

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

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

MIRIAN CATHERINE VARGAS MELGARES

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA NOS ESQUEMAS CONTÍNUO E
INTERMITENTE COM DOSE BAIXA (5 MG
SB⁵⁺/KG/DIA) NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
MUCOSA**

Rio de Janeiro, 2012

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA NOS ESQUEMAS CONTÍNUO E
INTERMITENTE COM DOSE BAIXA (5 MG SB⁵⁺/KG/DIA)
NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA**

MIRIAN CATHERINE VARGAS MELGARES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação
em Pesquisa Clínica em Doenças infecciosas do Instituto
de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do
grau de Mestre em Ciências sob a orientação da
Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino e do
Dr. Armando de Oliveira Schubach

Rio de Janeiro, 2012

MIRIAN CATHERINE VARGAS MELGARES

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA NOS ESQUEMAS CONTÍNUO E
INTERMITENTE COM DOSE BAIXA (5 MG SB⁵⁺/KG/DIA)
NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA**

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

Orientadores: Prof. Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino
Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Fátima da Conceição Silva (Presidente)

Doutor em Biologia Celular e Molecular (1994)

Instituto Oswaldo Cruz- FIOCRUZ

Prof. Dr. Marco Antonio de Melo Tavares de Lima

Doutor em Medicina (Otorrinolaringologia)

Instituto Universidade Federal de São Paulo (1995), Professor UFRJ

Prof. Dra. Mariana Reuter Palmeiro

Doutor em Odontologia (Estomatologia Clínica)

Instituto: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil (2008)

HOMENAGENS ESPECIAIS

A DEUS

A Deus, pelo dom da vida, força e milagres acontecidos no meu novo desafio de vida longe de casa e da minha família.

A MINHA FAMILIA E AMIGOS

Aos meus pais, Pedro Vargas e Norma Melgares, pelo amor, carinho e apoio recebidos, pelas suas sinceras e sabias palavras de alento, que me ajudam a perseverar sempre, até cumprir os meus objetivos.

A Marli Blois e Rosana Blois, que as tenho como família no Brasil, pela ajuda incondicional, confidencialidade e amizade.

A meu namorado pela paciência, compreensão e ajuda recebida, nesta fase tão importante da minha vida.

A Amanda Vargas Pereira e seus pais, por ter colaborado na obtenção do meu registro de permanência no Brasil.

Aos membros do IPEC, pelo carinho, apoio.

AGRADECIMENTOS

Aos pesquisadores orientadores: Prof. Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino e o Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach que me apoiaram e incentivaram na exposição das novas ideias aqui expostas.

Aos componentes da Banca Examinadora, Dra. Fátima Conceição da Silva, Dr. Marco Antonio de Melo Tavares de Lima, Dra. Mariana Reuter Palmeiro e Dra. Ana Cristina Costa Martins, por aceitar participar deste importantíssimo momento de minha vida profissional.

Agradeço especialmente à Dra. Mariana Reuter Palmeiro pela sua disposição na revisão desta dissertação.

Aos Doutores João Soares Moreira e Andréa Menezes de Moraes por serem um aval importante para o desenvolvimento do meu trabalho.

Aos colegas e amigos de trabalho Ana Cristina Costa Martins, Frederico Pereira Bom Braga, Tânia Torraca, Mariza de Matos Salgueiro, Marcelo Rosandiski Lyra, Maria Inês Pimentel e Mauricio Naoto Saheki pelos seus ensinamentos e momentos inesquecíveis.

A equipe de Fonoaudiologia, especialmente a Mestre Ana Cristina Nunes Ruas, e a estagiária PIBIC Ananda Dutra da Costa pela sua colaboração.

A Raquel Vasconcellos pelas dicas.

Ao Instituto de Pesquisa Evandro Chagas pela grande colaboração recebida.

A CNPq pela Bolsa recebida, que foi de grande importância e ajuda para o desenvolvimento de meu Projeto.

"A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável."

Galileu Galilei

Vargas, M M. **Efetividade e segurança do antimoniato de meglumina nos esquemas contínuo e intermitente com dose baixa (5 mg sb⁵⁺/kg/dia) no tratamento da Leishmaniose Mucosa.** Rio de Janeiro, 2012. 80 F. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-FIOCRUZ

RESUMO

Na atualidade o tratamento de escolha para a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) continua sendo os antimoniais pentavalentes com doses de 10 a 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, apesar dos relatos de baixa efetividade e de elevado número de efeitos adversos, inclusive óbito. Este estudo teve como objetivo descrever e comparar a efetividade e a segurança dos esquemas contínuo e intermitente com antimoniato de meglumina na dose de 5mg Sb⁵⁺/Kg/dia para o tratamento de pacientes com a forma mucosa ou cutâneo-mucosa (LM/LCM) da LTA. Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos acompanhados longitudinalmente. Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes com LM/LCM atendidos no Serviço de Otorrinolaringologia do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses-Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, entre 1º de outubro de 1998 e 31 de setembro de 2008 e tratados com baixa dose de antimoniato de meglumina, de forma contínua ou intermitente (em séries com intervalos de 10 dias de descanso). Nesse período, 102 pacientes apresentaram LM/LCM. Destes, 63 (61,8%) foram incluídos neste estudo. A maioria dos pacientes eram homens com provável local de infecção na região Sudeste do Brasil. Tanto o acometimento nasal quanto a forma cutâneo-mucosa concomitante foram os mais frequentes. Os pacientes submetidos ao tratamento em séries eram na maioria mais idosos e com mais comorbidades. Ambos os esquemas terapêuticos apresentaram boa efetividade com reduzido número de efeitos adversos. Mesmo nos pacientes com necessidade de retratamento, estes esquemas se mantiveram bem tolerados e eficazes, com 95,2% de sucesso terapêutico. Em ambos os grupos de tratamento a dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia se mostrou eficaz e segura, sem indício de resistência ao antimoniato de meglumina nem de indução a falha terapêutica no retratamento dos pacientes com Anfotericina B.

Palavras-chave: 1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*; 2. Leishmaniose cutâneo-mucosa; 3. Leishmaniose mucosa; 4. Antimoniato de meglumina; 5. Tratamento.

Vargas, M. M **Effectiveness and safety of meglumine antimoniate schemes in continuous and intermittent with low dose (sb⁵⁺5 mg / kg / day) in the treatment of Leishmaniasis Mucosa.** Rio January, 2012. 80 F. Dissertation [Masters in Clinical Research in Infectious Diseases] - Instituto Evandro Chagas Clinical Research-FIOCRUZ

ABSTRACT

At the present time, the treatment of choice for American Tegumentary Leishmaniasis (LTA) continues being the pentavalent antimony with doses of 10 20mg Sb⁵⁺/kg/day, although the stories of low effectiveness and the raised number of adverse effects, including death. This study had as objective to describe and to compare the effectiveness and the security of continuous and intermittent treatment with Meglumine Antimoniate in the dose of 5mg Sb⁵⁺/Kg/day in patients with the mucous form or cutaneous-mucosal (LM/LCM) of the LTA. It is a descriptive and retrospective study, type series of longitudinally followed cases. The data had been collected of handbooks of patients with LM/LCM taken care in Otolaryngology Service of the Laboratory of Monitoring in Leishmaniosis- Pesquisa Evandro Chagas Institute, Oswaldo Foundation Cross, Rio De Janeiro, Brazil, between 1° of October, 1998 and 31 of September, 2008 and treated with low dose of meglumine antimoniate, of continuous or intermittent form (in series with intervals of 10 days of rest). In this period, 102 patients had presented LM/LCM. Of these, 63 (61.8%) had been enclosed in this study. The majority of the patients were men with probable place of infection in the Southeastern region of Brazil. Both the nasal involvement and mucocutaneous form were the most frequent concomitant. The patients submitted to the treatment in series were older in the majority and with much more comorbidity. Both treatment presented good effectiveness with reduced number of adverse effects. Although, in the patients when retreat was necessity, these treatments were well tolerated and efficient, with 95,2% of the therapeutical success. In both groups the dose of 5mg Sb⁵⁺/kg/day showed efficient and insurance; without indication of resistance to the meglumine antimoniate nor induction to the therapeutical imperfection in the retreat of the patients with Anphotericin B.

Keywords: 1. *Leishmania (Viannia) braziliensis*, 2. Mucocutaneous leishmaniasis 3. Mucosal leishmaniasis 4. Meglumine antimoniate 5. Treatment.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Principais comorbidades apresentadas pelos pacientes dos grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb ⁵⁺ /kg/dia.....	23
Tabela 2	Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb ⁵⁺ /kg/dia	23
Tabela 3	Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb ⁵⁺ /kg/dia, quanto a dados de efetividade (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento).....	24
Tabela 4	Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb ⁵⁺ /kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG).....	24
Tabela 5	Frequência entre as diferentes sequelas anatômicas e tipo de sequela.....	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Lesão ulcerada franca, única (BRASIL,2010).....	3
Figura 2	Forma mucosa contígua (BRASIL,2010).....	4
Figura 3	Antimoniais pentavalentes (oasportal.policia.gov.co,2012).....	5
Figura 4	Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos pacientes com LM/LMC para o estudo.....	19
Figura 5	Distribuição quanto às ocupações dos pacientes à época provável de infecção.....	20
Figura 6	distribuição dos pacientes do estudo quanto à forma clínica de Leishmaniose Mucosa ou cutâneo-mucosa(LM/LCM).....	21
Figura 7	Número de comorbidades por paciente entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb ⁵⁺ /kg/dia.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS, SIMBOLOS E SIGLAS

AM	Antimoniato de Meglumina
CEP	Conselho de Ética em Pesquisa
CENEPI	Centro Nacional de Epidemiologia
DP	Desvio Padrão
ECG	Electrocardiograma
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Virus da Inmunodeficiencia Humana
IDRM	Intradermo Reação de Montenegro
IM	Intramuscular
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IRA	Insuficiência renal Aguda
IV	Intravenoso
Kg	Kilograma
LabVigiLeish	Laboratório de Vigilância em Leishmanioses
LC	Leishmaniose Cutânea
LM/LCM	Leishmaniose mucosa/ Leishmaniose cutâneo mucosa
LTA	Leishmaniose Tegumentar americana
LVA	Leishmaniose Visceral Americana
mg	Miligrama
MH	Mal de Hansen (Hanseníase)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
Sb ⁵⁺	Antimonio Pentavalente de meglumina
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TGO/AST	Transaminase Glutâmico-Oxalacética/Aspartato Aminotransferase
TGP/ALT	Transaminase Glutâmico-Pirúvica/Alanina Aminotransferase
TB	Tuberculose
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VO	Via Oral

SUMÁRIO

Resumo.....	vii
Abstract.....	viii
Lista de tabelas.....	ix
Lista de figuras.....	x
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	1
1.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	2
1.3 ANTIMONIAIS PENTAVALENTES.....	4
1.4 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA PRECONIZADO PELA OMS E PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.....	6
1.5 EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO IPEC – FIOCRUZ.....	7
2. JUSTIFICATIVA.....	10
3. OBJETIVOS.....	12
3.1 OBJETIVO GERAL.....	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
4. SUJEITOS E MÉTODOS.....	13
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	13
4.2 CASUÍSTICA.....	13

4.2.1 Característica da população.....	13
4.2.2 Cálculo amostral.....	13
4.2.3 Critérios de elegibilidade.....	13
4.2.4 Período do estudo.....	13
4.3 PROCEDIMENTOS.....	13
4.4 ANÁLISE DE DADOS.....	15
4.4.1 Descrição das variáveis.....	15
4.4.2 Plano de análise.....	18
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	18
5. RESULTADOS.....	20
6. DISCUSSÃO.....	28
7. CONCLUSÕES.....	35
8. REFERÊNCIAS.....	36
ANEXO 1.....	44
ANEXO 2.....	62
ANEXO 3.....	63

1. INTRODUÇÃO

1.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

As leishmanioses compreendem um grupo de doenças causadas por diferentes espécies de parasitas do gênero *Leishmania* e transmitidas através da picada das fêmeas de insetos do gênero *Lutzomyia* (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae), conhecidos como flebotomíneos. Representam um grave problema de saúde pública do mundo, ocupando um lugar de destaque como uma das seis doenças infecto-parasitárias de maior importância, que afetam as populações de 88 países, sendo 66 do Velho Mundo e 22 do Novo Mundo (DESJEUX 2001). Geograficamente, as leishmanioses estão amplamente distribuídas pelos quatro continentes - Ásia, África, Europa e América. Dados da ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) revelam uma prevalência de 12 milhões de pessoas infectadas e que 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de adquirir a doença, valores que podem estar subestimados (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1990, PEREIRA & FONSECA 1994).

