

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

**Fundação Oswaldo Cruz**

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

**ÉRICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO**  
**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL, EM UMA**  
**SÉRIE DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA E**  
**CONTRA-INDICAÇÃO DE TERAPIA SISTÊMICA,**  
**ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA**  
**EVANDRO CHAGAS (2000-2006)**

Rio de Janeiro

2009

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO  
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL, EM UMA  
SÉRIE DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA E  
CONTRA-INDICAÇÃO DE TERAPIA SISTÊMICA,  
ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA  
EVANDRO CHAGAS (2000-2006)**

**ÉERICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação da Dr<sup>a</sup> Cláudia Maria Valete-Rosalino e Dr<sup>a</sup> Maria Inês Fernandes Pimentel.

Rio de Janeiro  
2009

## **ÉRICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS**

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL, EM UMA SÉRIE DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA E CONTRA-INDICAÇÃO DE TERAPIA SISTÊMICA, ATENDIDOS NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS (2000-2006)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadoras: Dr<sup>a</sup> Cláudia Maria Valete-Rosalino e Dr<sup>a</sup> Maria Inês Fernandes Pimentel

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fátima da Conceição Silva (Presidente)**

Doutora em Ciências - Instituto Oswaldo Cruz

---

**Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Revisor)**

Doutor em Ciências - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

---

**Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ginelza Peres Lima dos Santos**

Doutora em Parasitologia Veterinária - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

## AGRADECIMENTOS

À Deus, fonte de toda vida.

Ao Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach, que acreditou em mim desde o início. Obrigada pelos exemplos de sempre e estímulo constante.

Às minhas orientadoras, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino e Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, pela amizade e por toda dedicação e paciência nesta jornada.

Às doutoras Ginelza Peres Lima dos Santos e Aline Fagundes da Silva, parceiras incansáveis e a Dra. Fátima da Conceição Silva, sempre me ensinando e enriquecendo.

Aos demais colegas do ambulatório do LabVigileish, Dra. Rilza Beatriz Azeredo Coutinho, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, Dra. Mariza de Matos Salgueiro e Dr. João Soares Moreira, pelo companheirismo do dia-a-dia e incentivo.

A todos do VigiLeish, que me apoiaram e torceram por mim, desde o princípio.

À Tatiana Cristina Vieira de Carvalho, sempre prestativa, em todos os momentos.

À enfermagem do CCLIN-D e a Priscila Raibolt, Bruno Felipe, Liliane de Fátima Antônio, Fernanda Morgado, Cláudia Reis e Andréia Sodré, que auxiliaram na coleta de material e na realização dos tratamentos.

À enfermeira Liliane de Fátima Antônio que, além de ser uma excelente parceira nos trabalhos e sempre disposta a ajudar, é e será sempre uma grande amiga.

Àqueles que, com prontidão, convocaram os pacientes do estudo: Rosangela Eiras, Zedir de Aguiar, Romeu Zufelato e Kariny do Nascimento.

À Marly e à Rosana, também responsáveis pelo recrutamento dos pacientes, que com carinho e paciência nos acolhem e auxiliam, sempre com um sorriso no rosto.

Aos pacientes, por terem concordado em colaborar com este trabalho.

À Suze Rosa Sant'Anna, Marcelo Eduardo Timóteo e corpo docente do curso de Mestrado, pelo apoio, especialmente durante meu período gestacional e pós-parto.

À Priscilla Tavares de Sá e Cristiano Teixeira da Silva, pela disponibilidade, paciência e atenção.

À Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, por sua dedicação e por nos ensinar a respeito dos “números”, sem nunca dizer não.

Aos amigos e parentes espalhados por este Brasil que, mesmo longe, estão comigo através das lembranças, força e orações.

A Ana Paula Teixeira Barroso Freitas, que me abriu portas para chegar até aqui.

Às amigas que fiz na especialização, pelo incentivo, especialmente Tatiana Benzi, Luciana Saraiva e Melissa Gonçalves.

À Ana Cristina Nunes Ruas, um “anjo da guarda” e uma grande amizade construída neste período.

