem. J.**, v. 381, n. 2, p. 405-412, 2004.

DE OLIVEIRA DUQUE, M. C., QUINTÃO SILVA, J. J., DE OLIVEIRA SCHUBACH, A. et al. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. **Acta Tropica**, v.193, p. 176-182, 2019

DI MARTINO, L.; DAVIDSON, R.N.; GIACCHINO, R., et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. **J Pediatr.**, v. 131, n.2, p. 271-7, 1997.

DINIZ, D.S.; COSTA, A.S.; ESCALDA, P.M. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 45, p. 597-600, 2012.

DIVISION OF AIDS NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (DAIDS AE) Grading Table Version 2.0- November 2014. doi: 10.1093/cid/cit049. Epub 2013 Feb 6.

DOHERTY, M.J. Algorithms for assessing the probability of an adverse drug reaction. **Respirat. Med. CME**. v. 2, p. 63–67, 2009.

DUQUE, M.C.O; VASCONCELLOS, E.F.C.; MARZOCHI, M.C.A., et al. Standardization of the technique for the treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate via the intralesional route. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 49, n.6, p. 774-6, 2016.

D'UTRA E SILVA, O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 7, p. 213-248, 1915.

ELLIS, M.; BERNSEN, R.; ALI-ZADEH, H., et al. A safety and feasibility study comparing an intermittent high dose with a daily standard dose of liposomal amphotericin B for persistent neutropenic fever. **J Med Microbiol**. v. 58, p.1474-1485, 2009.

FAIRLAMB, A.H.; CERAMI, A. Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. **Annu. Rev. Microbiol.** v. 46, p. 695-729, 1992.

FERREIRA, C.S.; MARTINS, P.S.; FRÉZARD, F. et al. Thiol-induced reduction of antimony(V) into antimony(III): a comparative study with trypanothione, cysteinylglycine, cysteine and glutathione. **BioMetals**, v. 16, n. 3, p. 441-6 2003.

FIGUERAS NADAL, M.C.; GARCIA DE MIGUEL, M.J.; AUSIN AOIZ, I. et al. Short course treatment for visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in immunocompetent patients. **An Pediatr.**, v. 59, n. 6, p. 535-40, 2003.

FREZARD, F.; DEMICHELI, C.; COSTA, M.A. et al. Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 45, n. 3, p. 913-6, 2001.

FURUSAWA, G.P.; BORGES, M.F. Colaboração para o conhecimento do histórico da leishmaniose tegumentar americana no Brasil: possíveis casos entre escravos na Vila de Vassouras-RJ, nos anos 1820 a 1880. **Rev. Patol. Trop.** v. 43, n.1, p. 7-25, 2014.

GAGINI T, SCHUBACH AO, PACHECO RS, et al. Genotypic profiles of *Leishmania (Viannia) braziliensis* strains from cutaneous leishmaniasis patients and their relationship with the response to meglumine antimoniate treatment: a pilot study. **Parasite**. 2017; 24:34.

GAINEY, D.; SHORT, S.; MCCOY, K.L. Intracellular location of cysteine transport activity correlates with productive processing of antigen disulfide. **J. Cell Physiol.**, v. 168, p. 248-254, 1996.

GARBIN, C.A.S.; BELILA, N.M.; MARTINS, R.J. et al. Abordagem multiprofissional no diagnóstico de leishmaniose: um relato de caso. **Arch. Health. invest.**, v. 6, n.8, p. 359-362, 2017.

GIL, E.S.; CUNHA, L.C.; AGUIAR, F.A., et al. Leishmaníase: Arsenal Terapêutico e Alvos Moleculares Vita et Sanitas, Trindade/Go, v. 1, n. 01, 2007.

GLUCANTIME® [bula].Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Suzano, São Paulo, Brasil. 2010

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

- GONZALEZ, U.; PINART, M. Tweed JA . Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database Syst Rev.** v. 15, n. 2:CD004834, 2009.
- GOODWIN, L.G. Pentosan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 89, p. 681-7, 1985.
- GOODWIN, L.G.; PAGE, J.E. A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure. **Biochem. J.**, v. 22, p. 236-240, 1943.
- GOTO, H.; LINDOSO, J.A. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Infec. Dis. Clin North Am.**, v. 26, n. 2, p. 293-307 2012.
- GOTO, H.; LINDOSO, J.A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Rev Anti Infect Ther.** v. 8, n.4, p. 419-33, 2010.
- GRIMALDI, G.J.R.; TESH, R.B.; MCMAHON-PRATT, D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 41: p. 687-725, 1989.
- GROGL, M.; THOMASON, T.N.; FRANKE, E.D. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 47, p. 117-26, 1992.
- HAKKARAINEN, K.M.; HEDNA, K.; PETZOLD, M.; HAGG, S. Percentage of patients with preventable adverse drug reactions and preventability of adverse drug reactions-ameta-analysis. **PLoS ONE**, 7, no 3, p. 1-9, 2012.
- HERWALDT, B.L. Leishmaniasis. **Lancet.** v. 354, p. 1191-9, 1999.
- JOHANSEN, H.K.; GOTZSCHE, P.C. Amphotericin B lipid soluble formulations vs amphotericin B in cancer patients with neutropenia. **Cochrane Database Syst Rev.**, v.4, CD000969, 2000.
- KHAN, L.M; AL-HARTHI, S.E.; ALI, A.S. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. **Saudi Pharm J.** v. 24, n. 4, p. 485–93, 2016.
- KARCH FE, LASAGNA , L. Adverse drug reactions. A critical. review. **JAMA.** v. 234, p.1236-41, 1975.

KARCH, F. E. & LASAGNA, L.. Toward the operational identification of adverse drug reactions. **Clin. pharmacol. ther.**, v. 21, p. 247-254, 1977.

KHATAMI, A.; FIROOZ, A.; GOROUHI, F., et al. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. **J Am Acad Dermatol.**, v. 57, n. 335, p. e1–29, 2007.

KHATAMI, A.; TALAEI, R.; RAHSHENAS, M., et al. Dressings combined with injection of meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled clinical trial. **PLoS One**. v. 8:e66123, 2013.

KOBETS, T.; GREKOV, I.; LIPOLDOVA, M. Leishmaniasis: Prevention, Parasite Detection and Treatment. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 10, p. 1443–1474, 2012.