No Novo Mundo, as leishmanioses podem ser agrupadas em Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) (que acomete a pele e as mucosas das vias aero-digestivas superiores) e Leishmaniose Visceral Americana (LVA) (doença sistêmica que acomete particularmente fígado, baço, medula óssea e linfonodos) de acordo com os distintos tropismos dos parasitas envolvidos na infecção. Nas Américas, a distribuição da LTA estende-se desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina.

No Brasil, foram notificados no período de 1990 e 2007, 561.673, casos de LTA, sendo 23 mil casos no ano 2007 (<http://www.saude.gov.br/sinanweb>, 2008) (CENEPI 2008). A LTA encontra-se distribuída amplamente por todo território brasileiro, desde a Amazônia até os estados do Sul, sendo que as regiões Norte e Nordeste apresentam a maior incidência entre os habitantes das áreas rurais. No Rio de Janeiro, a LTA é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar (MARZOCHI & MARZOCHI 1994).

1.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A infecção humana por *Leishmania* spp produz uma variedade de manifestações clínico-patológicas que são atribuídas a uma complexa interação entre a resposta imunológica do paciente e as características de virulência das espécies infectantes (CONVIT *et al.* 1972). Podem expressar-se como uma forma sub-clínica ou pela presença de lesões únicas ou múltiplas na pele (leishmaniose cutânea), lesões nodulares não ulcerativas (leishmaniose cutânea difusa), lesões ulcerosas e destrutivas no tecido conjuntivo das mucosas oral, nasal, faríngea e/ou laríngea (leishmaniose cutâneo-mucosa ou mucosa) ou ainda infecção visceral, acometendo baço, fígado, medula óssea, gânglios linfáticos e outros órgãos (Leishmaniose Visceral) (MARSDEN & JONES 1985, COUTINHO *et al.* 1987, PEARSON & SOUSA 1996).

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos; com formato arredondado ou ovalado; medindo até alguns centímetros tamanho; base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras (figura 1). A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (PESSÔA & BARRETTO 1948, MARSDEN 1986). A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto. Outras apresentações cutâneas menos frequentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões pápulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcero-vegetantes por proliferação do fundo granuloso. Com o passar do tempo, essas lesões podem se recobrir por epitélio tomando um aspecto verrucoso com superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação (PUPO 1946).



Figura 1.- Lesão ulcerada franca, única (BRASIL,2010)

A leishmaniose mucosa (LM) manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, localizadas nas mucosas do nariz, boca, faringe e laringe. A forma mucosa pode ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (LAINSON 1983, JONES *et al.* 1987) e acredita-se que seja consequente a metástases por via hemática (LLANOS-CUENTAS *et al.* 1985). O mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde as leishmanias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos, os fatores que desencadeiam a doença etc. são ainda desconhecidos.

Frequentemente, pacientes com LM referem lesões cutâneas compatíveis com LC e apresentam "cicatrices cutâneas sugestivas". Parte dos pacientes com LM refere ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares possam constituir risco para o desenvolvimento de LM (D'UTRA E SILVA 1915, PESSÔA & BARRETTO 1948, WALTON *et al.* 1973, MARSDEN 1986, JONES *et al.* 1987). As queixas de pacientes com LM são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de crostas nasais, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia, etc. A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos. Os locais de predileção são a mucosa do septo cartilaginoso e da cabeça do corneto inferior. Outras áreas afetadas são o palato, a faringe e a laringe (MARSDEN 1986, MOREIRA 1994. Tese). Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis remissões espontâneas destas lesões (PESSÔA & BARRETTO 1948, MARSDEN 1986, MARSDEN *et al.* 1986).

A forma **mucosa tardia** é a mais comum e pode surgir até vários anos após a cicatrização da forma cutânea. Já a forma mucosa de origem **indeterminada** apresenta-se como lesão isolada, sem outra evidencia de LC prévia. A lesão a distância, concomitante com lesão cutânea ativa (não contígua aos orifícios naturais) é denominada forma mucosa **concomitante**, que diferencia-se da forma mucosa **contígua** a qual se propaga da lesão cutânea, próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aero digestivas (figura 2). Finalmente a forma mucosa **primária** ocorre pela picada do vetor na mucosa ou semi-mucosa de lábios e genitais (BRASIL *et al.* 2010).



Figura 2.- Forma mucosa contígua (BRASIL,2010)

1.3. ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há mais de 60 anos e continuam sendo as drogas de primeira linha para o tratamento das leishmanioses (GOODWIN 1995, HERWALDT 1992). Duas formulações encontram-se disponíveis no comércio: o antimoniato de meglumina e o estibogliconato de sódio. O antimoniato meglumina é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de Sb^{5+} . Portanto, 5mL correspondem a 405mg de Sb^{5+} e cada mL a 81mg de Sb^{5+} (WORLD HEALTH ORGANIZATION 2001). O estibogliconato de sódio é

apresentado em frascos de 50mL contendo 1,5g de estibogliconato de sódio, sendo que cada 5mL contém 500mg de Sb^{5+} e, conseqüentemente, cada 1mL corresponde a 100mg de Sb^{5+} (Figura 3). A administração de ambas as drogas pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Esta última pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (MARZOCHI 1992, ROZENFELD & PEPE 1992/93, BRASIL *et al.* 1997), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (FALQUETO & SESSA 1997).



Figure 3 Antimoniais pentavalentes (oasportal.policia.gov.co,2012)

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

Pouco é conhecido a respeito da farmacocinética dos antimoniais pentavalentes (BERMAN *et al.* 1988, AL JASER *et al.* 1995). Particularmente, idosos apresentam farmacocinética e farmacodinâmica peculiar, devido à diminuição da massa muscular e da

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

1.4. TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA PRECONIZADO PELA OMS E PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

A OMS recomenda tratar os pacientes com LC com doses de 10-20mg Sb⁵⁺/kg/dia e os pacientes com LM com doses de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, via intramuscular ou endovenosa, por um período mínimo de quatro semanas. Nos casos de LC, o tratamento deverá ser continuado sem intervalos até a cura, sempre que esta não seja observada ao final do período mínimo. Nos casos de LM, o tratamento deverá ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica. Em casos de toxicidade ou de má resposta a terapêutica, pode-se utilizar doses de 10-15mg Sb⁵⁺/kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1984, 1990).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LC com antimoniato de meglumina na dose de 10-20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos, deve-se respeitar o limite máximo de três ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar uma das drogas de segunda escolha (BRASIL *et al.* 2000).

1.5. EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO IPEC - FIOCRUZ

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigLeish) - IPEC - FIOCRUZ, a dose de $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}^*$ IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (SCHUBACH 1990. Tese, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1996, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997c, b, OLIVEIRA-NETO *et al.* 2000, SCHUBACH *et al.* 2002, SCHUBACH *et al.* 2005).

Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. As lesões localizadas nas pernas e pés costumam demorar mais para epitelizar, sugerindo que a estase venosa poderia influenciar retardando a cicatrização (MARSDEN 1986, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997b). Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das lesões. Nos meses seguintes a 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.

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

Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), as interrupções e a dificuldade para concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de 5mg contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, observou-se que, com frequência, as lesões continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA 1997, FALQUETO & SESSA 1997). Tais observações induziram o uso de $5\text{ mg Sb}^{5+} / \text{kg} / \text{dia}$ em

* Exemplo de cálculo de dose para um paciente de 60 kg:

$5\text{ mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia} = 300\text{ mg Sb}^{5+}/\text{dia} = 3,7\text{ ml}/\text{dia}$, arredondando, = $3,5\text{ ml}/\text{dia}$ EV ou IM.

$20\text{ mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia} = 1200\text{ mg Sb}^{5+}/\text{dia} = 14,8\text{ ml}/\text{dia}$, arredondando, = $15\text{ ml}/\text{dia}$ EV ou IM.

séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no LabVigLeish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da forma cutânea, caso não ocorra epitelização das lesões até o final da 3ª série, o tratamento é interrompido e o paciente é avaliado quinzenalmente, conforme descrito com o esquema de tratamento contínuo. Caso não ocorra progressão para a cura, o re-tratamento com o mesmo esquema terapêutico pode ser considerado. No tratamento da forma mucosa, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas.

Pacientes com uma ou duas lesões cutâneas, que por qualquer motivo apresentem impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, poderão ser submetidos ao tratamento com antimoniato de meglumina por via intralesional (OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997a). Nesse caso, injeta-se o volume necessário para infiltrar a lesão (geralmente entre 5-20ml). A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo ou em séries. A critério médico poderá ser indicada uma segunda aplicação no 15º dia. Caso não ocorra epitelização das lesões no 30º dia, a evolução deve ser avaliada quinzenalmente. Caso não ocorra progressão para a cura o re-tratamento deve ser considerado, com o mesmo esquema terapêutico ou não.

Em todos os casos os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (VEIGA *et al.* 1983, BERMAN 1988, SAENZ *et al.* 1991, ANTEZANA *et al.* 1992, ROZENFELD & PEPE 1992/93, HALIM *et al.* 1993, MCBRIDE *et al.* 1995, BRUMMITT *et al.* 1996). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (CHULAY *et al.* 1985, GUPTA 1990). Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomeçar, podem dar sequência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção.

Nos casos de recidivas ou de progressão para LM, o tratamento pode ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período utilizados no tratamento inicial, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia (MARZOCHI 1992). Em caso de insucesso no segundo tratamento, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia ou de outra droga como a anfotericina B ou a pentamidina, ambas de difícil administração e tóxicas, com necessidade de monitorização do paciente (SAMPAIO *et al.* 1971, CROFTS 1976, WORLD HEALTH ORGANIZATION 1990, SOTO-MANCIPE *et al.* 1993, SOTO *et al.* 1994, TORRE-CISNEROS *et al.* 1994, RODRIGUEZ *et al.* 1995, CORREIA *et al.* 1996, AMATO *et al.* 1998, BRASIL *et al.* 2000).

2.JUSTIFICATIVA

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

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

Os antimoniais pentavalentes (Sb+5) na dose de 20mg Sb+5/kg/dia, durante 30 dias seguidos, continuam sendo o fármaco de primeira escolha no tratamento de todas as formas de acometimento mucoso das leishmanioses, apesar dos inúmeros efeitos adversos relacionados ao seu uso, como: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastria, pirose, dor abdominal, pancreatite, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda (IRA). Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas e raramente exigem a suspensão do tratamento com doses menores. Porém, na dose de 20mg Sb+5/kg/dia, o antimonial pode atingir seu limiar de toxicidade, levando a alterações cardíacas, pancreáticas ou renais que obriguem a suspensão do tratamento (BRASIL, 2010).

A indicação de doses altas de Sb^{5+} (HERWALDT & BERMAN 1992) baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com o uso de subdoses (GROGL *et al.* 1992). Entretanto, estudos clínicos no Rio de Janeiro, com seguimento prolongado de pacientes, têm sugerido que o uso de esquemas regulares com doses baixas (5mg Sb^{5+} /kg/dia) por via sistêmica (SCHUBACH 1990, TESE, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1996, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997c, b, OLIVEIRA-NETO *et al.* 2000, SCHUBACH *et al.* 2002, SCHUBACH *et al.* 2005) podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de execução e menor custo (HARMS *et al.* 1991, SHARQUIE 1995, CLAROS *et al.* 1996, TALLAB *et al.* 1996).