## EPÍGRAFE

“Quem avança confiante na direção de seus sonhos e se empenha em viver a vida que imaginou para si encontra um sucesso inesperado em seu dia-a-dia”. (Henry Thoreau)

Vasconcellos, ECF. **Avaliação da eficácia e segurança do antimoniato de meglumina intralesional, em uma série de pacientes com leishmaniose cutânea e contra-indicação de terapia sistêmica, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (2000-2006)**. Rio de Janeiro, 2009. 78 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever a eficácia e a segurança do antimoniato de meglumina (AM) intralesional (IL) no tratamento de uma série de casos de leishmaniose cutânea (LC) e contra-indicação de terapia sistêmica, atendidos no ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigileish) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) – Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), entre 1º de janeiro de 2000 e 31 de dezembro de 2006. Os pacientes não relatavam história de tratamento prévio para LC, preenchiam os critérios de elegibilidade e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Houve diagnóstico parasitológico de LC nos 24 pacientes incluídos no estudo. Em cada tratamento, o AM foi aplicado intralesionalmente, por até 4 vezes, de acordo com a resposta terapêutica. Os desfechos de eficácia e segurança foram monitorados nos dias 1, 15, 30, 45, 60, 75, de acordo com o número de aplicações IL. Os pacientes foram acompanhados nos meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24, após a epitelização das lesões, considerada como critério para boa resposta imediata ao tratamento. Destes, 83.3% alcançaram a cura de suas lesões apenas com tratamentos IL de AM, com poucos eventos adversos (EA). Somente 3 necessitaram de tratamento com anfotericina B e 1 com AM sistêmico. Observou-se diferença significativa entre: o tempo de evolução para cura das lesões nos membros inferiores e em outras localizações, e entre a quantidade de medicação total infiltrada nos grupos com e sem cura somente com AM IL. Não houve diferença significativa quanto ao número total de lesões nestes grupos nem quanto ao desfecho “cura” em relação ao sexo. Entre os grupos com e sem reativação das lesões após boa resposta inicial ao tratamento, não encontramos diferenças significativas em relação à área da lesão, à quantidade de medicação infiltrada por área de lesão, nem à quantidade total de medicação infiltrada no primeiro tratamento. Nenhum paciente desenvolveu lesões mucosas, no período de seguimento entre 1 e 60 meses. Não houve toxicidade relevante em nenhum dos pacientes tratados com AM IL. Pode-se dizer que o tratamento IL foi eficaz e pouco tóxico na terapia de pacientes com contra-indicação ao tratamento convencional para LC e com poucas opções terapêuticas.

**Palavras-chave:** leishmaniose tegumentar americana; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; terapêutica; antimoniato de meglumina; intralesional.

Vasconcellos, ECF. **Evaluation of the efficacy and safety of intralesional meglumine antimoniate, in a series of patients with cutaneous leishmaniasis and contraindication to systemic treatment, accompanied in Evandro Chagas Clinical Research Institute (2000-2006)**. Rio de Janeiro, 2009. 78 p. Thesis [Master in Infectious Diseases Clinical Research] – Evandro Chagas Clinical Research Institute

## ABSTRACT

This observational, retrospective, case series study's objective was to describe safety and efficacy of intralesional meglumine antimoniate (MA) in the treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) patients and contraindications to systemic therapy of the outpatient clinic of the Leishmaniasis Surveillance Laboratory (LabVigileish), Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), between 2000, 1<sup>st</sup> January, to 2006, 31<sup>st</sup> December. Patients did not relate history of previous therapy for CL, fulfilled the eligibility criteria and signed the informed consent form. In each treatment, MA was applied intralesionally, up to four times, according to the therapy response. Efficacy and safety outcomes were monitored in days 1, 15, 30, 45, 60 and 75, according to the number of IL injections. Patients were followed-up in the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup>, 9<sup>th</sup>, 12<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> months after lesions epithelization, considered a good immediate response to therapy criteria. All of the 24 patients had parasitologic confirmed CL. From these, 83.3% reached cure only with IL treatment, with few adverse events (AE). Three patients needed amphotericin B and one patient was subsequently treated with systemic MA. We observed a significant difference between: the evolution time to cure in lower limbs lesions, and in other locations, and between the amount of injected medication in the groups with and without cure only with IL MA. There was no statistical significant difference in relation to the total lesions number in these groups, as well as cure in relation to sex. Between groups with and without lesions reactivation after good initial response to therapy, we found no significant difference in regard to the lesion area, the amount of infiltrated medication for lesion area, nor to the total amount of infiltrated medication in the first treatment. No patient developed mucosal lesions in a follow-up period from 1 to 60 months. There was no relevant toxicity in any patient treated with IL MA. Intralesional treatment was efficient and presented little toxicity in the treatment of patients with contraindications to systemic therapy.