KHEZZANI, B.; BOUCHEMAL, S. Demographic and spatio-temporal distribution of cutaneous leishmaniasis in the Souf oasis (Eastern South of Algeria): Results of 13 years. **Acta Tropica**, v. 166, p. 74-80, 2017

KOPKE, L.F.F.; VALE, E.C.S.; FURTADO, T. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana Pelo antimoniato de N-metil-glucamina:. Estudo duplo-Cego com doses de 14mg/Kg/dia e 28mg/Kg / dia de antimoniato. **An. Bras. Dermatol.**, v.66, p.87-94, 1991.

KRACHLER, M.; EMONS, H.; ZHENG, J. Speciation of antimony for the 21<sup>st</sup> century: promises and pitfalls. **Trends Anal. Chem.** v. 20, p. 79-90, 2001.

LAINSON, R.; SHAW JJ. Evolution, classification and geographical distribution. *In: The leishmaniasis*. London, Peters W. & Killick-Kendrick R. v.1, p.1-128,1987.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. New world Leishmaniasis - The Neotropical Leishmania species. *In: Topley & Wilson. Microbiology and Microbial Infections* (9 a ed). London: Ed. Feg Cox; 1988.

LESSA, H.A.; MACHADO, P.; GUERREIRO, J., et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 65, p. 87-9, 2001.

LIMA, E.B.; PORTO, C.; SAMPAIO, R.N.R. et al Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Rio de janeiro: **An Bras Dermatol**. v. 82, n. 2, p. 111-24, 2007.

LYRA, M.R.; PASSOS, S.R.; SCHUBACH, A.O., et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. v. 22, p. 58-68, 2016.

MACHADO, P.R.L.; LESSA, H.; CARVALHO, E.M. et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. **Clin Infect Dis**, v. 44 p. 788–793, 2007.

MAGALHÃES, P. **Normas e Diretrizes para o controle da Leishmaniose cutâneo-mucosa (Tegumentar Americana)**. In: Prata Aluizio (Org.) *Situação e Perspectivas do Controle das Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Brasília, Editora Universidade de Brasília, 1981. p.153-158.

MAGALHÃES, S.M.S.; CARVALHO, W.S. Reações adversas a medicamentos. In: Gomes MJVM, Moreira AM. Org. **Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2001:125-45.

MARGARET, A.; PHILLIPS E SAMUEL, L.; STANLEY, JR. **Quimioterapia das infecções por protozoários: amebíase, giardíase, tricomoniase, leishmaniose e infecções por outros protozoários**.cap. 50. In: Goodman & Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. AMGH Editora. 12 ed. p. 1419-1441, 2012.

MARSDEN, P.D. Pentavalent Antimonials: old drugs for new diseases. **Rev Soc Bras Med.**, v. 18, p. 187-98, 1985.

MARZOCHI MAC. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. **J Bras Med.**, v. 63, p. 82-104, 1992.

MARZOCHI, M.A.C.; MARZOCHI, K.B.F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. **Cadernos Saude Publ.**, v. 10, n. 2, p. 359–375, 1994.

MARZOCHI, MC; MARZOCHI, K.B.F; SCHUBACH, A.O. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. In: CIMERMAN, Benjamin; CIMERMAN, Sérgio. *Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. Capítulo 9, 39-56.

MEGO, J.L. Stimulation of intralysosomal proteolysis by cysteinyl-glycine, a product of the action of gamma-glutamyl transpeptidase on glutathione. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 841, p. 139-144., 689-697, 1985.

MELGARES, M.C.V. Efetividade e segurança do antimoniato de meglumina nos esquemas contínuo e intermitente com dose baixa (5mg sb<sup>5+</sup>/kg/dia) no tratamento da leishmaniose mucosa. Rio de Janeiro, 2012. Tese [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE CASTRO, S. L. The double-edged sword in pathogenic trypanosomatids: the pivotal role of mitochondria in oxidative stress and bioenergetics. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

MICHALICK, M.S.M, 2011. Gênero *Leishmania*. In: NEVES, F.P. *et al.* **Parasitologia Humana** 12<sup>o</sup> Ed. São Paulo. Editora Atheneu. v. 7, p. 41-47, 2011.

MICROMEDEX® 2.0, (versão eletrônica). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://aplicacao.periodicos.saude.gov.br/portal>>. Acesso em 18 de agosto de 2018.

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.** v. 372, p. 495-502, 2002.

MIEKELEY, N.; MORTARI, S. R.; SCHUBACH, A. O. **Anal. Bioanal. Chem.** 2002, 372, 495.

MISHRA, B.B.; KALE, R.R.; TIWARI, V.K. *et al.* Aldaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. **Fitoterapia**, v. 80, p. 81-90, 2009.

MISTRO, S.; RODRIGUES, M.; BADARO, R. *et al.* Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. **Trop Med Int Health.**, v. 21, n. 6, p. 692-3, 2016.

MITROPOULOS, P.; KONIDAS, P.; DURKIN-KONIDAS, M. New World cutaneous leishmaniasis: updated review of current and future diagnosis and treatment. **J Am Acad Dermatol.**, v. 63, p. 309-322, 2010.

MOHAMMADZADEH, M.; BEHNAZ, F.; GOLSHAN, Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. **J Infect Public Health.** v. 6, p. 120–4, 2013.

MOREIRA, R.C.R.; REBÊLO, J.M.M.; COSTA, J.M.L. *et al.* Nível de conhecimento sobre Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e uso de terapias alternativas por populações de

uma área endêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 1. p. 187-195, 2002.

MOTA, L.A.A.; MIRANDA, R.R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na leishmaniose. **Arq. Int. Otorrinolaringol.**, v. 15, n. 3, p. 376-381, 2011.

MUNIR, A.; JANJUA, S.A.; HUSSAIN, I. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. **Acta Dermatovenerol Croat.** ;16(2):60-4, 2008.

MURBACK, N.D.N.; NASCIMENTO, R.A.F.; NAKAZATO, K.R.O. et al. Leishmaniose Tegumentar Americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **An. Bras. Dermatol.** V.86, n.1, p.55-63, 2011.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; ROBERTS, E.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 30, n. 2, p. 239-45, 1981.

NEGRÃO, G.N.; FERREIRA, M.E.M.C. Considerações sobre a dispersão da Leishmaniose Tegumentar Americana nas Américas. **Revista Percurso – NEMO**, v. 1, p. 85-103, 2009.

NYLÉN, S., EIDSMO, L. Tissue damage and immunity in cutaneous leishmaniasis. **Parasite Immunol.**, v. 34, n. 12, p.551-61, 2012.

NETO, F.X.P., RODRIGUES, A.C; SILVA, F.A. et al. Otorhinolaryngologic Manifestations Relating American Tegumentary Leishmaniasis: Literature Review. **Int. Arch. Otorhinolaryngol.** v. 12, n. 4, p. 531-537, 2008.