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos (GIATTI & BARRETO 2003), o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralguas, particularmente indesejadas nesse grupo de pacientes. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb^{5+} /kg/dia (BRASIL, 2010), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg de antimônio, merecem ser melhor avaliados. Adicionalmente, a duração do tratamento da LM e os critérios atualmente recomendados para avaliar a resposta terapêutica deveriam ser revistos.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. A necessidade de se verificar a efetividade e segurança dos esquemas alternativos para o tratamento da LM/LCM com doses baixas de antimônio motivou a elaboração deste estudo no Rio de Janeiro.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a efetividade e a segurança entre os esquemas contínuo e intermitente para o tratamento da leishmaniose mucosa ou cutâneo-mucosa com 5mg Sb⁵⁺/kg/dia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a amostra quanto a aspectos epidemiológicos e clínicos.
2. Comparar as frequências de boa resposta terapêutica imediata ao fim do tratamento entre os dois grupos.
3. Comparar a frequência e gravidade de efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos entre os dois grupos.

4. SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos acompanhados longitudinalmente.

4.2 CASUÍSTICA

4.2.1 Característica da população

Foram analisados os prontuários de pacientes com LM/LCM com primeiro atendimento entre 1º de outubro de 1998 e 31 de setembro de 2008 no Serviço de Otorrinolaringologia do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigiLeish) – IPEC – FIOCRUZ e tratados com antimoniato de meglumina na dose de 5mg Sb⁵⁺/ kg/ dia.

4.2.2 Cálculo amostral

Foram incluídos no estudo todos os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade.

4.2.3 Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

1. Data do primeiro atendimento entre 1º de outubro de 1998 a 31 de setembro de 2008
2. Diagnóstico de LM/LCM estabelecido através de: história epidemiológica compatível; lesões cutâneas e mucosas sugestivas; IDRM positiva e/ou demonstração do parasito através de exame histopatológico, “imprint” ou cultura e, eventualmente, sorologia positiva para *Leishmania* spp;

3. Registro de exame das mucosas por médico otorrinolaringologista no IPEC;
4. Tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/ kg/ dia contínuo ou intermitente até a epitelização e redução da infiltração das mucosas, respeitando-se o limite de 120 doses.

Critérios de exclusão

1. Tratamento de LM/LCM anterior ao primeiro atendimento no IPEC
2. Ausência de dados no prontuário sobre o tratamento e/ou acompanhamento pós-tratamento
3. Pacientes com co-infecção como Tuberculose (TB), Hanseníase (MH), e Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) ou portadores do Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV).

4.2.3 Período do estudo

O estudo foi realizado de Outubro de 2011 a Fevereiro de 2012.

4.3 PROCEDIMENTOS

Foram determinados os pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão a partir da avaliação do banco de dados do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses e da revisão dos prontuários. A seguir, os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos na época da doença até o controle de cura, foram coletados dos prontuários dos pacientes selecionados, segundo protocolo de coleta de dados (Anexo 1).

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Descrição das variáveis

CONCEITO	TIPO DE VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE CATEGORIA	CATEGORIA
Idade	Exposição	Idade em anos	Numérica	_____
Sexo	Exposição	Gênero	Categórica	1- masculino 2- feminino
Área de residência	Socioeconômica	Local de moradia no primeiro atendimento (auto-relato)	Categórica	1-Rural 2-Urbana
Residência no Rio de Janeiro	Socioeconômica	Local de moradia no Rio de Janeiro (auto-relato)	Categórica	1-cidade do Rio de Janeiro 2-outros municípios do Rio de Janeiro 3- não se aplica
Município de moradia	Socioeconômica	Município de moradia (auto-relato)	Categórica	_____
Região provável de infecção	Exposição	Região do país provável de infecção (auto-relato)	Categórica	1-Norte 2-Nordeste 3- Centro-Oeste 4- Sudeste 5- Sul 6- ignorada
Trabalhador Rural	Exposição	Se era ou não trabalhador rural na época do primeiro atendimento (auto-relato)	Categórica	1- sim 2- não
Ocupação	Exposição	Qual a ocupação na época provável de infecção (auto-relato)	Categórica	1- Rural 2- Militar 3- Caminhoneiro 4- outras
Forma clínica	Exposição	Forma clínica da forma mucosa de LTA (exame clínico)	Categórica	1- mucosa tardia 2-mucosa isolada 3-mucosa primária 4-cutaneomucosa contígua 5-cutaneomucosa concomitante
Localização da lesão mucosa	Exposição	Localização da lesão mucosa (exame clínico)	Categórica	1- nasal 2- orofaríngea 3- laríngea
Presença de co-morbidades: 1. Diabetes Mellitus 2. Hipertensão Arterial Sistêmica 3. Doença Renal 4. Doença Hepática 5. Pancreatite 6. Doença Cardíaca 7. Dislipidemia 8. Doenças Hematológicas 9. Câncer	Exposição	Presença ou ausência de co-morbidades (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Tipo de tratamento	Exposição	Forma de aplicação do antimoníato de meglumina em doses baixas (prontuário)	Categórica	1- contínua 2- intermitente
Total de doses	Exposição	Total de doses aplicadas em unidades (prontuário)	Numérica	_____
Tempo de tratamento	Exposição	Tempo de tratamento em dias (prontuário)	Numérica	_____

Tempo de cicatrização	Desfecho	Tempo de cicatrização da lesão mucosa em dias (prontuário)	Numérica	_____
Resposta imediata favorável	Desfecho	Epitelização e desinfiltração das lesões mucosas ao fim do tratamento (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos clínicos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos clínicos (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos laboratoriais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos laboratoriais (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos gerais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos gerais (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos respiratórios	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos respiratórios (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos cardiovasculares	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos cardiovasculares (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos alérgicos	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos alérgicos (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos farmacodermia	Desfecho	Presença ou ausência de farmacodermia (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos locais	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos locais (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Efeitos adversos laboratoriais: 1. diminuição de hemoglobina 2. diminuição de plaquetas 3. aumento de uréia 4. aumento de creatinina 5. aumento de glicemia 6. aumento de TGO/AST 7. aumento de TGP/ALT 8. aumento de fosfatase alcalina 9. aumento de lipase 10. aumento de amilase 11. aumento de colesterol	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos laboratoriais (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Alteração no ECG	Desfecho	Presença ou ausência de efeitos adversos (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Conclusão do tratamento	Desfecho	Conclusão ou não do tratamento (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não

Abandono	Desfecho	Abandono ou não do tratamento (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Não conclusão por evento adverso	Desfecho	Não conclusão do tratamento por evento adverso (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Recidiva	Desfecho	Presença ou ausência de recidiva (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Falha terapêutica	Desfecho	Presença ou ausência de falha terapêutica (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Retratamento por abandono	Desfecho	Presença ou ausência de retratamento por abandono (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Retratamento	Desfecho	Presença ou ausência de retratamento (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Sequela nasal	Desfecho	Presença ou ausência de sequela nasal (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Sequela faríngea	Desfecho	Presença ou ausência de sequela faríngea (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não
Sequela laríngea	Desfecho	Presença ou ausência de sequela laríngea (prontuário)	Categórica	1- sim 2- não

O tratamento com antimoniato de meglumina na dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia foi realizado segundo dois esquemas terapêuticos distintos, até a epitelização e redução da infiltração das mucosas, respeitando-se o limite de 120 doses:

- 1- Esquema de administração contínua.
- 2- Esquema intermitente, com intervalos de descanso entre as doses.

Pacientes com idade superior a 59 anos e/ou com doenças como diabetes mellitus, hipertensão arterial, cardiopatia, doenças endócrinas, entre outras, de difícil controle, foram selecionados para o esquema intermitente.

As definições relacionadas aos esquemas terapêuticos adotados pelo LabVigiLeish foram **falha terapêutica** caracterizada pela ausência de resposta a um esquema terapêutico e a **recidiva** pelo reaparecimento da lesão, após boa resposta inicial, independente do tempo de cura clínica.

4.4.2 Plano de análise

Os dados coletados em um protocolo de estudo (**anexo 1**) foram digitados, armazenados e posteriormente analisados com o auxílio do programa estatístico “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versão 17.0, nas seguintes etapas:

- **Univariada** – Para as variáveis categóricas foram calculadas proporções. Para as variáveis contínuas foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana e desvio padrão).
- **Bivariada** – A significância estatística das diferenças entre as proporções foi obtida pelos testes qui quadrado de Pearson nas variáveis dicotômicas, e das diferenças entre as médias das variáveis contínuas pelo teste *t* de Student.

O nível de significância utilizado nos testes estatísticos foi de 5%.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos-IPEC. Recebendo o número 892/2011. Através da assinatura de um Termo de Compromisso, os pesquisadores envolvidos se comprometeram a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos nesse estudo (**anexo 2**).

A partir de 2002, o atendimento dos pacientes vem sendo realizado conforme o protocolo do projeto “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com

Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em Leishmanioses - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz”, aprovado no CEP/IPEC com o número 0016.0.009-02. Os pacientes atendidos a partir deste período assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em linguagem acessível e esclarecendo os

objetivos, riscos, benefícios e identificando os responsáveis pela pesquisa, para a realização da rotina clínica e /ou entrada no Programa de Leishmanioses do IPEC (**anexo 3**). A utilização dos dados dos pacientes atendidos anteriormente a este projeto acima mencionado foi autorizada através da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos-IPEC pelo protocolo nº 0136.0.009.000-05.

5. RESULTADOS

No período de estudo, 102 pacientes foram diagnosticados como LM/LCM no IPEC/FIOCRUZ. Destes 39 pacientes (38,2%) foram excluídos do atual estudo (Figura 4).

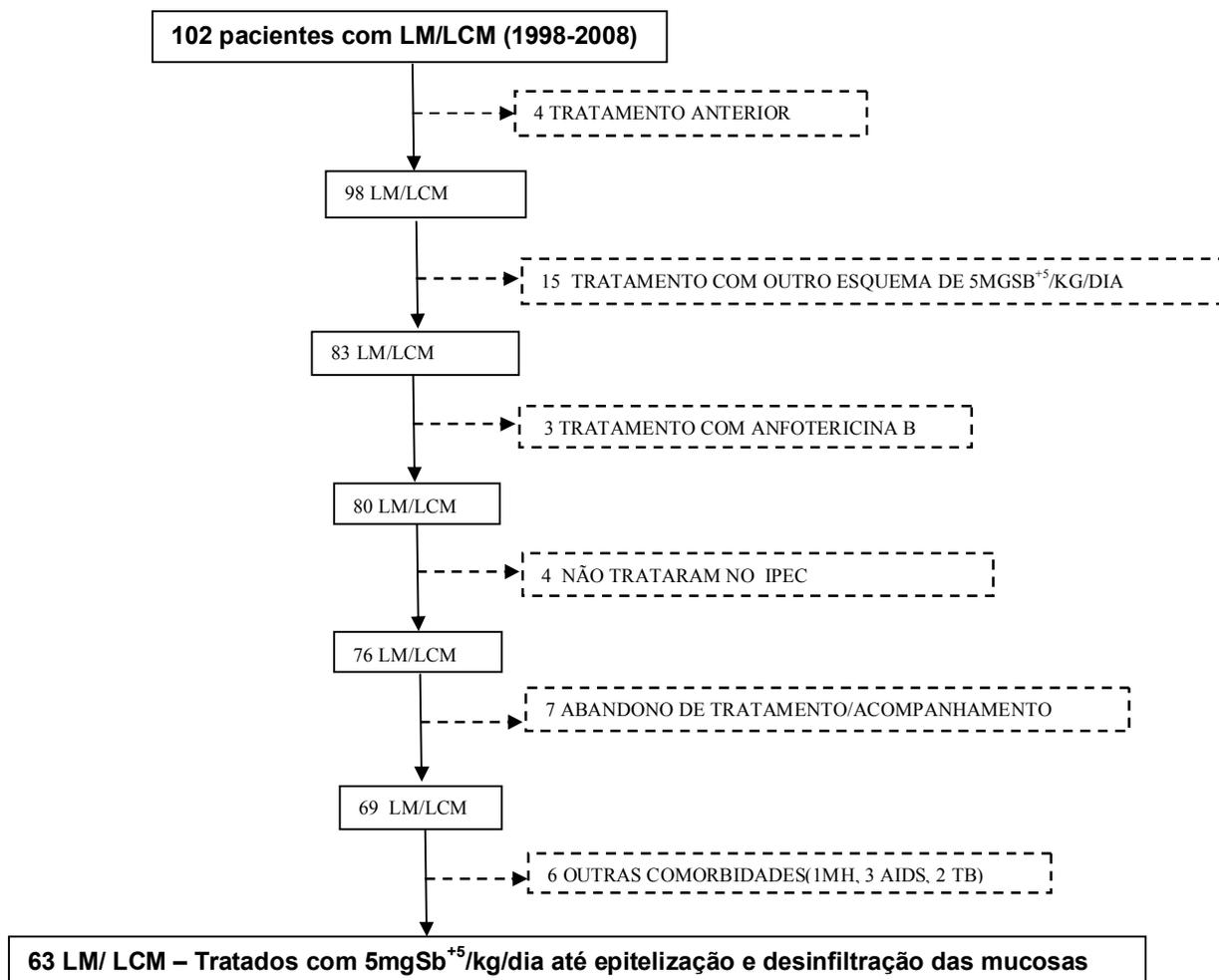


Figura 4- Fluxograma ilustrando o processo de seleção dos pacientes com LM/LCM para o estudo.