**Keywords:** american tegumentary leishmaniasis; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; therapy; meglumine antimoniate; intralesional.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM - Antimoniato de Meglumina

AE - Adverse Effects

ATL - American Tegumentary Leishmaniasis

CL - Cutaneous Leishmaniasis

CHR - Cumulative Hazard Function

CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

EA - Efeito(s) adverso(s)

ECG – Eletrocardiograma

EKG – Eletrocardiograma

EV - Endovenoso (a)

FAPERJ - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

G1 - Leve / mild

G2 - Moderado / moderate

G3 - Grave / severe

G4 - Risco de vida / life threatening

IL – Intralesional

IM – Intramuscular

IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IQR - Interquartile range

IV - Intravenoso (a)

LabVigileish - Laboratório de Vigilância em Leishmanioses

LC - Leishmaniose cutânea

LCM - Leishmaniose cutâneo-mucosa

LM - Leishmaniose mucosa

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

MA - Meglumine Antimoniate

ML - Mucosal leishmaniasis

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

p - P-valor

PAPES - Programa Estratégico de Apoio à Pesquisa em Saúde

QTc - intervalo QT corrigido / corrected QT interval

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

TTM - Tratamento / treatment

## LISTA DE TABELA E QUADROS

<b>Figura 1</b>	<b><i>Patients follow-up, since the first intralesional treatment.....</i></b>	<b>30</b>
-----------------	--	-----------

# SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>5</b>
1.1 Diagnóstico clínico-epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana...	5
1.2 Antimoniais Pentavalentes.....	7
1.3 Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana preconizado pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde.....	9
1.4 Experiência clínica com doses baixas de anitmoniato de meglumina no IPEC – FIOCRUZ.....	11
<b>2. Justificativa.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Hipótese.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>14</b>
4.1 Objetivo Geral.....	14
4.2 Objetivos Específicos.....	14
<b>5. Artigo Científico.....</b>	<b>15</b>
<b>6. Conclusões Gerais.....</b>	<b>31</b>
<b>7. Recomendações ou Desdobramentos.....</b>	<b>32</b>
<b>8. Referências.....</b>	<b>33</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>43</b>
9.1 Anexo A.....	43
9.2 Anexo B.....	49
9.3 Anexo C.....	58

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acomete a pele e as mucosas das vias aero-digestivas superiores, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida através da picada das fêmeas de flebotomos (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*). No Rio de Janeiro, Brazil, 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).

A úlcera típica de leishmaniose cutânea (LC) é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos; com formato arredondado ou ovalado; medindo até alguns centímetros de tamanho; base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras. A infecção bacteriana associada pode causar dor local e produzir exsudato sero-purulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (MARSDEN, 1986, PESSÔA & BARRETTO, 1948). 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 freqüentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares e estenderem-se à hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes a picadas de insetos, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcero-vegetantes por proliferação do fundo granuloso. Com o passar do tempo, essas lesões podem se recobrir por epitélio tomando um aspecto verrugoso com superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação (PUPO, 1946). Ao redor da lesão principal, poderão surgir enduração subcutânea e pápulas satélites que podem coalescer formando placas infiltradas (KUBBA, et al.,

1988, KUBBA, et al., 1987). A linfangite nodular, com ou sem linfadenopatia regional, quando presente, costuma estar recoberta por pele íntegra ou eritematosa. Após o tratamento, as lesões cutâneas costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, superfície lisa, com áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas ou podem passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização. Caso não tratadas as lesões tendem à cura espontânea (COSTA, ET AL., 1990, MARSDEN, ET AL., 1984) em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM) (MARSDEN, 1986, PESSÔA & BARRETTO, 1948).

A leishmaniose mucosa (LM) manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, localizadas nas mucosas do nariz, boca, faringe e laringe, podendo ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão (JONES, et al., 1987, LAINSON, 1983) e acredita-se que seja conseqüente 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, assim como os fatores que desencadeiam a doença etc. são ainda desconhecidos. 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, o faringe e o laringe (MARSDEN, 1986, MOREIRA, 1994). Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis remissões espontâneas destas lesões (MARSDEN, 1986, MARSDEN, ET AL., 1986, PESSÔA & BARRETTO, 1948). Frequentemente, pacientes com LM referem lesões cutâneas compatíveis com LC e apresentam "cicatrizes 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, JONES, et al., 1987, MARSDEN, et al., 1986, PESSÔA & BARRETTO, 1948, WALTON, et al., 1973).