NEVES, L.O; CHRUSCIAK-TALHARI, A.; TALHARI, S. et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. **An Bras Dermatol.**, v. 86, n. 6, p.1092-101, 2011.

OLIVEIRA, R.A.O.; LIMA, C.G.; SEGURO, A.C., et al. Renal function evaluation in patients with American Cutaneous Leishmaniasis after specific treatment with pentavalent antimonial. **BMC Nephrology**, 134, 2012



OLIVEIRA, L.F.; SCHUBACH, A.O.; ANDRADE, C.A. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Trop.**, v. 118, p.87-96, 2011.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.; PIRMEZ, C. et al "Paniculite eosinofílica localizada em consequência de injeções intramusculares de composto de antimônio pentavalente para o tratamento de leishmaniasis tegumentar americana", **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, p.463-469, 2004.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.; SOUZA, C.F., et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** v. 42, n. 6, p.321-5, 2000.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; 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.**, v. 36, p.463-468, 1997.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). **Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento.** Washington (DC): 2013.

OUELLETTE, M.; PAPADOPOULOU, B. Mechanisms of drugs resistance in *Leishmania*. **Parasitol Today.**, v. 9, p. 150-3, 1993.

OURIVES-NEVES, L.; CHRUSCIAK-TALHARI A.; TALHARI SA. et al Randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. **An Bras Dermatol.** 2011;86(6):1092-101.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; MATTOS, M.; SOUZA, C.F., et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** v. 42, n. 6, p.321-5, 2000.

OLIVEIRA-NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; 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.**, v. 36, p.463-468, 1997.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPAS). **Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento.** Washington (DC): 2013.

OUELLETTE, M.; PAPADOPOULOU, B. Mechanisms of drugs resistance in *Leishmania*. **Parasitol Today.**, v. 9, p. 150-3, 1993.

OURIVES-NEVES, L.; CHRUSCIAK-TALHARI A.; TALHARI SA. et al Randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. **An Bras Dermatol.** 2011;86(6):1092-101.

PACE, D. Leishmaniasis. **J Infect.**, v. 69, n. 1, p.S10–8, 2014.

PASSOS, V.M.; BARRETO, S.M.; GONTIJO, C.M. et al. Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: Aspectos Clínicos, Laboratoriais, Terapêuticos e evolutivos, **Rev. Soc.Bras.Med.Trop.**, n. 34, p. 5-12, 2001.

PELLISSARI, D.M.; CECHINE, M.P.; LIMA JUNIOR, F.E.F. et al. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. **Rev. Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 20, n.1, p. 107-110, 2011.

PENNA, G.O, et al. Doenças dermatológicas de notificação compulsória no Brasil. **An. Bras. Dermatol**, v. 86, n. 5, p. 865-877, 2011.

PEREZ-AYALA, A.; NORMAN, F.; PEREZ-MOLINA, J.A., et al. Imported leishmaniasis: a heterogeneous group of diseases. **J Travel Med.**, v. 16, p.395–401, 2009.

PIMENTEL, M.I.F.; VASCONCELLOS, E.C.F.E.; SCHUBACH, AO. 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.**, v. 50, n.2, p.269-272, 2017.

RABELLO E. Contribuições ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. I. Histórico e sinonímia. **Annaes Brasileiros de Dermatologia e Syphilographia.** v. 1, n. 1, p. 3-31, 1925.

RANAWAKA, R. R., WEERAKOON, H. S., & DE SILVA, S. H. P. Randomized, double-blind, controlled, comparative study on intralesional 10% and 15% hypertonic saline versus intralesional sodium stibogluconate in *Leishmania donovanicutaneous* leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, 54(5), 555–563, 2015.

RATH, S.; TRIVELIN, L.A.; MARZAL, P.C. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n.4, p.550-555, 2003.

RAWLINS, M.D; THOMPSON, W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, de Glanville H, editores. Davies's textbook of adverse drug reactions. chap. 5, p. 40-59, **Londres:** Chapman & Hall Medical; 1998.

REES, P.H.; KEATING, M.I.; HOCKMEYER, W.T. et al. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**, v. 2, p. 226-9, 1980.

REZAEI RIABI T, SHARIFI I, MIRAMIN MOHAMMADI A, et al. Evaluation of a possible synergistic effect of meglumine antimoniate with paromomycin, miltefosine or allopurinol on in vitro susceptibility of *Leishmania tropica* resistant isolate. **Iran J Parasitol**. 2013;8: 396–401.

RIBEIRO, C.O. Estudo comparativo entre pacientes com leishmaniose tegumentar americana com resolução espontânea e aqueles que foram submetidos a tratamento específico no INI, Fiocruz. 2015. Mestrado (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2015.

RIBEIRO, M.N.; PIMENTEL, M.F.; VALETE-ROSALINO, C.M., et al. Fatores associados à adesão a diferentes esquemas de tratamento com antimoniatado de meglumina em ensaio clínico para leishmaniose cutânea. **Rev. Inst. Med. trop. S., Paulo**, v. 56, n. 4, Aug. 2014.

ROBERTS, W.L.; BERMAN, J.D.; RAINEY, P.M. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. **Antimicrob Agents Chemother**. v. 39, n. 6, p.1234–9, 1995.

RODRIGUES, A.M; HUEB, M.; FONTES, C.J.F. et al. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniatado de meglumina. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v.39, n.2, p.139-145, 2006.

RODRIGUES, M.L.O.; COSTA, R.S.; ROSELINO, A.M.F. et al. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. **Rev Inst Med Trop S Paulo.**, v. 41, p. 33–37, 1999.

ROMERO, G.A.; FLORES, M.R.M.; MACÊDO, V.O. et al. Alta frequência de reacções cutâneas em pacientes com leishmaniose tratados com meglumina antimoniate contaminados com metais pesados: uma abordagem comparativa com histórico controles. **Mem.Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 98, p. 145-149, 2003.

ROMEU, G.A.; TÁVORA, M.R.F.; GONDIM, A.P.S. et al. Notificação de Reação adversa em um hospital Sentinela de Fortaleza – Ceara. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.**, v. 1, n. 2, p. 5-9, 2011.

ROZENFELD, S.; PEPE, V.LE. **Guia Terapêutico Ambulatorial.** Artes Médicas, Porto Alegre 1992/93, 404 p.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, Apr. 1998.

RUAS, A. C. N.; LUCENA, M. M.; VALETE-ROSALINO, C.M. et al. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. **PLoS ONE.** v. 9, n. 7, p. e101831, 2014.