Dentre os 63 pacientes incluídos no banco de dados, 44 (69,8%) eram do sexo masculino e 19 (30,2%) do sexo feminino, com a faixa etária de 7 a 92 anos, com média de idade de 52,5 anos (DP-19) e mediana de 54 anos.

Dos 59 pacientes que informaram a região de residência à época provável da infecção, 51 (86,4%) referiram a região Sudeste, três (5,1%) a região Sul, três (5,1%) a

região Norte e dois (3,4%) a região Nordeste. Dos 40 pacientes que provavelmente adquiriram a forma mucosa no município do Rio de Janeiro, 18 (45%) provinham da Zona Oeste deste município, englobando os bairros de Recreio dos Bandeirantes, Campo Grande, Taquara, Bangu, Realengo, Santíssimo e Senador Camará.

Atividades de risco para aquisição de LTA (trabalhador rural, militar e caminhoneiro) foram relatadas como principal ocupação, na época da infecção, por 17 (31,6%) dos 54 pacientes que informaram (Figura 5).

Na época do primeiro atendimento, 27 (42,9%) moravam em área rural e 36 (57,1%) em área urbana. De 54 pacientes, 13 (24,1%) trabalhavam em atividade rural e dois (5,6%) eram militares. A cidade do Rio de Janeiro era a moradia de 33 (52,4%) pacientes.

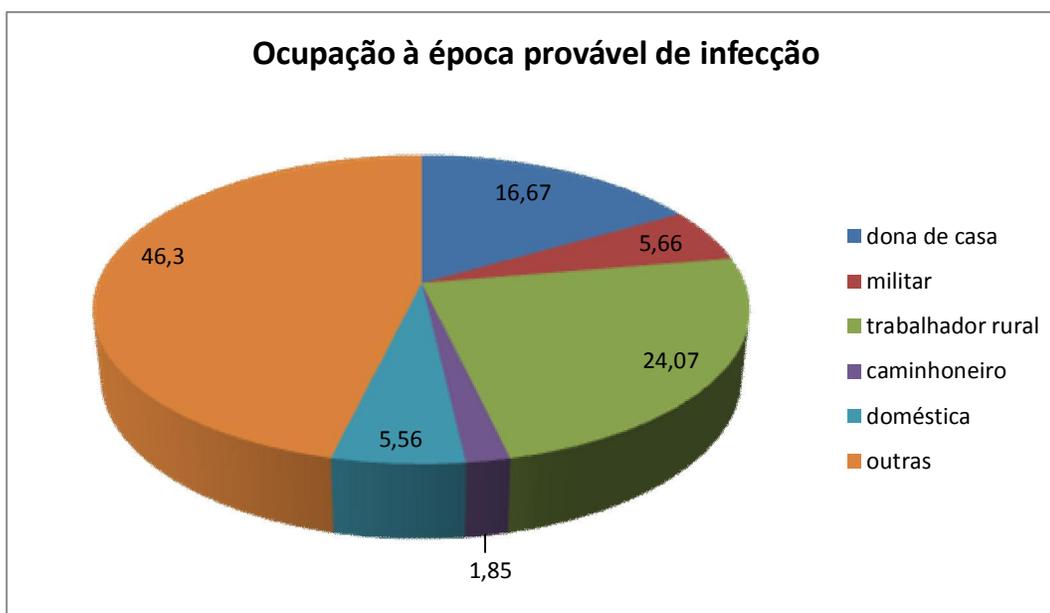


Figura 5 - Distribuição quanto às ocupações dos pacientes à época provável de infecção.

A distribuição por forma clínica de LM/LCM está representada na Figura 6. Cinquenta e quatro (85,7%) pacientes apresentavam lesão nasal, 27 (42,9%) lesão oral, 18 (28,6%) lesão laríngea e 10 (15,9%) com lesão faríngea.

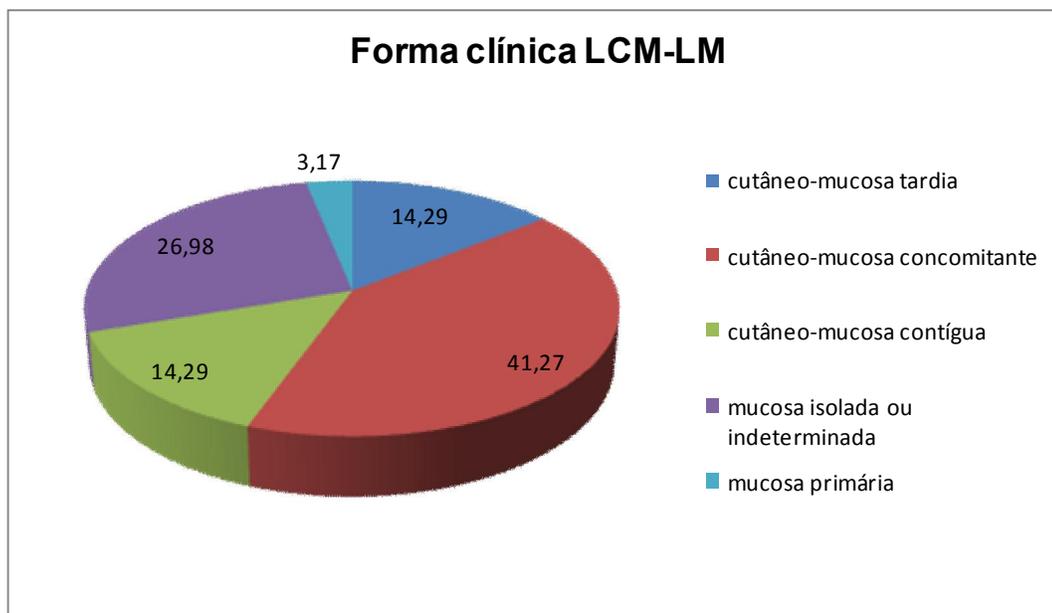


Figura 6 - Distribuição dos pacientes do estudo quanto à forma clínica de Leishmaniose Mucosa ou Cutâneo-Mucosa (LM/LCM).

Dos 63 pacientes incluídos no estudo, 30 (47,6%) receberam antimoniato de meglumina na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia no esquema contínuo e 33 (52,4%) receberam a mesma dose em séries. Na análise bivariada do primeiro tratamento dos pacientes, comparando os esquemas terapêuticos em séries e contínuo, não observamos diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) em relação ao gênero, já que 24 (72,7%) do grupo em série e 20 (66,7%) do grupo de esquema contínuo de tratamento eram homens. Estes pacientes apresentavam até três diferentes comorbidades (média= 0,73; desvio padrão DP=0,87), sendo que 60,6% (n=20) dos pacientes do grupo em série e 11 (36,7%) do grupo contínuo apresentaram ao menos uma comorbidade ($p = 0,058$) (Figura 7). No

entanto, não observamos diferença estatisticamente significativa das mais representativas comorbidades entre os dois grupos (Tabela 1), nem em relação ao número de comorbidades por paciente (grupo em série: média= 0,91 – DP= 0,91; grupo contínuo: média= 0,53 – DP= 0,78; $p= 0,085$).

COMORBIDADES

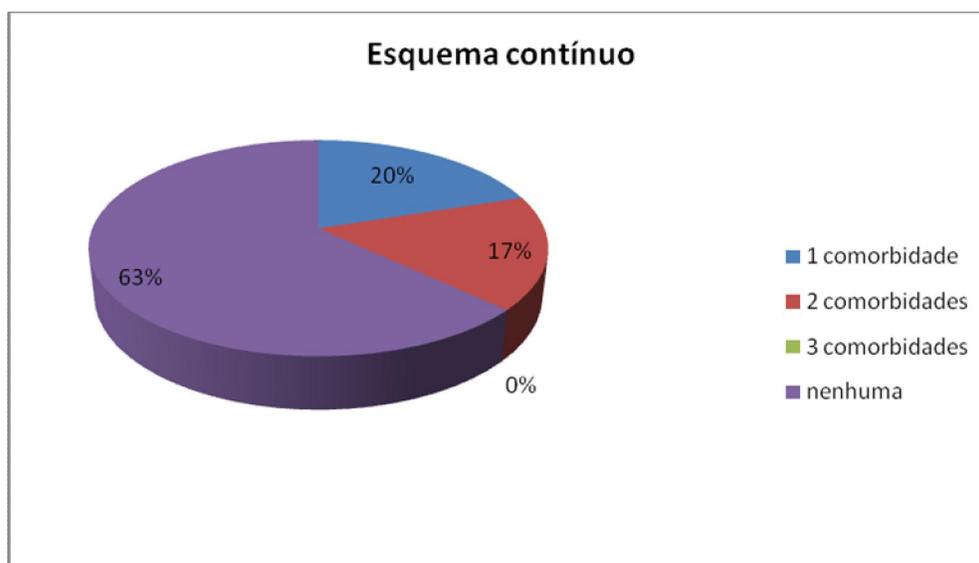


Figura 7 - Número de comorbidades por paciente entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia

Tabela 1.- Principais co-morbidades apresentadas pelos pacientes dos grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia

CO-MORBIDADES	Contínuo		Séries	
	n	%	n	%
Hipertensão Arterial Sistêmica	9	30,0	17	51,5
Diabetes Mellitus	4	13,3	5	15,2
Doença cardíaca	3	10,0	5	15,2
Dislipidemia	-	-	2	6,1
Doença renal	-	-	2	6,1

Observamos uma idade significativamente maior entre os pacientes que foram tratados em séries (Tabela 2). Apesar da duração do tratamento ter sido significativamente ($p=0,02$) maior no grupo em séries (média de 77,2 dias – DP-41,7) que no grupo contínuo (média de 48,0 dias – DP- 25,3), não ocorreu diferença significativa entre o número de doses utilizadas (série em média 42,4 – DP – 22,8 e contínuo em média 41,3 – DP- 17,1). No entanto, não observamos diferença estatisticamente significativa em relação à eficácia nem aos efeitos adversos entre os dois grupos. No total, oito (12,7%) pacientes apresentaram recidiva, cinco (7,9%) falha terapêutica e um (1,6%) interrompeu tratamento por efeitos adversos (Tabelas 3 e 4).