## 1.2. 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, 1999). Apesar das variações encontradas ao redor do mundo, tanto na resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes quanto na sensibilidade *in vitro* demonstrada por diferentes cepas de *Leishmania*, alguns regimes terapêuticos têm sido sugeridos (HERWALDT & BERMAN, 1992, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1984). As principais diferenças entre os esquemas terapêuticos preconizados estão relacionadas ao uso de antimoniato de meglumina ou de estibogliconato de sódio, a administração contínua ou intermitente da droga, dose diária, duração do tratamento, critérios utilizados para interromper ou para prolongar o tratamento, e às espécies e cepas de *Leishmania* envolvidas (BERMAN, 1988).

Dois formulações encontram-se disponíveis no comércio: o antimoniato de meglumina e o estibogliconato de sódio. O antimoniato de meglumina é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de  $Sb^{5+}$ , ou seja, 81mg de  $Sb^{5+}$  em cada mililitro (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 mililitro corresponde a 100mg de  $Sb^{5+}$ . 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, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007, ROZENFELD & PEPE, 1992/93), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (FALQUETO & SESSA, 1997).

Pouco é conhecido a respeito da farmacocinética dos antimoniais pentavalentes (AL JASER, et al., 1995, BERMAN, et al., 1988). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com antimoniais pentavalentes dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (CHULAY, et al., 1988). O achado que o

antimônio pentavalente é rapidamente excretado na urina, resultando em níveis séricos subterapêuticos em poucas horas, levou à interpretação que o risco de toxicidade cumulativa era baixo e que os esquemas terapêuticos intermitentes seriam farmacologicamente infundados (BERMAN, 1988, OSTER, et al., 1985, REES, et al., 1980). Outros autores (CHULAY, et al., 1988, MIEKELEY, et al., 2002, MORTARI, 2001) confirmaram aqueles achados. Porém, essa fase de excreção rápida foi seguida por uma fase de excreção lenta, com meia-vida superior a 50 dias. Evidências, *in vivo*, da conversão do antimoniato de meglumina para as espécies iônicas  $Sb^{5+}$  e  $Sb^{3+}$  e do acúmulo de  $Sb^{3+}$  em fluidos corpóreos sugerem que a formação de  $Sb^{3+}$  poderia ser a responsável pela ação prolongada da droga, tanto tóxica quanto terapêutica (MIEKELEY, et al., 2002, ROBERTS, et al., 1995, YARBUTH, et al., 1994).

Vieira (2008) confirmou o acúmulo do antimoniato em amostras de cabelo/pêlo, unhas e sangue de humanos, mesmo após 60 dias do final do tratamento, tanto com doses mais altas, quanto com doses mais baixas da medicação.

Particularmente, idosos apresentam farmacocinética e farmacodinâmica peculiares, 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).



### 1.3. TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA PRECONIZADO PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes com LC e com LM com doses de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia, via IM ou IV, 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 terapêutica, podem-se utilizar doses de 10-15mg Sb<sup>5+</sup>/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 Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos, deve-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar uma das drogas de segunda escolha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Outros autores têm sugerido que 20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg /dia, sem limite máximo de dose diária, é mais eficaz sem diferir em toxicidade dos esquemas com doses menores (HERWALDT & BERMAN, 1992). Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e hematológicas, e fatalidades têm sido relatadas (ARONSON, et al., 1998, BRYCESON, et al., 1985A, BRYCESON, et al., 1985B, DEPS, et al, 2000, FRANKE, et al., 1990, HEPBURN, et al., 1994A, HEPBURN, et al., 1994B, RIBEIRO, et al., 1999, RODRIGUES, et al, 1999, SAENZ, et al., 1991, SALDANHA, et al., 2000, SAMPAIO, et al, 1997, SEATON, et al, 1999, THAKUR & KUMAR, 1990). Artralgias, dor e desconforto no local de aplicação das injeções são

freqüentes, especialmente quando grandes volumes do medicamento são injetados por via IM (THAKUR & KUMAR, 1990).

O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoníato de meglumina, as mulheres em idade fértil devem ser orientadas para uso de método contraceptivo de barreira.

## 1.4. EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DOSES BAIXAS DE ANITMONIATO DE MEGLUMINA NO IPEC – FIOCRUZ

No Ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigileish) - 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 (OLIVEIRA-NETO, et al., 2000, OLIVEIRA-NETO, et al., 1996, OLIVEIRA-NETO, et al., 1997a, b, SCHUBACH, 1990. SCHUBACH, et al., 2002, SCHUBACH, et al., 2005). 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.

Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das lesões. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização ao final de 120 dias, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração. 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).