SACKS, D & KAMHAWI, S. Molecular aspects of parasite-vector and vector-host interactions in leishmaniasis. **Annu Rev Microbiol.** v. 55, p. 453-83, 2001.

SADEGHIAN, G.; NILFOROUSHZADEH, M.A. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Int J Dermatol.**, v. 45, p. 819–821, 2006.

SALDANHA, A.C.R. et al . Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II. Toxicidade bioquímica e cardíaca. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, n. 4, 2000.

SAHEKI, M.N.; LYRA, M.R.; SCHUBACH, A.O. et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS ONE.** v.12, n.5, e0178592, 2017.

SANTOS, R.V.; COIMBRA, J.R.C.E.A. Saúde e Povos Indígenas Rio de Janeiro: 1994, Ed. FIOCRUZ; 1994.

SCHUBACH, A.O.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: Conceição-Silva F, Alves CA. Leishmanioses do Continente Americano. 1. ed. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**; 2014. pp. 391-412.

SCHUBACH, A.O.; MARZOCHI, K.B.; VALE, A.C., et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 38, n. 3, p. 213–7, 2005.

SEBAI, N.E.; MRABET, N.; KAMOUN, M.R. et al. Os efeitos adversos do glucantime sistemicamente no tratamento da leishmaniose cutânea: cerca de 15 casos. **Tunisia Medica**, v. 88, n. 01p. 9–11, 2010.

SERENO, D.; LEMESRE, J.L. Axenically cultured amastigote forms as an in vitro model for investigation of antileishmanial agents. **Antimicrob Agents Chemother**. 1997; 41(5): 972- 6.

SERENO, D.; ROY, G.; OUELLETTE, M. et al. DNA transformation of *Leishmania infantum* axenic amastigotes and their use in drug screening. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 45, n.4, p.1168-73, 2001.

SHAKED-MISHAN, P.; ULRICH, N.; ZILBERSTEIN, D. et al. Novel intracellular Sb(V) reducing activity correlates with antimony susceptibility in *Leishmania donovani*. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 3971-3976, 2001.

SHAW, J.J. Taxonomy of genus *Leishmania*: present and future trends and their implications. **Mem Inst Oswaldo Cruz.**, v. 89, n. 471-8, 1994.

SILVA, J.S.F; GALVAO, T.F.; SILVA, M.T. et al. Treatment of American tegumentary leishmaniasis in special populations: a summary of evidence. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 46, n. 6, p. 669–77, 2013.

SILVEIRA, F.T.; ISHIKAWA, E.A.; LAINSON, R. et al. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. **Parasite**, v. 9, p. 43-50, 2002.

SILVEIRA FT, LAINSON R, CORBETT C. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 99, p.239-51, 2004.

SILVEIRA, F.T.; LAINSON, RA.; SILVA, B.M. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. In: Leão RNQ. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico, Belém: Editora CEJUP; 1997.

SIQUEIRA, A. M. Subfilo Mastigophora. In: NEVES, F.P. et al. **Parasitologia Humana** 12º ed. São Paulo. Editora Atheneu. Cap. 6, p. 37-40, 2011.

SOARES, V. B.; Almeida, A.S, Sabroza, P.C.; Vargas, W.P. et al. Vigilância epidemiológica da leishmaniose tegumentar: análise territorial local. **Rev. Saúde Pública**, v. 51, p. -, 2017.

SOTO, J.; PAZ, D.; TOLEDO, J., et al. Intralesional pentamidine: A novel therapy for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 94, n. 4, p. 852-6, 2016.  
SOTO, J.; ROJAS, E.; CRUZ, M. et al. Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. **Clin Infect Dis.**, v. 56, n. 9, p. 1255-60, 2013.

STOCKDALE, L.; NEWTON, R.A. Review of preventative methods against human leishmaniasis infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. v. 20, n. 7, e2278, 2013.

STRIETER, R.M.; REMICK, D.G.; LARRICK, J. et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. **Biochem Biophys Res Commun.**, v.155, p. 1230-36, 1988.

STROM, B. L. What is Pharmacoepidemiology? In: STROM, B. L. (Ed.). *Pharmacoepidemiology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, p. 1–15, 2000.

SUDHANDIRAN, G.; SHAHA, C. Antimonial-induced increase in intracellular Ca<sup>2+</sup> through non-selective cation channels in the host and the parasite is responsible for apoptosis of intracellular *Leishmania donovani* amastigotes. **J Biol Chem.**, v. 278, n.27, p. 25120-32, 2003.

SULTANA J, CUTRONEO P, TRIFIRO G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. **J Pharmacol Pharmacother.**, v. 4, p. S73-S7, 2013.

SUNDAR, S.; MEHTA, H.; MURRAY, H.W. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. **Clin Infect Dis.**, v. 38, n. 3, p. 377-83, 2004.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. **Expert Opin Pharmacother.**, v.14, p. 53-63, 2013.

TEERLINK, T.; DE KRUIJFF, B.; DEMEL, R.A. The action of pimaricin, etruscomycin and amphotericin B on liposomes with varying sterol content. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 599, p. 484-492, 1980

THE´OPHILE, H., ANDRE, M., BE´GAUD, B. et al. Comparison of three methods (an updated logistic probabilistic method, the Naranjo and Liverpool algorithms) for the evaluation

of routine Pharmacovigilance case reports using consensual expert judgment as reference. **Drug Saf.**, v. 36, n.10, 1033–1044, 2013.

TORRES-GUERRERO, E. QUINTANILLA-CEDILLO MR, RUIZ-ESMENJAUD J AND ARENAS R. et al. Leishmaniasis: a review. F1000. **Research**, v. 6, p. 750-750, 2017.

TUON, F.F.; AMATO, V.S.; AMATO-NETO, V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - a systematic review with a meta-analysis. **Int J Dermatol.**, v. 47, n. 2, p. 109-24, 2008.

TUON, F.F.; GOMES-SILVA, A.; NETO, V.A. et al. Fatores imunológicos locais associados à recorrência da leishmaniose mucosa. **Clin Immunol.**, v.128, p. 442-6, 2008.

UPPSALA MONITORING CENTER/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO/UMC). Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Center. Uppsala: UMC, 2000.

UPPSALA MONITORING CENTER/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO-UMC). The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Uppsala Monitoring Centre (last accessed on 2018 Jan 08). <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>

UPPSALA MONITORING CENTER/WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO-UMC). <https://www.who-umc.org/safer-use-of-medicines/safer-use-of-medicines-the-basics/why-pharmacovigilance/> (last accessed on 2019 Jan 29).