Tabela 2- Comparação de características sócio-demográficas entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia (*= $p<0,05$)

	CONTÍNUO (n=30)	SÉRIES (n= 33)
Sexo masculino	66,7%(20)	72,7%(24)
Sexo feminino	33,3%(11)	27,3%(9)
Média de idade em anos *	41,6	62,4
Infecção na região Sudeste	86,70%(26)	86,20%(25)

Tabela 3- Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de efetividade (número de doses, respostas imediata e tardia ao tratamento)

	Contínuo		Séries	
	n=30	%	n=33	%
Interrupção por efeitos adversos	1	3,3	-	-
Conclusão do tratamento	29	96,7	32	97
Eficácia imediata ao tratamento	27	90	27	81,8
Falha terapêutica	2	6,7	3	9,1
Recidiva	2	6,7	6	18,2

Tabela 4 - Comparação entre os grupos com tratamento contínuo e em séries, no primeiro tratamento com antimoniato de meglumina 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, quanto a dados de segurança (efeitos adversos clínicos, laboratoriais e ECG)

EFEITOS ADVERSOS	Contínuo		Séries	
	n=30	%	n=33	%
Efeitos adversos gerais	7	23,3	9	27,3
Efeitos adversos cardiovasculares	2	6,7	1	3
Efeitos adversos locais	2	6,7	3	9,1
Efeitos adversos laboratoriais	14	46,7	18	54,5
Diminuição da hemoglobina	2	6,7	4	12,1
Plaquetopenia	1	3,3	2	6,1
Aumento de uréia	3	10	5	15,2
Aumento de creatinina	6	20	5	15,2
Hipoglicemia	-	-	2	6,1
Hiperglicemia	3	10	5	15,2
Aumento de TGO/AST	-	-	3	9,1
Aumento de TGP/ALT	-	-	3	9,1
Aumento de fosfatase alcalina	2	6,7	2	6,1
Aumento de amilase	1	3,3	5	15,2
Aumento de lipase	2	9,5	4	19
Efeitos adversos clínicos e laboratoriais	17	56,7	23	69,7
Alterações no ECG	6	20	6	18,2

Apenas dois pacientes não concluíram o tratamento: um, do grupo de tratamento contínuo, por efeitos adversos, e um do grupo em séries, por falha terapêutica. A cicatrização das lesões mucosas ocorreu de 20 a 232 dias (média= 88,4 dias, DP-57) e a recidiva de dois a oito meses após o final do tratamento inicialmente bem sucedido (média= 6,2 meses, DP-2,6). A eficácia do tratamento no primeiro ano de seguimento foi de 83,3% para o grupo contínuo e de 72,7% para o grupo em séries.

Um total de 14 pacientes foi submetido a um segundo tratamento, cinco do tratamento contínuo (duas recidivas, duas falhas terapêuticas e um por efeitos adversos levando a interrupção do tratamento), e nove do tratamento em séries (seis recidivas e três falhas terapêuticas). Destes, dois pacientes (um do esquema contínuo e um do esquema em séries) foram tratados com Anfotericina B. Os demais foram tratados com AM na dose de 5mgSb⁺⁵/kg/dia (Tabela 5). Todos os pacientes que necessitaram de retratamento eram da região Sudeste.

Tabela 5 – Comparação entre primeiro e segundo esquemas terapêuticos dos pacientes que necessitaram de um segundo tratamento (n)=número de pacientes

PRIMEIRO TRATAMENTO (n)	SEGUNDO TRATAMENTO (n)
5mgSb⁺⁵/kg/dia em séries (9)	5mgSb ⁺⁵ /kg/dia em séries (8)
	500mg Anfotericina B com terceiro tratamento por recidiva com 1500mg de Anfotericina B com cura ao fim do tratamento (1)
5mgSb⁺⁵/kg/dia contínuos (5)	5mgSb ⁺⁵ /kg/dia em séries (2)
	5mgSb ⁺⁵ /kg/dia contínuos (2)
	3000 mg Anfotericina B com cura ao fim do tratamento(1)

Quatro pacientes necessitaram um terceiro tratamento; dois com anfotericina B (um que apresentou falha terapêutica após dois tratamentos em séries e um que apresentou recidiva após um primeiro tratamento em série e um segundo tratamento incompleto com anfotericina B) e outros dois com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia (sendo um paciente de cada esquema terapêutico). Todos os quatro pacientes ficaram curados após o terceiro tratamento.

No total, dos 63 pacientes, apenas três (4,8%) pacientes necessitaram utilizar um medicamento de segunda escolha, Anfotericina B, para obterem a cura. Portanto, o tratamento com AM na dose 5mg Sb⁵⁺/kg/dia alcançou 95,2% (60/63) de sucesso terapêutico, mesmo que tendo sido necessário até três tratamentos consecutivos.

As sequelas mucosas pós-tratamento foram frequentes no nariz, e a principal sequela encontrada foi a perfuração do septo nasal (Tabela 4).

Tabela 6 - Frequência das diferentes localizações de sequelas mucosas e o tipo de sequela mucosa decorrentes da LTA

Variáveis	Categorias	n	%
SEQUELA	nasal	12	19
	oral	2	3,2
	faringea	1	1,6
	laringea	1	1,6
TIPO DE SEQUELA	destruição de septo nasal	10	15,9
	sinéquia nasal	2	3,2
	destruição de úvula	1	1,6
	sinéquia oral	1	1,6
	sinéquia faringea	1	1,6
	destruição de epiglote	1	1,6

6. DISCUSSÃO

Comparando os dois esquemas terapêuticos adotados em nosso estudo, 5 mg Sb^{5+} /kg/dia contínuo e em série, fica claro que o critério de seleção para o uso do esquema em série fez com que este grupo fosse mais idoso e com mais comorbidades e, portanto, mais sujeitos a efeitos adversos. Apesar disto, em ambos esquemas terapêuticos a maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve e transitória e consistindo de sintomas gerais (artralgias, mialgias, cefaléia, febre e astenia), alterações laboratoriais, (50,8%), clínicas (38,1%), inclusive eletrocardiográficas. A única paciente que teve seu tratamento interrompido por efeitos adversos foi uma mulher de 48 anos, sem nenhuma co-morbidade prévia e que recebeu o esquema contínuo de tratamento, já que não se enquadrava nos critérios de seleção para o grupo em série, ou seja, de um paciente de maior risco para o desenvolvimento de efeitos adversos. Esta paciente foi retratada com sucesso com Anfotericina B. Estes resultados são diferentes dos observados com o uso de doses superiores a 5 mg Sb^{5+} /kg/dia no tratamento da LM em outros estudos (LAWN *et al* 2006; FOLLADOR *et al* 1999, OLIVEIRA-NETO 2000; NOGUEIRA & SAMPAIO 2001, OLIVEIRA *et al* 2005, SAMPAIO *et al* 1997, LAMBERTUCCI, COULAUD & SILVA 2003, AMATO *et al.*, 1998, SAENZ *et al* 1991; FRANKE *et al*, 1990), nos quais os efeitos adversos foram mais graves, levando a um maior número de interrupções de tratamento.

A amostra de pacientes com LM por nós observada é semelhante à de outros estudos, mostrando predomínio do sexo masculino, tendo aproximadamente dois homens para cada mulher e com faixa etária mais prevalente entre a quinta e sexta décadas de vida (PEIXOTO, 2009; MACHADO-COELHO *et al* 2005; NOGUEIRA & SAMPAIO 2001; OLIVEIRA NETO 2000, MARSDEN *et al*, 1984, BRASIL, 2010; MOREIRA, 2011).

Em relação à região de possível infecção, vimos que na maioria eram da região Sudeste e principalmente do Município do Rio de Janeiro, o que evidencia a importância da morbidade desta doença neste Estado na sua forma mucosa (MATTOS, 1992).

Anteriormente relacionada à atividade profissional, observamos uma distribuição de profissões de risco menor para a ocorrência da infecção, o que vem sendo descrita por outros autores (PASSOS *et al*, 2001), e que deve ser decorrente da modificação da epidemiologia da doença, provavelmente causada pelas alterações ambientais provocadas pelo homem, facilitando a transmissão em áreas urbanas e peri-urbanas, dependente da adaptação de vetores a este novo ambiente, e não relacionadas predominantemente à atividade ocupacional (MARZOCHI *et al.*, 1994).

Com relação às formas clínicas, a maioria dos pacientes apresentava a forma cutâneo-mucosa concomitante, divergindo dos estudos que mostram uma maior ocorrência da forma mucosa tardia (BRASIL, 2010; MOREIRA, 2011) com um longo período de evolução para lesão mucosa, com média de 41,9 meses após a infecção (MACHADO-COELHO *et al* 2005). Esta mudança da forma mais comum de apresentação da LM no LabVigiLeish se deve, em nossa opinião, a realização do exame otorrinolaringológico sistemático em pacientes com LTA, mesmo que sem queixas mucosas, com auxílio de óticas que facilitam o diagnóstico. Acreditamos assim, que sejamos capazes de fazer o diagnóstico precoce de lesões mucosas concomitantes às lesões cutâneas e que estas evoluíram para a cura sem o conhecimento do médico assistente ou, pelo contrário, poderiam continuar ativas e só se tornarem sintomáticas anos mais tarde, sendo diagnosticadas como forma mucosa tardia.

De acordo com vários estudos (NERY-GUIMARÃES, 1955; BARRETO *et al.*, 1981; OLIVEIRA-NETO, 2000; NOGUEIRA & SAMPAIO, 2001; MACHADO-COELHO *et al* 2005, MOREIRA, 1994; MOREIRA 2010) as cavidades nasais

foram o sítio mais comum de acometimento mucoso, seguido em ordem de frequência pelas localizações mucosas da cavidade oral, da laringe e da faringe. Acredita-se que as lesões mucosas iniciem, de preferência, pelas cavidades nasais, comprometendo-as na quase totalidade dos pacientes (MOREIRA, 1994). A frequência menor de sequelas mucosas observadas por nós em relação a outros estudos realizados também no IPEC, mas em outro momento histórico (MOREIRA, 2011; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000), nos faz crer que o avanço nas técnicas diagnósticas, permitindo o diagnóstico e instituição de tratamentos precoces pelo Serviço de Otorrinolaringologia do LabVigiLeish, provocou esta redução.

Durante muitos anos, no IPEC, utilizou-se uma ampola diária de antimoniato de meglumina, sem correlação com o peso corporal (SAMPAIO *et al.* 1981, SCHUBACH *et al.* 1987a, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1996). A partir da revisão de prontuários de 166 pacientes de LC atendidos no IPEC entre 1967 e 1982, observou-se que 76 utilizaram 3,9-28,7 mgSb⁵⁺/kg/dia (mediana=11) (SCHUBACH 1990. Tese) e que 28 pacientes de LC tratados com 5,6 mg Sb⁵⁺/kg/dia mantiveram-se curados após cinco anos (SCHUBACH *et al.* 1987b, SCHUBACH 1990. Tese, SCHUBACH 1997. Tese). A partir desta observação, alguns estudos foram realizados para verificar a eficácia e segurança da dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia no tratamento da LTA (MOREIRA 1994. Tese, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997a, OLIVEIRA-NETO *et al.* 1997b, OLIVEIRA-NETO *et al.* 2000) e com os bons resultados de eficácia e segurança encontrados, esta dose passou a ser utilizada de rotina no IPEC. No entanto, diferente da LC para a qual é preconizado um tratamento de 30 dias, foi necessário se conhecer por tentativa, erro e acerto, o número de doses para o adequado tratamento da forma mucosa. Observou-se, apenas em 1998, que a LM necessitava da continuidade do tratamento até a epitelização e desinfiltração das lesões, pois a lesão mucosa não continuava progredindo para a cura, como a LC, quando o

tratamento era interrompido precocemente. Da mesma forma, foi verificado que séries de 10 dias com e 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões apresentava menos efeitos adversos e menos abandono (AZEREDO-COUTINHO *et al* 2002), sendo particularmente útil no tratamento de idosos e de pacientes com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias). O sucesso da dose baixa e dos esquemas em séries poderia ser explicado pelo fato de que apenas 5-10% do Sb-total é metabolizado, sofrendo bio-redução a Sb^{+3} no organismo durante e após o tratamento, enquanto a maior parte do fármaco é eliminada inalterada na urina. O produto da bio-redução, o Sb^{+3} , é que seria o responsável pelos efeitos tanto tóxicos quanto terapêuticos, sendo que os tempos médios de retorno ao basal das concentrações de Sb após um tratamento com 30 dias com 5 mg Sb^{5+} /kg/dia seriam de 95 dias no sangue e plasma, 260 dias na urina e 230 dias no cabelo. O efeito cumulativo do antimoniato de meglumina, constatado além de três meses após a interrupção do tratamento explica parcialmente o fato que, no tratamento intermitente, o paciente continue evoluindo para cura durante as pausas terapêuticas (ROMERO *et al* 1998; MORTARI 2001, MIEKELEY *et al.* 2002).