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 de concluir o tratamento antimonial

---

\* 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.

são freqüentes, mesmo com a dose de 5mg contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, observou-se que, com freqüência, 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 ao uso de 5 mg  $Sb^{5+}$  / kg/ dia em séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no Ambulatório do LabVigileish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da forma mucosa, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelização e desinfiltração das mucosas, até um máximo de 120 doses. 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 poderá ser considerado.

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 (ANTEZANA, et al., 1992, BERMAN, 1988, BRUMMITT, et al., 1996, HALIM, et al., 1993, MCBRIDE, et al., 1995, ROZENFELD & PEPE, 1992/93, SAENZ, et al., 1991, VEIGA, et al., 1983). Alterações eletrocardiográficas freqüentes 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 recomençar, podem dar seqüência 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 poderá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período, 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  $Sb^{5+}$ /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 (AMATO, et al., 1998, CORREIA, et al., 1996, CROFTS, 1976, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007, RODRIGUEZ, et al., 1995, SAMPAIO, et al., 1971, SOTO-MANCIPE, et al., 1993, SOTO, et al., 1994, TORRE-CISNEROS, et al., 1994, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1990).

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., 1997c). Nesse caso, injeta-se o volume necessário para infiltrar a lesão (geralmente entre 5-20 ml). 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, avaliar a evolução quinzenalmente. Caso não ocorra progressão para a cura o re-tratamento poderá ser considerado, com o mesmo esquema terapêutico ou não.

## 2. JUSTIFICATIVA

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. A apresentação clínica exhibe polimorfismo com espectro de gravidade variável. A variação na resposta observada ao tratamento antimonial pode ser explicada, em parte, por problemas metodológicos que impedem a comparação sistemática das diferentes experiências terapêuticas (ROMERO, et al., 2001) e, em parte, pela resposta imunológica do indivíduo (CONCEIÇÃO-SILVA, et al., 1990, MENDONÇA, et al., 1986, MENDONÇA, et al., 1988). Torna-se desejável a realização de estudos capazes de identificar peculiaridades regionais, assim como comparar os resultados obtidos em diferentes regiões.

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 (Azeredo-Coutinho, et al., 2007, Romero, et al., 2001). O fenômeno da persistência parasitária na LTA nos faz refletir sobre os objetivos do tratamento e sobre a necessidade ou não de eliminar definitivamente o parasito para atingir a cura clínica (MENDONÇA, et al., 2004, SCHUBACH, et al., 2001, SCHUBACH, et al., 1998a, SCHUBACH, et al., 1998b).

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. O alargamento do topo da pirâmide etária pode ser observado pelo

crescimento da participação relativa da população com 65 anos ou mais, que era de 4.8% em 1991, passando a 5.9% em 2000 e chegando a 7.4% em 2010 (CARVALHO & GARCIA, 2003, IBGE, 2011). De 22.818 casos de LTA notificados no Brasil em 2010, 9.8% ocorreram em pessoas acima de 60 anos (SINAN, 2011). 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 indesejados nesse grupo de pacientes. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb/kg/dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg de antimônio e a via intralesional merecem ser melhor avaliados.

O tratamento da LTA deve alcançar 2 objetivos: a cicatrização das lesões cutâneas e a prevenção do envolvimento das mucosas tardiamente. A indicação de doses altas de Sb<sup>5+</sup> (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 tanto o uso de esquemas regulares com doses baixas (5mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia) por via sistêmica (OLIVEIRA-NETO, et al., 2000, OLIVEIRA-NETO, et al., 1996, OLIVEIRA-NETO, et al., 1997A, B, SCHUBACH, 1990. SCHUBACH, et al., 2002, SCHUBACH, et al., 2005) quanto a terapia intralesional com antimoniato de meglumina (OLIVEIRA-NETO, et al., 1997c), podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de execução e menor custo (CLAROS, et al., 1996, HARMS, et al., 1991, SHARQUIE, 1995, TALLAB, et al., 1996). Entretanto, tais estudos sobre eficácia e segurança de esquemas alternativos com antimoniato de meglumina (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 2002, OLIVEIRA-NETO, et al., 2000, OLIVEIRA-NETO, et al., 1996, OLIVEIRA-NETO, et al., 1997a, b, OLIVEIRA-NETO, et al., 1997c, SCHUBACH, et al., 2002, SCHUBACH, et al., 2005) não permitiram a obtenção de resultados conclusivos, por diferentes falhas metodológicas: desenho do estudo inadequado (descritivo, tipo série de casos ou comparação de séries históricas); utilização de amostras de conveniência ou insuficientes; não inclusão de idosos; desfechos de eficácia / efetividade não definidos ou com erro de classificação; ausência de

variáveis laboratoriais e/ou eletrocardiográficas e/ou de medida de intensidade para avaliar segurança.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua igualdade ou superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. A necessidade de descrever a efetividade e segurança do esquema de tratamento com antimoniato de meglumina intralesional em pacientes com leishmaniose cutânea e contra-indicação de terapia sistêmica motivou a elaboração deste estudo no Rio de Janeiro.