VALE, E.C.S.; FURTADO, T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. **An Bras Dermatol.**, v. 80, n.4, p. 421-8, 2005.

VALETE-ROSALINO, C.M.; ARAUJO-MELO, M.H.; SCHUBACH, A.O, et al. First report on ototoxicity of meglumine antimoniate. **Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n.5, 439–442, 2014.

VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; 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.**, v. 87, p.257-260, 2012.

VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; SCHUBACH, A.O. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. **Rev Inst Med Trop São Paulo.**, v. 56, p. 361-362, 2014.

VASCONCELLOS, E.C.F.; PIMENTEL, M.I.F.; SCHUBACH, A.O. 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.**, v.43, n. 2, p. 52-55, 2010a.

VASCONCELLOS, E.C.F.; SCHUBACH, A.O; MARZOCHI, M.C.A et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. **J Am Geriatr Soc.**, v.58, n.3, p. 614-6, 2010b.

WERBOVETZ, K. Diamidines as antitrypanosomal, antileishmanial and antimalarial agents. **Curr Opin Inv Drugs.**, v.7, p.147-57, 2006.

WYLLIE, S; CUNNINGHAM, ML; FAIRLAMB, AH. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. **J Biol Chem.** 279, 39925-39932, 2004.

WONG A: Os usos inadequados e os efeitos adversos de medicamentos na prática clínica. **J Pediatr** (Rio J) 2003, 79:379–380.

WHO. World Health Organization Leishmaniasis, 2016.  
[http://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html](http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html). Acesso em 20 de janeiro de 2018.

WORD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis [Internet]. WHO technical report series No. 949. Geneva: World Health Organization; 2010. 186 p. Disponível em:  
<[http://www.who.int/neglected\\_diseases/integrated\\_media/integrated\\_media\\_2010\\_leishmaniasis\\_2/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/integrated_media/integrated_media_2010_leishmaniasis_2/en/)>. Acesso em 1 mar 2018;

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products A Short History of Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO. 2002;2:7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO-ART. Critical Term List, Current Critical Term List, World Health Organization, Uppsala Monitoring Centre (UMC), 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). Boletim Epidemiológico em Leishmanioses. [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6\\_por.pdf?sequence=5](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5) (Acesso em 08 de setembro de 2018).



WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala, Sweden: The Uppsala Monitoring Centre-UMC, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact sheet on leishmaniasis. Updated in April 2017. <http://who.int/topics/leishmaniasis/en> (Último acesso em 01/09/2018).


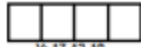
WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The conceptual framework for the international classification for patient safety v1.1. Final Technical Report and Technical Annexes, 2009. Disponível em: [http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps\\_full\\_report.pdf](http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf)>. Acesso em: 29 jan. 2019.

WORTMANN, G.W.; ARONSON, N.E.; BYRD, J.C.; GREVER, M.R.; OSTER, C.N.; "Herpes zoster e linfopenia associada à terapia stibogluconato de sódio para a leishmaniose cutânea", **Clin.Infect.Dis.**, v..27, p.509-512, 1998 .

YAN, S.C.; LI, F.; DING, K.Y.; SUN, H. Reduction of pentavalent antimony by trypanothione and formation of a binary and ternary complex of antimony(III) and trypanothione. **J. Biol. Inorg. Chem.**, v.8, n.6, p. 689-97 2003.

ZHOU, Y.; MESSIER, N.; OUELLETTE, M.; ROSEN, B.P.; MUKHOPADHYAY, R. Leishmania major LmACR2 is a pentavalent antimony reductase that confers sensitivity to the drug Pentostam. **J Biol Chem.**, v. 279, n.36, p. 37445-51, 2004.

## ANEXO 1 - Formulário de Coleta de dados dos Ensaio Clínico.

 <b>FIOCRUZ - IPEC</b> <b>LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES</b>	 V: 17-12-10	
	<b>PRIMEIRA CONSULTA</b>	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

**IDENTIFICAÇÃO - ID**

ID1- Data de nascimento:  /  /  ID2- Idade (em anos):

ID3- Sexo:  Masculino  Feminino ID4- Naturalidade:

ID5- Sabe ler/escrever:  Sim  Não

ID6- Alfabetizado:  1º grau incompleto  3º grau completo  
 1º grau completo  3º grau incompleto  
 2º grau completo  Pós-graduação  
 2º grau incompleto

---

**HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA - HE**

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

Técnica, científica, artística e assemelhada  
 Agrônomo, biólogos, veterinários e especialistas assemelhados  
 Administrativa (chefia, empregado)  
 Comércio e atividades auxiliares  
 Viajantes, representantes e praticistas  
 Prestação de serviços  
 Turismo  
 Agropecuária e produção extrativa vegetal e animal  
 Indústria de transformação e construção civil  
 Transporte e comunicação  
 Outra, ocupação, ocupação mal definida ou não declarada  
 Garimpeiro  
 Ocupações de defesa nacional e segurança pública  
 Donas de casa e aposentados  
 Estudante  
 Menor  
 Desocupado  
 IGN

**HE2- Região provável da infecção:**

Sul  Sudeste  Centro-oeste  Nordeste  Norte  IGN

**HE3- Estado provável da infecção:**   IGN

**HE4- Município/Estado RJ:**

IGN  Outro estado → **HE4.1- Especifique:**

**HE5- Bairro/município do RJ:**

IGN  Guaratiba  
 Bangu  Santíssimo  
 Campo grande  Senador Camará  
 Jacarepaguá  Senador Vasconcelos  
 Taquara  Vargem Grande  
 Curicica  Outro município → **HE5.1- Qual:**

Realengo



### HISTÓRIA CLÍNICA - HC

- HC1- Tempo de evolução em semanas:    IGN
- HC2- LTA no passado:  Não  LC  LCM  LM  Forma desconhecida  IGN
- HC2.1- Se afirmativo, há quantos meses atrás:    NA  IGN
- HC2.2- Se afirmativo, fez tratamento anterior?  Sim  Não  NA  IGN
- HC2.3- Se afirmativo, há quantos meses atrás:    NA  IGN
- HC2.4- Duração do tratamento em dias:
- HC2.5- Abandonou tratamento?  Sim  Não  NA  IGN
- HC2.6- Tratamento utilizado?
- Antimônio  NA
- Anfotericina  IGN
- Pentamidina  Outro → HC2.6a- Especifique:
- HC2.7- Via de administração?  IM  IV  IL  VO  IGN  NA
- HC2.8- Se glucantime, qual dose (mg Sb/Kg/dia)?
- < 5mg  5 - 10mg  10 - 15mg  15 - 20mg  > 20mg  IGN  NA
- HC2.9- Se glucantime, número de doses:    NA  IGN
- HC2.10- Atendido em unidade de saúde?  Sim  Não  NA  IGN
- HC3- Relato de cicatrizes cutâneas sugestivas de LTA:  Não  Sim  IGN

### HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

- HPP1- Alergia?
- Sim  Não → HPP1.1- Especifique:
- HPP2- Câncer?
- Sim  Não → HPP2.1- Especifique:
- HPP3- Cardiopatia grave?
- Sim  Não → HPP3.1- Especifique:
- HPP4- Hipertensão arterial sistêmica?  Sim  Não
- HPP5- Diabetes mellitus?
- Sim  Não → HPP5.1- Especifique:
- HPP6- Hepatopatia grave?
- Sim  Não → HPP6.1- Especifique:
- HPP7- Nefropatia grave?
- Sim  Não → HPP7.1- Especifique:
- HPP8- Doença digestiva?
- Sim  Não → HPP8.1- Especifique:
- HPP9- Terapia imunossupressora recente?  Sim  Não

36110





FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



HPP10- Doença reumática ativa?  Sim  Não → HPP10.1- Especifique:

HPP11- Cirurgia?  Sim  Não → HPP11.1- Especifique:

HPP12- Tuberculose?  Sim  Não

HPP13- Em atividade?  Sim  Não  NA

HPP14- HIV/AIDS?  Sim  Não  IGN

HPP15- Doenças neurológica?  Sim  Não → HPP15.1- Especifique:

HPP16- Transtorno psiquiátrico?  Sim  Não → HPP16.1- Especifique:

HPP17- Internação psiquiátrica?  Sim  Não → HPP17.1- Especifique:

HPP18- Farmacodermia?  Sim  Não → HPP18.1- Especifique:

#### HISTÓRIA SOCIAL - HS

HS1- Tabagismo?  Sim, atual  Sim, anterior  Não

HS1.1- Cigarros/dia?     NA  IGN

HS1.2- Tempo de uso em meses?

HS2- Bebida alcoólica?  Sim, atual  Sim, anterior  Não

HS2.1- Dose semanal?     NA  IGN

HS2.2- Tempo de uso em meses?    Código 999 p/ IGN

#### AVALIAÇÃO CLÍNICA

##### ANAMNESE HDA

AH1- Sinais e sintomas presentes?  Sim  Não → AH1.1- Se afirmativo, duração (dias):

AH2- Cefaléia?  Sim  Não

AH2.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH2.2- Duração (dias):

AH3- Febre?  Sim  Não

AH3.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH3.2- Duração (dias):

AH4- Calafrios?  Sim  Não

AH4.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH4.2- Duração (dias):

AH5- Tosse?  Sim  Não

AH5.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH5.2- Duração (dias):

AH6- Dispneia?  Sim  Não

AH6.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH6.2- Duração (dias):

AH7- Dor torácica?  Sim  Não

AH7.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

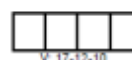
AH7.2- Duração (dias):

36110





FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V. 17-12-10

AH8- Emagrecimento não intencional?  Sim  Não  
 AH8.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH8.3- > 10% do peso habitual em 6 meses:  Sim  Não  
 AH9- Astenia?  Sim  Não  
 AH9.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH10- Anorexia?  Sim  Não  
 AH10.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH11- Náusea?  Sim  Não  
 AH11.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH12- Vômitos?  Sim  Não  
 AH12.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH13- Dor abdominal?  Sim  Não  
 AH13.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH14- Constipação?  Sim  Não  
 AH14.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH15- Diarréia?  Sim  Não  
 AH15.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH16- Artralgia?  Sim  Não  
 AH16.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH17- Mialgia?  Sim  Não  
 AH17.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 AH18- Manifestações linfáticas?  Sim  Não  
 AH18.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

AH8.2- Duração (dias):     
 AH9.2- Duração (dias):     
 AH10.2- Duração (dias):     
 AH11.2- Duração (dias):     
 AH12.2- Duração (dias):     
 AH13.2- Duração (dias):     
 AH14.2- Duração (dias):     
 AH15.2- Duração (dias):     
 AH16.2- Duração (dias):     
 AH17.2- Duração (dias):     
 AH18.2- Duração (dias):

SINAIS VITAIS - SV

SV1- Peso (em kg)?    ,     
 SV2- Frequência respiratória (irm)?     
 SV3- Frequência cardíaca (bpm)?     
 SV4- Pressão arterial?    /    mmHg  
 SV5- Altura (em cm)?

EXAME FÍSICO

SINAIS CLÍNICOS

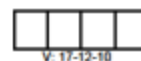
SC1- Estado geral?  Bom  Alterado  
 SC1.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 SC2- Icterícia?  Sim  Não  
 SC2.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4  
 SC3- Olhos?  Sim  Não  
 SC3.1- Se afirmativo grau de alteração?  G1  G2  G3  G4

36110









<b>MEDICAÇÕES CONCOMITANTES</b>		Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

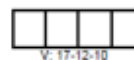
O paciente usou algum outro medicamento que não o antimoniato de meglumina nos 30 dias antes da consulta de triagem ou está usando algum outro medicamento em qualquer momento durante o estudo?

Sim  Não

1. Droga (nome genérico): <input type="text"/>		
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV	Dose total diária: Dose: <input type="text"/> <input type="text"/> Unidades	
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Indicação: <input type="text"/>		
2. Droga (nome genérico): <input type="text"/>		
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV	Dose total diária: Dose: <input type="text"/> <input type="text"/> Unidades	
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Indicação: <input type="text"/>		
3. Droga (nome genérico): <input type="text"/>		
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV	Dose total diária: Dose: <input type="text"/> <input type="text"/> Unidades	
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Indicação: <input type="text"/>		
4. Droga (nome genérico): <input type="text"/>		
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV	Dose total diária: Dose: <input type="text"/> <input type="text"/> Unidades	
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Indicação: <input type="text"/>		
5. Droga (nome genérico): <input type="text"/>		
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV	Dose total diária: Dose: <input type="text"/> <input type="text"/> Unidades	
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Indicação: <input type="text"/>		



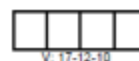




V: 17-12-10

6. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													
7. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													
8. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													
9. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													
10. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													
11. Droga (nome genérico):													
Via: <input type="checkbox"/> Oral <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> IV		<u>Dose total diária:</u>		Dose:						Unidades			
Consulta dia:		Data de Início:		Data de Término:									
Indicação:													