Com todos estes indícios, a baixa dose continua sendo preconizada no tratamento da LTA no IPEC. Porém, apesar da experiência acumulada ao longo destes anos, poucos artigos sobre o tratamento da LM foram publicados. Recentemente, dois trabalhos de conclusão de pós-graduação *stricto sensu* mostraram boa eficácia e segurança da dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia no tratamento da LM (MENEZES, 2007 – TESE; MOREIRA 2011 – TESE). Porém, estes dois estudos foram realizados com pacientes acompanhados entre 1988 e 2004. Vale lembrar que no período anterior a 1998 o tempo de utilização do tratamento era estabelecido caso a caso, de forma empírica, e não por critérios bem estabelecidos como nos tempos atuais (até epitelização e desinfiltração das lesões). Por isso, desenvolvemos o presente estudo, utilizando apenas os pacientes que

utilizaram esta dose de antimoniato de meglumina na forma como hoje é recomendada no IPEC no período de dez anos entre 1998 e 2008, para descrever sua eficácia e segurança.

O uso de altas doses para tratamento da forma mucosa de LTA, parece ser o responsável pelos efeitos adversos mais graves, e não o número de doses utilizadas (MOREIRA, 1994). Por isso, mesmo que os nossos pacientes tenham sido tratados por um tempo maior, com um número maior de doses, os efeitos adversos não foram tão frequentes. No final, mesmo considerando o número máximo permitido de 120 doses de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia no esquema terapêutico que utilizamos a dose total será equivalente a um tratamento com 20 mg Sb^{5+} /kg/dia por 30 dias, só que aplicados de forma gradual sem causar tantos efeitos adversos. Comparando em nosso estudo os esquemas contínuo e em série, verificamos que o tempo de tratamento foi significativamente maior no grupo em séries, sendo obviamente explicado pelas pausas entre os períodos com medicação, mas o número de doses e, portanto, a dose final acumulada, não diferiu significativamente. Considerando o número médio encontrado por nós de 40 doses para o tratamento com 5 mg Sb^{5+} /kg/dia, obteríamos uma dose final média de 200 mg Sb^{5+} /kg, bem inferior ao tratamento com 20 mg Sb^{5+} /kg/dia por 30 dias, com o qual obteríamos 600 mg Sb^{5+} /kg. Logo, a cura foi obtida com uma dose acumulada três vezes menor que a preconizada e com um número menor de efeitos adversos.

A eficácia em nosso estudo, em ambos os grupos terapêuticos, foi superior ao de outros estudos utilizando altas doses (NOGUEIRA & SAMPAIO 2001; SAMPAIO *et al* 1997; FRANKE *et al*, 1990). Utilizando a dose de 5mg Sb^{5+} /kg/dia IM por 30 dias (OLIVEIRA-NETO 2000) obteve 91,4% de cura, semelhante ao nosso, e, nos pacientes que não foram curados, o tratamento com altas doses foi realizado com sucesso, sugerindo que uma terapia inicial com baixa dose, aparentemente, não prejudicaria a

responsividade destes pacientes ao uso de doses maiores (OLIVEIRA-NETO, 2000). Em relação ao retratamento da LTA, (NOGUEIRA E SAMPAIO 2001) observaram não haver diferença estatística entre o índice de cura no tratamento inicial e no retratamento. Entretanto, o grupo retratado por tratamento inicial incompleto apresentava índice de cura (53,3%) inferior ao do grupo que completou o tratamento inicial (80%). Com isso, a hipótese que relaciona terapêutica prévia com antimonial pentavalente e resistência a um novo ciclo de tratamento não foi confirmada estatisticamente neste estudo. Da mesma forma, 11 pacientes em nosso estudo foram retratados com a mesma baixa dose e alcançaram cura clínica da LM, sugerindo não ter ocorrido indução a resistência nestes pacientes. E, ainda, naqueles pacientes em que não foi possível obter cura apenas com o uso de Antimoniato de Meglumina, a Anfotericina B foi utilizada com sucesso, sugerindo que o tratamento com baixas doses não influenciou desfavoravelmente no desfecho clínico a este medicamento.

A recidiva no grupo tratado em série foi superior aos 7,5% relatado no Manual de Vigilância de LTA (BRASIL, 2010). É descrito que uma atividade exacerbada de CD8+ em conjunto com uma resposta regulatória pobre pode favorecer às recidivas mucosas (TUON *et al*, 2008). Talvez este grupo tenha evoluído para um número maior de recidivas pelas suas características de maior idade e de mais co-morbidades. Mas é importante ressaltar que apenas um deles foi retratado com Anfotericina B e todos os demais tiveram sucesso no retratamento com Antimoniato de Meglumina.

Acredita-se que as diferenças encontradas em relação à eficácia em diversos estudos possam estar relacionadas a diferenças na virulência e na resposta aos agentes quimioterápicos entre as várias espécies de *Leishmania* ou a cepas variantes (OLIVEIRA-NETO 2000), encontradas em diferentes regiões geográficas. Os piores resultados de eficácia são esperados nas regiões Norte e Nordeste. Em nossa casuística, nenhum

paciente destas regiões precisou de um retratamento para obter a cura. Outros fatores podem estar envolvidos no resultado desfavorável encontrado nestas regiões geográficas, como a falta de um otorrinolaringologista na equipe que permita avaliar tanto cura como recidiva com maior grau de certeza. É comum a manutenção de crostas nasais após o tratamento de lesões mucosas. Estas são normalmente eliminadas por lavagem com solução salina hipertônica, permitindo visualizar a mucosa sem lesões durante o exame por especialista. Entretanto sem o acompanhamento adequado pode ser confundido e erradamente diagnosticado como recidiva.

Portanto, 95,2% (60/63) de sucesso terapêutico do tratamento com AM 5mg Sb5+/kg/dia é considerado alto, mesmo que tendo sido necessário até três tratamentos consecutivos. Devido à reduzida frequência efeitos adversos relacionados e o menor custo, sugerimos que esta dose seja utilizada no tratamento da LM, em pacientes da mesma área geográfica ou com contra-indicação ao uso de AM 20mg Sb5+/kg/dia. Pacientes idosos e com co-morbidades, com maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos, deveriam receber o esquema de tratamento em séries. Novos estudos devem ser realizados para verificar esta eficácia e segurança em outras regiões geográficas do Brasil e para esclarecer se as diferenças encontradas nos diversos estudos podem estar relacionadas a diferenças na virulência e na resposta aos agentes quimioterápicos entre as várias espécies de *Leishmania* ou a cepas variantes.

7. CONCLUSÕES

1.- No período de dez anos em que avaliamos os pacientes do IPEC observamos que continua havendo predomínio de homens maiores de 50 anos acometidos pela forma mucosa da LTA, sem relação com profissões consideradas de risco.

2.- O diagnóstico com novas **técnicas endoscópicas em otorrinolaringologia permitiu um diagnóstico e instituição de tratamento da LM mais precoces**, tornando a forma cutâneo-mucosa concomitante mais frequente e reduzindo o número de sequelas.

3.- A utilização da dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia no tratamento da LM se mostrou eficaz e segura, sem diferenças significativas em relação aos grupos de tratamento contínuo e em série, apesar do grupo tratado em série ser mais idoso e com mais co-morbidades.

4.- Não houve indício de resistência ao antimoniato de meglumina nem de indução a falha terapêutica no retratamento dos pacientes com Anfotericina B.

8. REFERÊNCIAS

- Al JASER M, el-YAZIGI A, CROFT SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharmaceutical Research* 1995,12: 113-116.
- AMATO V, AMATO J, NICODEMO A, UIP D, AMATO-NETO V, DUARTE M. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. *Ann Dermatol Venereol* 125: 492-495. Al Jaser M, el-Yazigi A, Croft SL 1995. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharmaceutical Research* 1998,12: 113-116.
- ANTEZANA G, ZEBALLOS R, MENDOZA C, LYEURE P, VALDA L, CARDENAS F, NORIEGA I, UGARTE H, DEDET JP. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992, 86: 31-33.
- AZEREDO-COUTINHO RB, MENDONÇA SCF. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, , Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1997, 92:11-14.
- BEERS MH. Medicamentos para idosos. In PR Katz, *Geriatría Prática*, Revinter, Rio de Janeiro, 1997, p. 34-52.
- BERMAN JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Reviews Infectious Diseases* 1988,10: 560-586.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária 1997. Relatório da Oficina de Trabalho de Leishmanioses, Brasília.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2000. *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*, Brasília, 62 pp.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde 2010. *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana*, Brasília, 62 pp.
- BRUMMITT CF, PORTER JA, HERWALDT BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996, 22: 878-879.
- CENEPI 2008. *Informe Epidemiológico do SUS*. <http://www.saude.gov.br/sinanweb>, 2008

- CHULAY JD, SPENCER HC, MUGAMBI M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 1985, 34: 702-709.
- CLAROS P, WIENBERG P, GONZALEZ MA, CLAROS A, CLAVERIA MA, LOPEZ P. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1996, 47: 67-70.
- CONVIT J, PINARDI ME, RONDON AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972, 66: 603-610.
- CORREIA D, MACEDO VO, CARVALHO EM, BARRAL A, MAGALHAES AV, DE ABREU MV, ORGE ML, MARSDEN P. [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996, 29: 447-453.
- COUTINHO SG, PIRMEZ C, MENDONCA SCF, CONCEIÇÃO-SILVA F, DOREA RCC. Pathogenesis and immunopathology of leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 1987, 82: 214-228.
- CRAMER J, MATTSON R, PREVEY M, SCHEYER R, OUELLETTE V. How often is medication taken as prescribed? *JAMA* 1989, 261: 3273-3277.
- CROFTS MA. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg* 1976,79: 111-113.
- General classification of new world *Leishmania* using numeral zymotaxonomy. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 50: 296-311.
- DESJEUX P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001, 95: 239-243.
- D'UTRA E SILVA O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1915, 7: 213-248.
- FALQUETO A, SESSA PA Leishmaniose Tegumentar Americana. In R Focaccia, *Veronesi Tratado de Infectologia*, Atheneu, São Paulo, 1997,p. 1221-1233.
- FOLLADOR I, ARAUJO C, CARDOSO MA, TAVARES-NETO J, BARRAL A, MIRANDA JC, BITTENCOURT A, CARVALHO EM, 1999. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32(5):497-503.

- FRANKE ED, WIGNALL FS, CRUZ ME, ROSALES E, TOVAR AA, LUCAS CM, LLANOS-CUENTAS A, BERMAN JD. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals Internal Medicine*. 1990,113: 934-940.
- GIATTI L, BARRETO SM. [Health, work, and aging in Brazil]. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003,19: 759-771.
- GOODWIN LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 1995, 89: 339-341.
- GROGL M, THOMASON TN, FRANKE ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* 1992, 47: 117-126.
- GUPTA P. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J*. 1990,66: 1089.
- HALIM MA, ALFURAYH O, KALIN ME, DAMMAS S, AL-EISA A, DAMANHOURI G. Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in a renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clinical Infectious Diseases*. 1993, 16: 397-399.
- HARMS G, CHEHADE AK, DOUBA M, ROEPKE M, MOUAKEH A, ROSENKAIMER F, BIENZLE U. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1991, 85: 214-216.
- HEPBURN NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000, 25: 363-370.
- HERWALDT BL, BERMAN JD. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1992, 46: 296-306.
- JONES TC, JOHNSON WD, JR., BARRETTO AC, LAGO E, BADARO R, CERF B, REED SG, NETTO EM, TADA MS, FRANCA TF, WIESE K, GOLIGHTLY L, FIKRIG E, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Journal of Infectious Diseases*. 1987, 156: 73-83.
- LAINSON R. The American leishmaniases: some observations on their ecology and epidemiology. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 1983, 77: 569-596.