### **3. HIPÓTESE**

Os pacientes com leishmaniose cutânea, atendidos no Ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses – IPEC – FIOCRUZ, no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de dezembro de 2006 e com contra-indicação de terapia antimonial sistêmica, apresentaram boa resposta terapêutica ao antimoniato de meglumina administrado por via intralesional, com um mínimo de efeitos adversos.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GERAL

Descrever a eficácia e a segurança do antimoniato de meglumina, administrado por via intralesional, no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea e contra-indicação de terapia sistêmica.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Descrever a eficácia imediata e até 2 anos após o tratamento intralesional.
- II. Descrever a segurança clínica, laboratorial e eletrocardiográfica do tratamento intralesional.
- III. Comparar o tempo em dias até a epitelização das lesões segundo a localização em membros inferiores ou em outras localizações.
- IV. Comparar a área da lesão, a quantidade de medicação infiltrada por área de lesão, assim como a quantidade total de medicação infiltrada no primeiro tratamento, entre os grupos com e sem reativação.

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

***Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006)***

Este artigo sugere que o antimoniato de meglumina intralesional seja eficaz e seguro no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea e contra-indicação de terapia sistêmica, tornando esta via de aplicação uma opção terapêutica atrativa, não só pelos resultados obtidos, como pelo baixo custo associado, respondendo ao objetivo geral deste estudo. Encontra-se submetido à revista *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*.

**Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006)**

LRH: VASCONCELLOS AND OTHERS

RRH: INTRALESIONAL MEGLUMINE ANTIMONIATE

Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, Maria Inês Fernandes Pimentel,  
Armando de Oliveira Schubach, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira,  
Rilza Beatriz Azeredo-Coutinho, Fátima da Conceição Silva,  
Mariza de Matos Salgueiro, João Soares Moreira, Maria de Fátima Madeira, Cibele  
Baptista  
and Cláudia Maria Valete-Rosalino

Leishmaniasis Surveillance Laboratory, and Epidemiology Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil; Bonsucesso Federal Hospital, Ministry of Health, Rio de Janeiro, Brazil; Immunoparasitology Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil; Otorrhinolaringology and Ophtalmology Department, Rio de Janeiro Federal University,

Rio de Janeiro, Brazil; Armando de Oliveira Schubach is a fellowship researcher from Scientific and Technology Development National Council, Brazil

## ABSTRACT

We evaluated the effectiveness and safety of intralesional meglumine antimoniate (MA) in 24 not submitted to previous treatment patients with cutaneous leishmaniasis (CL) and with contraindication to systemic therapy. Each treatment consisted of one to four intralesional applications of MA at 15-day intervals. Adverse effects (AE) were monitored by clinical examination, electrocardiogram, blood count and blood biochemistry. Patients' age ranged from 3 to 90 years. Fourteen were females. Intralesional treatment in the absence of any relevant toxicity was successful in 20 (83.3%) patients. Three patients required additional treatment with amphotericin B and one required systemic MA. The mean duration of healing was reduced for lower limbs lesions compared to lesions located at other sites. None of the patients developed mucosal lesions when followed-up to 60 months. The results suggest that intralesional MA is an effective and less toxic alternative treatment for patients with CL and contraindication to the systemic therapy.

## INTRODUCTION

American tegumentary leishmaniasis (ATL) affects the skin (cutaneous leishmaniasis, CL) and/or mucous membranes (mucosal leishmaniasis, ML) of the upper airways and digestive tract. The disease is caused by protozoa of the genus *Leishmania*, which are transmitted through the bite of female sandflies<sup>1</sup>.

Pentavalent antimonials ( $\text{Sb}^{5+}$ ) have been employed for more than 60 years and continue to be the first-line drugs for the treatment (TTM) of leishmaniasis<sup>2, 3</sup>. However, various adverse effects (AE) associated with these drugs have been reported, the most common being arthralgia, myalgia, pain in the intra-muscular (IM) injection sites. It is also reported pancreatitis, liver diseases, headache, hematologic suppression, and rashes, among others<sup>4,5</sup>. In addition, cardiotoxicity is a serious AE, especially in the elderly. In this connection, arrhythmias and an increase in the QT

interval are associated with a risk of sudden death and are observed with both high-dose conventional TTM and low doses of antimonials<sup>6</sup>.