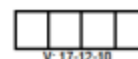


12. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							
13. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							
14. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							
15. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							
16. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							
17. Droga (nome genérico):	[Grid for drug name]																							
Via:	<input type="checkbox"/> Oral	<input type="checkbox"/> IM	<input type="checkbox"/> IV	Dose total diária:	Dose:	[Grid]	[Grid]	Unidades																
Consulta dia:	[Grid]	Data de Início:	[Grid]/[Grid]/[Grid]	Data de Término:	[Grid]/[Grid]/[Grid]																			
Indicação:	[Grid for indication]																							





FIOCRUZ - IPEC  
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-16

<b>EVENTOS ADVERSOS</b>		Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

Sim  Não

Obs:

Intensidade: G1 = Leve G2 = Moderada G3 = Grave G4 = Risco de vida

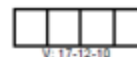
(preencher "NÃO" apenas se, após 30 dias do término do tratamento, não houver efeitos adversos)

1. Evento: <input type="text"/>		
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4	Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa	
Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
2. Evento: <input type="text"/>		
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4	Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa	
Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
3. Evento: <input type="text"/>		
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4	Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa	
Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
4. Evento: <input type="text"/>		
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4	Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa	
Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
5. Evento: <input type="text"/>		
Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4	Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa	
Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		

1212







12. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
13. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
14. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
15. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
16. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
17. Evento: <input type="text"/>											
Consulta dia: <input type="text"/>			Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>			Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>					
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2 <input type="checkbox"/> G3 <input type="checkbox"/> G4						Relação com as drogas do estudo: <input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Duvidosa					
Causou descontinuação das drogas do estudo?						Temporária: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Definitiva: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			



**ANEXO 2 - Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).**

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação das reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento em pacientes com leishmaniose tegumentar americana assistidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) e participantes do projeto "Ensaio Clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimonialato de meglumina".

**Pesquisador:** Claudia Maria Valete Rosalino

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 50100515.8.0000.5262

**Instituição Proponente:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

**Patrocinador Principal:** Fundação Oswaldo Cruz

**Número do Parecer:** 1.333.159

**Apresentação do Projeto:**

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acomete a pele e as mucosas das vias aéreas e digestivas superiores, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida através da picada das fêmeas de flebotomos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) infectadas. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com leishmaniose cutânea (LC) com antimonialato de meglumina (AM) na dose de 10-20mg Sb5+/kg/dia durante 20 dias e com leishmaniose mucosa (LM) com a dose de 20mg Sb5+/kg/dia durante 30 dias. As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como sendo qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas. Objetivo: Avaliar as reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com antimonialato de meglumina (AM) em pacientes com leishmaniose tegumentar americana (LTA) tratados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). Metodologia: Coorte histórica com dados de 72 pacientes com leishmaniose cutânea e 50 pacientes com leishmaniose mucosa participantes do Projeto "Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.333.159

esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”. Serão incluídos os pacientes com tratamento intramuscular e serão excluídos pacientes com perda de seguimento. Os dados serão coletados das fichas padronizadas preenchidas no ensaio clínico escaneadas e exportadas para o banco de dados. Informações complementares podem ser coletadas dos prontuários médicos. As seguintes variáveis serão consideradas: a) sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade); b) clínicas: co-morbidades; medicamentos usados (nomes dos fármacos e respectivas datas de prescrição referentes ao tratamento, bem como outros medicamentos concomitantes), hospitalizações; c) reações adversas, pesquisadas como sinais e sintomas manifestados pelo paciente e exames laboratoriais alterados: descrição da RAM, data de início e término. Resultados esperados: identificar a frequência e gravidade das reações adversas, nas diferentes doses de AM, interações medicamentosas e outros fatores associados às mesmas, a fim de otimizar o acompanhamento aos grupos de pacientes com maior risco.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo a pesquisadora responsável: “Objetivo Primário: Avaliar as reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com AM em pacientes LTA assistidos no INI e participantes do projeto “Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”. Objetivo Secundário: Estimar a frequência das reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com AM em pacientes com LTA atendidos no INI; Classificar as reações adversas (RAM) quanto à gravidade, sistema/órgão afetado e causalidade; Identificar as interações medicamentosas e sua possível associação com a ocorrência das RAM e Identificar possíveis fatores associados com a ocorrência de RAM.”.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos baixos, relativos à perda de sigilo/privacidade das informações clínicas/pessoais dos voluntários da pesquisa/ensaio clínico. Benefícios indiretos. Avaliação satisfatória. Segundo a pesquisadora principal: “Riscos: Não se aplica. Benefícios: Apesar das evidências sobre problemas relacionados ao uso de AM em LTA, como seus efeitos adversos cardiotoxicos, hepatotóxicos e nefrotóxicos, a literatura sobre efetividade/segurança deste tratamento na prática clínica cotidiana, nos diferentes grupos de pacientes, é escassa e fragmentada. Uma abordagem mais ampla com relação à segurança, prevenção, detecção e monitoramento de reações adversas a diferentes esquemas de tratamento da LTA com AM pode contribuir com o manejo deste grupo de pacientes. O presente estudo pretende avaliar a ocorrência de reações adversas aos diferentes esquemas de tratamento com AM da LTA, utilizados num Ensaio Clínico fase III, bem como

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipecc.fiocruz.br

**INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 1.333.159

caracterizá-las, identificando fatores associados, a fim de auxiliar na elaboração de estratégias para o uso mais seguro e racional deste medicamento nos pacientes com LTA.”.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto ora submetido a esse comitê prevê um estudo descritivo seccional, com análise retrospectiva, a partir da coleta de dados obtidos dos prontuários de pacientes atendidos no Lab. Vigileish, IPEC, FIOCRUZ recrutados para o ensaio clínico “Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”, já aprovado pelo CEP-IPEC em 17 de outubro de 2007 (CAAE 0055.0.009.000-07).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora responsável solicita dispensa do TCLE, sob justificativa que o projeto ora submetido trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários e dados previamente coletados no projeto “Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina” aprovado pelo CEP-INI em 17 de outubro de 2007 sob o número 0055.0.009.000-07. Foi encaminhado ao CEP, e postado na PB, na forma de anexo ao projeto original (documento “Doutoradomadelon22092015.doc”), Termo de Compromisso e Responsabilidade devidamente assinado, assumindo o compromisso com o sigilo das informações obtidas.