- LAMBERTUCCI JR, COULAUD R & SILVA LCS. Leishmaniose mucosa. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003, 36(2):307-308.
- LAWN, SD, ARMSTRONG M, CHILTON, D, WHITTY CJM,. Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 100, 264-269.
- LLANOS-CUENTAS EA, ARANA M, CUBA CAC, ROSA AC, MARSDEN PD. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1985, 18: 271-272.
- LYONS LW, JOHNSTON CB, COVINSKY KE, RESNICK NM . Geriatric Medicine. In MA Papadakis, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, McGraw-Hill, New York. 2001, p. 44-61.
- MACHADO-COLEHO, GLL, CAIAFFA, WT, GENARO, O, MAGALHÃES, PA, MAYRINK, W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005, 99, 55-61.
- MARSDEN PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1985, 18: 187-198.
- MARSDEN PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986,80: 859-876.
- MARSDEN PD, JONES TC . Clinical manifestations, diagnosis and treatment of leishmaniasis. In RS Bray, *Leishmaniasis*, Elsevier, London. 1985, p. 183-198.
- MARSDEN PD, NETTO EM, BADARO R, CUBA CA, COSTA JL, BARRETO AC. Apparent cure of a difficult treatment problem in a patient with mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1986, 35: 449.
- MARSDEN, P.D., TADA, M.S., BARRETO, A.C. & CUBA, C.C. – Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans. Rev Soc. Trop. Med. Hug*. 1984, 78:561-562 (a).
- MARZOCHI MAC, MARZOCHI KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública*. 1994, 10: 359-375.

- MARZOCHI MCA. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. *Jornal Brasileiro de Medicina*. 1992,63: 82-104.
- MATOS DS, AZEREDO-COUTINHO RB, SCHUBACH A, CONCEIÇÃO-SILVA F, BAPTISTA C, MOREIRA JS, MENDONÇA SC. Differential interferon- gamma production characterizes the cytokine responses to Leishmania and Mycobacterium leprae antigens in concomitant mucocutaneous leishmaniasis and lepromatous leprosy. *Clinical Infectious Diseases*. 2005, 40: e5-12.
- MCBRIDE MO, LINNEY M, DAVIDSON RN, WEBER JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis*. 1995, 21: 710.
- MIEKELEY N, MORTARI S. R.,SCHUBACH A. O. 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.
- MOREIRA JS. Tese. Estudo da Laringite Leishmaniótica. *Departamento de Cirurgia*. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 1994, p. 118.
- MOREIRA JS. Tese.Tratamento das lesões mucosas das vias aéreas e digestivas superiores de pacientes com leishmaniose tegumentar americana com doses baixas de antimoniato de meglumina (5mg sb⁵⁺/kg/dia). 2011.
- MORTARI SR. Determinação da concentração total de antimônio e de suas espécies químicas em amostras clínicas de pacientes com leishmanioses. *Departamento de Química*. Pontifícia Universidade Católica (PUC), Rio de Janeiro. 2001p. 142.
- NERY-GUIMARÃES, F. - Estudo de um foco de leishmaniose muco-cutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 1955, 53: 1-11.
- NOGUEIRA LSC & RNR SAMPAIO. Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *An bras Dermatol, Rio de Janeiro*, 2001, 76(1):51-62, jan./fev..
- OLIVEIRA FS, PIRMEZ C, PIRES MQ, BRAZIL RP, PACHECO RS. PCR-based diagnosis for detection of Leishmania in skin and blood of rodents from an endemic area of cutaneous and visceral leishmaniasis in Brazil. *Vet Parasitol*. 2005,129: 219-227.
- OLIVEIRA-NETO MP, MATTOS M, PIRMEZ C, FERNANDES O, GONCALVES-COSTA SC, SOUZA CF, GRIMALDI G, JR.. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000, 42: 321-325.

- OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, ARAUJO ML, PIRMEZ C. High and low doses of antimony (Sb^v) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1996, 91: 207-209.
- OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, MATTOS M, GONÇALVES DA COSTA SC, PIRMEZ C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *International Journal Dermatology*. 1997a, 36: 463-468.
- OLIVEIRA-NETO MP, SCHUBACH A, MATTOS M, GONCALVES-COSTA SC, PIRMEZ C. A low dose antimony treatment In 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *American Journal Tropical Medicine Hygiene*. 1997b, 57: 651-655.
- PEARSON RD, SOUSA AQ. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1996, 22: 1-13.
- PEREIRA SB, FONSECA HHR. Leishmaniose Tegumentar Americana: Epidemiologia e controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1994, 27: 45-50.
- PESSÔA SB, BARRETTO MP. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação, Rio de Janeiro. 1948, 527 pp.
- PUPO JA. Estudo clínico de leishmaniose tegumentar americana (*Leishmania braziliensis* - Vianna 1911). *Revista do Hospital das Clínicas*. 1946,1: 113-164.
- RODRIGUEZ LV, DEDET JP, PAREDES V, MENDOZA C, CARDENAS F. A randomized trial of amphotericin B alone or in combination with itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1995, 90: 525-528.
- ROMERO GAS, HUEB M, D'OLIVEIRA JR A, SCHUBACH A. Simpósio sobre Tratamento das Leishmanioses. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001a, 34: 58-68.
- ROMERO GAS, SCHUBACH A, OLIVEIRA-NETO MP, HUEB M, DIETZE R . Relatório Final do Simpósio: Tratamento das leishmanioses: Existem evidências para recomendar esquemas de tratamento universais na leishmaniose tegumentar? In V Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses, Uberaba. 2001b
- ROMERO GAS, LESSA HA, ORGE MGO, MACÊDO VO, MARSDEN PD. Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1998, 31:511-516

- ROZENFELD S. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. *Cadernos de Saúde Pública*. 20003, 19: 717-724.
- ROZENFELD S, PEPE VLE . *Guia Terapêutico Ambulatorial*. Artes Médicas, Porto Alegre. 1992/93, 404 pp.
- SAENZ RE, DE RODRIGUEZ CG, JOHNSON CM, BERMAN JD. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*. 1991, 44: 394-398.
- SAMPAIO SA, CASTRO RM, DILLON NL, MARTINS JE. Treatment of mucocutaneous (American) leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. *Int J Dermatol*. 1971, 10: 179-181.
- SAMPAIO RNR, MARSDEN PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B liposomal. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1997,30:125-128.
- SAMPAIO, S.A.P., CASTRO, R.M. & RIVITTI, E.A., - *Dermatologia Básica*, 2º ed. São Paulo, Artes Médicas, 1981.
- SCHUBACH A. Tese. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados. *Medicina Tropical*. Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1990,p. 141.
- SCHUBACH A, MIEKELEY N, MORTARI SR, MOREIRA JS, CONCEIÇÃO-SILVA F, SALGUEIRO MM, CAMPOS FV, MARZOCHI KBF, MARZOCHI MCA. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002, 35: 102-103.
- SCHUBACH AO, MARZOCHI KBF, MOREIRA JS, SCHUBACH TMP, ARAÚJO ML, FRANCESCONI-DO-VALE AC, PASSOS SRL, MARZOCHI MCA. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005, 38: 213-217.
- SHARQUIE KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol*. 1995, 22: 732-737.
- Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*. 1994, 50: 107-111.
- SOTO-MANCIPE J, GROGL M, BERMAN JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis*. 1993, 16: 417-425.

- TALLAB TM, BAHAMDAM KA, MIRDDAD S, JOHARGI H, MOURAD MM, IBRAHIM K, EL SHERBINI AH, KARKASHAN E, KHARE AK, JAMAL A. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol*. 1996, 35: 594-597.
- TORRE-CISNEROS J, PRADA JL, VILLANUEVA JL, VERVERDE F, SANCHEZ-GUIJO P. Successful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clinical Infectious Diseases*. 1994, 178: 1024-1025.
- TUON F.F, AMATO V, *et al* . *Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis*, 2008,128: 442,446
- VEIGA JP, WOLFF ER, SAMPAIO RN, MARSDEN PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* . 1983, 2: 569.
- WALTON BC, CHINEL LV, EGUIA Y EGUIA O. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*. 1973, 22: 696-698.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Leishmaniasis. World Health Organization. 1984
- WORLD HEALTH ORGANIZATION . Control of Leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee. World Health Organization, Geneva, 1990, p. 1-158.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION . Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O. 2001

ANEXO 1**Ficha de coleta**

PROTOCOLO DE ESTUDO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA
(LTA) – FORMA MUCOSA E CUTÂNEO - MUCOSA

1) IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____
 Reg: _____ Data: ____/____/____
 Filiação: _____
 e _____
 Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: _____ Cor: _____
 Profissão atual: _____
 Profissões anteriores: _____

 Estado civil: _____
 Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____
 Residência atual: _____

 Município: _____ Estado: _____ País: _____
 Outras residências ou incursões em áreas endêmicas: _____

2) DADOS EPIDEMIOLÓGICOS:

2.1) Casos semelhantes no domicílio ou peri – domicílio na época do adoecimento:

() Sim () Não

Idade, sexo, parentesco e período: _____

2.2) Animais doentes no domicílio ou peri – domicílio na época do adoecimento:

() Sim () Não

Espécie, localização das lesões e período: _____

3) DADOS CLÍNICOS:

3.1) Data e descrição do início e evolução da (s) lesão (ões) mucosa (s) até a data atual:

3.2) Data e descrição do início e evolução da (s) lesão (ões) cutânea (s) até a data atual:

3.3) Primeira apresentação da LTA: () Sim () Não

Em caso de apresentação anterior, especificar o (s) outro (s) período (s) da doença e a localização das lesões: _____

3.4) Forma Mucosa ativa:

3.4.1) Classificação clínica:

A) Cutâneo – mucosa:

- () Tardia – presença de cicatriz cutânea
- () Concomitante – presença de lesão ativa a distância
- () Contígua – presença de lesão ativa peri - orifical

B) () Mucosa isolada

C) () Mucosa primaria

3.4.2) Exame clínico otorrinolaringológico e/ou endoscópico das mucosas:

A) Exame das cavidades nasais:

A1) Localização e aspecto das lesões das cavidades nasais:

- () Face septal direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
- () Face septal esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
- () Parede lateral direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
- () Parede lateral esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
- () Concha inferior direita ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8
- () Concha inferior esquerda ()1 ()2 ()3 ()4 ()5 ()6 ()7 ()8

- Concha média direita 1 2 3 4 5 6 7 8
 Concha média esquerda 1 2 3 4 5 6 7 8
 Concha superior direita 1 2 3 4 5 6 7 8
 Concha superior esquerda 1 2 3 4 5 6 7 8
 Coanas 1 2 3 4 5 6 7 8
 Cavum (epifaringe) 1 2 3 4 5 6 7 8

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosa
 (2) Hipertrófica
 (3) Infiltrativa:
 (A) Leve – mucosa seca
 (B) Moderada – mucosa seca e rugosa
 (C) Intensa – mucosa seca, rugosa e com granulação discreta
 (4) Poliposa
 (5) Ulcerovegetante
 (6) Ulcerodestrutiva
 (7) Ulcerosa
 (8) Vegetante

A2) Estagiamento clínico:

- Fase 1: infiltração
 Fase 2: infiltração e granulação
 Fase 3: infiltração, granulação e ulceração
 Fase 4: infiltração, granulação, ulceração e destruição

A3) Número de estruturas lesadas:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

A4) Sequelas:

Estruturas destruídas das cavidades nasais:

Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

B) Exame da laringe:

- Laringoscopia indireta realizada com _____

e/ou _____
 no (a) _____
 em ____/____/____

- Laringoscopia direta, acompanhada de biópsia, realizada com _____

no (a) _____

em ____/____/____

B1) Localização e aspecto das lesões da laringe:

- Epiglote 1 2 3 4 5 6 7 8
 Pregas vestibulares 1 2 3 4 5 6 7 8
 Ligamentos ariepiglóticos 1 2 3 4 5 6 7 8

- Pregas vocais 1 2 3 4 5 6 7 8
 Ligamento glossoepiglótico 1 2 3 4 5 6 7 8
 Ligamentos faringoepiglóticos 1 2 3 4 5 6 7 8
 Seios piriformes 1 2 3 4 5 6 7 8
 Infraglote 1 2 3 4 5 6 7 8
 Traquéia 1 2 3 4 5 6 7 8
 Hipofaringe (laringo-faringe) 1 2 3 4 5 6 7 8