The Brazilian population has shown an accelerated aging process. From 22,818-notified cases of ATL in Brazil in 2010, 9.8% occurred in people aged above 60 years<sup>7</sup>. As the preservation of physical mobility is important for the maintenance of an active life in the elderly<sup>8</sup>, the AE involving the locomotor system are particularly undesirable in this group of patients.

In view of the problems and limitations associated with the use of high-dose pentavalent antimonials (20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/day)<sup>1</sup>, alternative less toxic therapeutic regimens need to be better explored.

The present study was aimed to evaluate intralesional (IL) meglumine antimoniate (MA) for the TTM of patients with CL and contraindication to systemic therapy.

## MATERIAL AND METHODS

We studied a series of 24 patients, living in ATL endemic areas in the State of Rio de Janeiro, treated at the Outpatient Clinics of the Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil, between January 1, 2000 and December 31, 2006. Patients with a parasitologic confirmed diagnosis of CL who had not been previously submitted to TTM, with contraindication to systemic use of MA, and who agreed to receive IL TTM with MA were included in the study. The study was approved by the Ethics Committee on Human Research of IPEC under number CPPE: 0024.0.009.000-07 and all patients signed a free informed consent form.

The diagnosis of CL was established by one or more of the following methods using tissue fragments: isolation of *Leishmania* spp by culture in appropriated medium, detection of amastigotes in imprints or direct scarification, and histopathological examination.

AE were monitored by clinical examination, electrocardiogram (EKG), complete blood count and blood biochemistry (aspartate and alanine aminotransferases, alkaline

phosphatase, amylase, lipase, urea, creatinine and glucose) before, during and soon after the end of TTM.

MA was supplied free of charge by the Brazilian Ministry of Health (Aventis Pharma, São Paulo, Brazil). Each TTM consisted of one to four IL applications of MA, at 15-day intervals, according to the evolution of the lesion to complete healing. During each application, IL MA was injected into the four cardinal points of the lesion in a volume necessary to completely infiltrate the lesion base. Sterile, disposable 5- or 10-mL plastic syringes (0.1-mL increments) with a thread groove for the needle were used. The criterion of immediate cure used was the achievement and persistence of epithelization of the lesions 90 days after the cessation of IL TTM. The following criteria were applied to monitor lesion progression until complete healing: absence of crusts up to 1 month after epithelization, absence of desquamation up to 3 months, absence of infiltration up to 6 months, and absence of erythema up to 9-12 months, as well as the absence of mucosal lesions<sup>9</sup>.

Patients were followed up during different periods, according to their entrance in the cohort or occurrence of abandonment of follow up. Those who presented lesion reactivation after TTM were retreated using the same or an alternative regimen.

A scale adapted from the Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric adverse events Version 1.0, December, 2004; clarification August 2009<sup>10</sup>

was used for the evaluation of AE and baseline clinical alterations, where G1 = mild, G2 = moderate, G3 = severe and G4 = life-threatening . All patients presented one or more of the following contraindications to systemic antimonial therapy: 1) presence of baseline clinical alterations corresponding in intensity to severe AE (G3); 2) presence of baseline laboratory alterations corresponding to moderate AE (G2); 3) presence of baseline electrocardiographic alterations corresponding to severe to life-threatening AE (G3, G4). Baseline corrected QT interval (QTc)  $\geq 0.46$  ms was considered G3 for the purposes of this paper; 4) psychiatric disorders or a high probability of low compliance with systemic TTM (alcoholism, refusal of IM TTM, etc.).

Data were analyzed using the softwares Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc.), version 16.0, and R 2.7.0 (original from Brian Ripley, maintained by Duncan Murdoch) for survival package. Statistical analysis of the data

consisted of frequencies for categorical variables and measures of central tendency and dispersion for continuous variables (median; interquartile range = IQR). The nonparametric Mann-Whitney test was used to compare the distribution of continuous variables (lesion area, volume of infiltrated medication per lesion area, total volume of medication infiltrated in the first TTM, infiltration volume, total number of lesions) between two groups (presence or absence of AE, presence or absence of reactivation, epithelization only with IL MA or with other regimens). Nonparametric Nelson-Aalen estimate was used to evaluate cumulative hazard function (CHR) in months until lesion healing. This estimator was chosen because it must be preferred to Kaplan-Meier's in small samples<sup>11</sup>. Other outcomes such as loss to follow up or change of TTM were considered as censures. Survival curves were stratified according to gender and site of lesion, and differences compared by weighted log-rank test. A  $p$ -value  $< 0.05$  indicated a significant association in the tests.