**Recomendações:**

Considerando-se que se trata de análise crítica de um ensaio clínico ainda aberto e com possibilidade de entrada de novos pacientes, ao fim da análise apresentar ao CEP relato dos efeitos adversos contextualizado em relação aos efeitos adversos esperados, e explicitar se exige providência em relação ao estudo ainda em andamento (Ensaio Clínico LM).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Por entendermos que nenhuma garantia das participantes do estudo foi diminuída, indicamos a aprovação do estudo com a previsão de produção de relatórios semestrais (parciais ou final), na forma de notificações, de acordo com a Res. CNS no. 466/12.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_574834.pdf	08/10/2015 11:17:10		Aceito

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br



INSTITUTO DE PESQUISA  
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -  
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.333.159

Projeto Detalhado / Brochura	Doutoradomadelon22092015.doc	08/10/2015 11:16:42	Claudia Maria Valete Rosalino	Aceito
Investigador				
Folha de Rosto	FRPBfarmaco.PDF	08/10/2015 11:13:23	Claudia Maria Valete Rosalino	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 23 de Novembro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Mauro Brandão Carneiro**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Avenida Brasil 4365

**Bairro:** Manguinhos

**CEP:** 21.040-360

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3865-9585

**E-mail:** cep@ipec.fiocruz.br

## ANEXO 3 - Classificação de gravidade DAIDS 2017.

PROPOSTA LAPCLINVIGILEISH<sup>1</sup>

TABELA 1: GRAVIDADE EA CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ELETROCARDIOGRÁFICOS

Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>REGRA GERAL</b>	<b>Leve:</b> sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento	<b>Moderado:</b> limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	<b>Grave:</b> limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	<b>Risco de vida potencial:</b> limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<b>HEMATOLOGIA</b>				
HEMOGLOBINA				
HOMENS	10,9 – 10,0 g/dL	9,9 - 9,0 g/dL	8,9 - 7,0 g/dL	≤6,9 g/dL
MULHERES	10,4 - 9,5 g/dL	9,4 - 8,5 g/dL	8,4 - 6,5 g/dL	≤6,4 g/dL
PLAQUETOPENIA	<125.000 - 100.000/mm <sup>3</sup>	<100.000 - 50.000/mm <sup>3</sup>	<50.000 - 25.000/mm <sup>3</sup>	≤24.999/mm <sup>3</sup>
LEUCOPENIA	2.499 - 2.000/mm <sup>3</sup>	1.999 - 1.500/mm <sup>3</sup>	1.499 - 1.000/mm <sup>3</sup>	≤999/mm <sup>3</sup>
NEUTROPENIA	1.000 - 800/mm <sup>3</sup>	799 - 600/mm <sup>3</sup>	599 - 400/mm <sup>3</sup>	≤399/mm <sup>3</sup>
<b>BIOQUÍMICA</b>				
ALBUMINA	<LIN - 3,0 g/dL	2,9 - 2,0 g/dL	≤1,9 g/dL	NA
CREATININA	1,1 - 1,3 x LSN	>1,3 - 1,8 x LSN	>1,8 - <3,5x LSN	≥3,5 x LSN
HOMENS	1,43 – 1,69 mg/dl	1,70 – 2,34 mg/dl	2,35 - 4,54 mg/dl	≥4,55 mg/dl
MULHERES	1,10 – 1,30 mg/dl	1,31 – 1,80 mg/dl	1,81 – 3,4 mg/dl	≥3,5 mg/dl
TGO/AST	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	46 – 92 U/L	93 – 184 U/L	185 – 369 U/L	≥370 U/L
TGP/ALT	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	98 – 194 U/L	195 – 389 U/L	390 – 779 U/L	≥780 U/L
FOSFATASE ALC.	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
	145 – 289 U/L	290 – 579 U/L	580 – 1159 U/L	≥1160 U/L
GAMA GT	1,25 - <2,5 x LSN	2,5 - <5,0 x LSN	5,0 - <10,0 x LSN	≥ 10,0 x LSN
HOMENS	106 – 212 U/L	213 – 424 U/L	425 – 849 U/L	≥850 U/L

<sup>1</sup> Versão 03 agosto 2017

(Baseada na Adult AIDS Clinical Trials Group, version 2.1 July 2017)

MULHERES	69 – 137 U/L	138 – 274 U/L	275 – 549 U/L	≥550 U/L
AMILASE	1,1 - <1,5 x LSN	1,5 - <3,0 x LSN	3,0 - <5,0 x LSN	≥5,0 x LSN
	127 – 172 U/L	173 – 344 U/L	345 – 574 U/L	≥575 U/L
LIPASE	1,1 - <1,5 x LSN	1,5 - <3,0 x LSN	3,0 - <5,0 x LSN	≥5,0 x LSN
	432 – 589 U/L	590 – 1.178 U/L	1.179 – 1.964 U/L	≥1.965 U/L
HIPOPOTASSEMIA	3,3 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	≤1,9 mEq/L
HIPOGLICEMIA	64 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	≤29 mg/dL
HIPERGLICEMIA	110 - 125 mg/dL	126 - 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	≥501 mg/dL
<b>Eletrocardiográfica</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
QT <sub>c</sub>	0,45 - 0,47 seg	>0,47 - 0,50 seg	>0,50 seg	Taquicardia ventricular, Torsade de pointes
ARRITMIA	Nenhum sintoma e nenhuma intervenção	Nenhum sintoma e intervenção não urgente indicada	Sintomas sem risco de vida e intervenção não urgente indicada	Arritmia com ameaça à vida ou intervenção urgente indicada

\*LSN= Limite Superior da Normalidade; LIN = Limite Inferior da Normalidade

TABELA 2: ORIENTAÇÃO DE CONDUTAS EM CASOS DE TOXICIDADE

	Tipo de toxicidade		
	clínica	Laboratorial	Eletrocardiográfica
<b>Grau 1</b>	Manter tratamento	Manter tratamento	Manter tratamento
<b>Grau 2</b>	Considerar interrupção temporária do tratamento, usar sintomáticos	Interromper tratamento, aguardar ≤G1 para reintroduzir	Interromper tratamento*, aguardar ≤G1 para reintroduzir
<b>Grau 3</b>	Interromper tratamento, usar sintomáticos, aguardar ≤G2 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar ≤G1 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar ≤G1 para reintroduzir
<b>Grau 4</b>	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento

\*O tratamento poderá ser mantido se houver possibilidade monitorização diária do eletrocardiograma

**ANEXO 4:** Classificação de causalidade pelo Algoritmo de Naranjo.

*To assess the adverse drug reaction, please answer the following questionnaire and give the pertinent score.*

	<i>Yes</i>	<i>No</i>	<i>Do not know</i>	<i>Score</i>
1. Are there previous <i>conclusive</i> reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a <i>specific</i> antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in <i>any</i> previous exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	
				Total score