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosa
 (2) Hipertrófica
 (3) Infiltrativa:
 (A) Leve – mucosa seca
 (B) Moderada – mucosa seca e rugosa
 (C) Intensa – mucosa seca, rugosa e com granulação discreta
 (4) Poliposa
 (5) Ulcerovegetante
 (6) Ulcerodestrutiva
 (7) Ulcerosa
 (8) Vegetante

B2) Estagiamento clínico:

- Fase 1: infiltração
 Fase 2: infiltração e granulação
 Fase 3: infiltração, granulação e ulceração
 Fase 4: infiltração, granulação, ulceração e destruição

B3) Número de estruturas lesadas:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

B4) Sequelas:

Estruturas destruídas da laringe:

Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

C) Exame da Orofaringe:

C1) Localização e aspecto das lesões da orofaringe:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Lábio superior | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Lábio inferior | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Bochecha direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Bochecha esquerda | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Gengiva superior | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
|
 | |
| <input type="checkbox"/> Gengiva inferior | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Palato mole | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Palato duro | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Pilares direitos | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Pilares esquerdos | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Tonsila direita | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Tonsila esquerda | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Língua | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Assoalho da boca | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Mesofaringe (orofaringe) | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |
| <input type="checkbox"/> Úvula | <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 |

Aspecto das lesões:

- (1) Atrófica – crostosa
 (2) Hipertrófica
 (3) Infiltrativa:
 (A) Leve – mucosa seca
 (B) Moderada – mucosa seca e rugosa
 (C) Intensa – mucosa seca, rugosa e com granulação discreta
 (4) Poliposa
 (5) Ulcerovegetante
 (6) Ulcerodestrutiva
 (7) Ulcerosa
 (8) Vegetante

C2) Estadiamento clínico:

- Fase 1: infiltração
 Fase 2: infiltração e granulação
 Fase 3: infiltração, granulação e ulceração
 Fase 4: infiltração, granulação, ulceração e destruição

C3) Número de estruturas lesadas:

- Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

C4) Sequelas:

Estruturas destruídas da orofaringe:

Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

3.5) Forma Linfática:

3.5.1) Localização:

Vasos linfáticos

Nódulos linfáticos

Sistêmica e/ou generalizada

Regiões: _____

3.5.2) Aspecto da (s) lesão (ões) linfáticas:

Nodular Ulcerada Linfangite

3.5.3) Número de lesões linfáticas:

Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

3.5.4) Número de cicatrizes:

Única Múltipla (2 lesões) Múltiplas (3 ou mais lesões)

3.5.5) Sequelas:

Estruturas destruídas:

A) Total: Sim Não

Localização e descrição: _____

B) Parcial: Sim Não

Localização e descrição: _____

3.6) Forma Cutâneo – Mucosa:

Concomitante Contígua Mucosa tardia

4) EXAMES LABORATORIAIS (PRÉ – TRATAMENTO):

4.1) Reações intradérmicas:

- 4.1.1) IDRM: _____ mm () Positivo () Negativo
 () Fraco reator () Médio reator () Forte reator
- 4.1.2) PPD: _____ mm () Positivo () Negativo
 () Fraco reator () Médio reator () Forte reator

4.2) Sorologias:

4.2.1) Leishmaniose:

- IFI: () Positivo () Negativo Título: _____
 ELISA: () Positivo () Negativo

4.2.2) Lues: () Positivo () Negativo

4.2.3) Toxoplasmose: () Positivo () Negativo

4.2.4) Fungo:

- Paracoco: () Positivo () Negativo
 Candida: () Positivo () Negativo
 Aspergilose: () Positivo () Negativo
 Histoplasmore: () Positivo () Negativo
 Esporotricose: () Positivo () Negativo

4.3) Exames de imagem:

4.3.1) RX tórax: () Normal () Alterado

Alterações: _____

4.3.2) RX seios paranasais: () Normal () Alterado

Alterações: _____

4.4) Exames para demonstração da *Leishmania*:

4.4.1) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado de cavidades nasais:

- () Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada de cavidades nasais: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizada
 - PCR : () Positivo () Negativo () Não realizada
 - Peroxidase () Positivo () Negativo () Não realizada

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: Presente Ausente Não realizada
 - Wade – micobactéria: Presente Ausente Não realizada

Microscopia:

- Processo inflamatório crônico granulomatoso
 Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico
 Processo inflamatório crônico misto
 Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado de cavidades nasais:

- C1) Fragmento: Positiva Negativa Contaminada Não realizada
 C2) Material aspirado: Positiva Negativa Contaminada Não realizada

- D) Identificação da *Leishmania*: PCR Isoenzima Não realizada
 Espécie: _____

4.4.2) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado da laringe:

- Lesão ativa Cicatriz

Localização da lesão biopsiada da laringe: _____

- A) Imprint – amastigota: Presente Ausente Não realizado

B) Histopatologia:**B.1) Específico para LTA:**

- HE – amastigota: Presente Ausente Não realizada
 - PCR : Positivo Negativo Não realizada
 - Peroxidase: Positivo Negativo Não realizada

B.2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: Presente Ausente Não realizada
 - Wade – micobactéria: Presente Ausente Não realizada

Microscopia:

- Processo inflamatório crônico granulomatoso
 Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico
 Processo inflamatório crônico misto
 Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado da laringe:

- C.1) Fragmento: Positiva Negativa Contaminada Não realizada

C.2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada
Espécie: _____

4.4.3) Fragmento de biópsia do tecido mucoso lesado de orofaringe:

() Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada de orofaringe: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

- PCR: () Positivo () Negativo () Não realizado

- Peroxidase: () Positivo () Negativo () Não realizado

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: () Presente () Ausente () Não realizado

- Wade – micobactéria: () Presente () Ausente () Não realizado

Microscopia:

() Processo inflamatório crônico granulomatoso

() Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico

() Processo inflamatório crônico misto

() Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido lesado de orofaringe:

C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

C2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada
Espécie: _____

4.4.4) Fragmento de biópsia do tecido cutâneo lesado:

() Lesão ativa () Cicatriz

Localização da lesão biopsiada: _____

A) Imprint – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

B) Histopatologia:

B.1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: () Presente () Ausente () Não realizado

- PCR : Positivo Negativo Não realizado
 - Peroxidase: Positivo Negativo Não realizado

B.2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: Presente Ausente Não realizado
 - Wade – micobactéria: Presente Ausente Não realizado

Microscopia:

- Processo inflamatório crônico granulomatoso
 Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico
 Processo inflamatório crônico misto
 Outros – especificar: _____

C) Cultura:

C1) Fragmento: Positiva Negativa Contaminada Não realizada

C2) Material aspirado da borda da lesão:

- Positiva Negativa Contaminada Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: PCR Isoenzima Não realizada
 Espécie: _____

4.4.5) Fragmento de biópsia do tecido linfático lesado:

- Lesão ativa Cicatriz

Localização do nódulo linfático biopsiado: _____

A) Imprint – amastigota: Presente Ausente Não realizado

B) Histopatologia:

B1) Específico para LTA:

- HE – amastigota: Presente Ausente Não realizada
 - PCR : Positivo Negativo Não realizada
 - Peroxidase: Positivo Negativo Não realizada

B2) Inespecíficos:

- Grocott – fungo: Presente Ausente Não realizada
 - Wade – micobactéria Presente Ausente Não realizada

Microscopia:

- Processo inflamatório crônico granulomatoso
 Processo inflamatório crônico (mononuclear) inespecífico
 Processo inflamatório crônico misto
 Outros – especificar: _____

C) Cultura do tecido linfático lesado:

- C1) Fragmento: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada
- C2) Material aspirado: () Positiva () Negativa () Contaminada () Não realizada

D) Identificação da *Leishmania*: () PCR () Isoenzima () Não realizada
 Espécie: _____

5) TRATAMENTO:

5.1) Tratamento (s) anterior (es) ao IPEC: () Sim () Não

OBS: Em caso de tratamento (s) anterior (es), especificar o (s) período (s), o (s) serviço (s), tempo de tratamento, doses (mg / kg / dia) e o (s) medicamento (s): _____

5.2) Tratamento realizado no IPEC:

Medicamento: _____

- A) Mg / kg / dia (dose diária): () IV () IM
- () Ambulatorial () Internação () Hospital – dia

B) Período do primeiro tratamento: ____/____/____ a ____/____/____

C) Total de doses: _____

D) Tipo de tratamento:

- () Contínuo
- () Séries de _____ dias – tempo de administração e intervalos regulares
- () Irregular – tempo de administração e/ou intervalos irregulares (ou intervalos maiores que 3 dias no caso de tratamento contínuo)
- () Re – tratamento – tempo de interrupção do tratamento maior que 30 dias.

6) EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO E ESTAGIAMENTO CLÍNICOS DURANTE O TRATAMENTO:

6.1) Após 15 dias: _____

6.2) Após 30 dias: _____

6.3) Após 45 dias: _____

6.4) Após 60 dias: _____

6.5) Após 90 dias: _____

6.6) Após 120 dias: _____

7) Complicações da LTA:

Sinusite Osteo – periostite

Osteólise Disfunção tubária

Otalgia Otite média

Míiase cutânea Míiase nasal

Outras

Citar: _____

8) Eventos adversos (especificar o tempo de tratamento em dias e a duração da complicação em dias):

Vide tabela de graus de toxicidade clínica:

Geral: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Respiratório: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Cardiovascular: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

Hepático: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____

- Renal: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Especificar: _____
- Alergia: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Reação local: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Farmacodermia: Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Outros – especificar: _____

Vide tabela de graus de toxicidade laboratorial e ECG:

- Hemoglobina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Plaquetopenia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Neutropenia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Uréia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Creatinina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Hipoglicemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Hiperglicemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- TGO/AST Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- TGP/ALT Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Fosfatase alcalina Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Amilase Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Lipase Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Triglicerídeos Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Colesterol Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- Hipopotassemia Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4
- ECG Grau 1 Grau 2 Grau 3 Grau 4

Especificar: _____
 Outros – especificar: _____

9) EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO CLÍNICA APÓS TÉRMINO DO TRATAMENTO:

9.1) Após 30 dias: _____

9.2) Após 90 dias: _____

9.3) Após 180 dias: _____

9.4) Após 360 dias: _____

9.5) Após 2 anos: _____

9.6) Após 3 anos: _____

9.7) Após 4 anos: _____

9.8) Após 5 anos: _____

9.9) Após 10 anos: _____

10) Recidiva: Sim Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

Recidiva 2: Sim Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período

de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

Recidiva 3: () Sim () Não

Em caso de recidiva, descrever o aspecto da lesão pré – re - tratamento, especificar se o diagnóstico foi clínico ou por demonstração do parasito, especificar doses e nomes dos medicamentos utilizados, período de tratamento e tempo de aparecimento da lesão após o tratamento anterior:

EVOLUÇÃO COM DESCRIÇÃO CLÍNICA APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO (EM CASO DE RECIDIVA):

Após 30 dias: _____

Após 90 dias: _____

Após 180 dias: _____

Após 360 dias: _____

Após 2 anos: _____

Após 3 anos: _____

Após 4 anos: _____

Após 5 anos: _____

Após 10 anos: _____

ANEXO 3

Termo de consentimento livre e esclarecido

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

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

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

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

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

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

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

Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com os exames existentes atualmente, nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão.

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

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

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

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

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

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

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

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

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra.

Fátima Conceição-Silva ou Dra. Mariza Salgueiro nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Seus animais com suspeita de LTA poderão ser atendidos gratuitamente pela médica veterinária Dra. Tânia Maria Valente Pacheco no Serviço de Zoonoses do IPEC.

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

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

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

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

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

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento antimoniato de meglumina por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante

um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do antimoniato de meglumina.

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

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

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

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

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

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

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

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

Formas de ressarcimento:

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

Benefícios esperados:

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

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

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

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

_____	_____
Nome paciente:	Data
_____	_____
Nome médico:	Data
_____	_____
Nome testemunha ¹ :	Data
_____	_____
Nome testemunha ² :	Data

¹ Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.