## RESULTS

Twenty-four patients with CL ranging in age from 3 to 90 years (median = 64; IQR = 44-73.5 years) were studied, and most of them were female ( $n = 14$ ). The duration of the lesions until diagnosis ranged from 15 days to 12 months (median = 3 months; IQR = 1.25 - 4.75 months).

Most patients had associated chronic systemic diseases ( $n = 20$ ) in use of specific medication. Baseline clinical alterations, corresponding in intensity to severe AE ( $n = 5$ ) and/or baseline laboratory and/or electrocardiographic alterations ( $n = 16$ ) were observed. In addition, two refused IM TTM, and one patient had mental disorders and was an alcoholic.

The number of lesions per patient ranged from one to six (median = 1; IQR = 1-2). Each patient received between one and eight applications of MA (median = 2; IQR = 1-3.3), considering all IL repeated TTM. The average of the total volume of MA injected per lesion was approximately 19.7 mL (median = 6.5 mL; IQR = 6.4-23.8mL).

The only clinical AE observed during IL therapy was mild to moderate pain at the time of application. Laboratory or electrocardiographic AE were observed in 10



patients (41.7%) and were classified as G1, with the following absolute frequencies: anemia (n = 1), hyperglycemia (n = 1), elevated urea (n = 1), elevated alkaline phosphatase levels (n = 2), elevated lipase levels (n = 2). The absolute frequency of G2 AE was elevated lipase in 2 and elevated creatinine levels in 1. G3 AE were seen in 2 patients (EKG alterations, both with enlargement of QTc). No significant association ( $p = 0.841$ ) was observed between total IL MA dose and the presence or absence of AE.

Two patients who had more than one lesion did not receive IL applications in all lesions. Nevertheless, the lesions receiving no applications also reached epithelization.

Figure 1 shows patients evolution from the first IL TTM up to lesions healing. Four patients who needed other regimens, after IL therapy, to reach definitive cure of their lesions initially required a greater volume of medication when compared to patients who healed with the exclusive use of IL therapy ( $p = 0.006$ ; median = 65.50 mL and IQR = 44.75-77.25 mL versus median = 12.25 mL and IQR = 6.25-20.0 mL, respectively). However, there was no significant difference ( $p = 0.310$ ) in the total number of lesions between patients cured exclusively with IL MA (n = 20) and patients who demanded additional regimens (n = 4). Considering all IL TTM, twenty patients (83.3%) achieved complete healing. From 4 patients who didn't achieve lesion healing, one presented frequent traumas at the lesion sites and another suffered from burn injury. Doses of amphotericin B of 3 patients who didn't achieve lesion healing only with IL TTM were 300, 900 and 1500 mg, respectively. Dose of systemic MA used in one patient was 5mg Sb<sup>5+</sup>/Kg/dia for 10 days<sup>12</sup>. All 4 patients healed their lesion after the secondary TTM.

We submitted the isolates of *L. (V.) braziliensis* obtained before and after the reactivation of the lesions in the three patients who demanded TTM with amphotericin B to *in vitro* sensitivity tests to antimonials. With promastigote forms, we observed a decrease of the sensitivity after the reactivation of the lesions in two patients; when amastigotes were tested, there was no difference between the sensitivity before and after the reactivation (data not shown).

No significant differences in lesion area ( $p = 0.185$ ), volume of infiltrated medication per lesion area ( $p = 0.965$ ), or total volume of medication infiltrated in the

first TTM ( $p = 0.864$ ) were observed between the group presenting reactivation ( $n = 11$ ) and the group who cured after exclusive IL TTM ( $n = 13$ ).

Stratified analysis of the probability of lesion healing according to gender by the weighted log-rank tests revealed no difference between survival curves at a level of significance of 5% ( $p=0.250$ ).

With respect to lesion site, the median duration until healing was lower for lesions located on the lower limbs (median = 1.31 months) when compared to lesions located at other sites (median = 14.65 months) (weighted log-rank test:  $p = 0.037$ ). Among eight patients with lesions located in lower limbs, 7 (87.5%) healed exclusively with IL TTM; and 5 (62.5%) did not reactivate the lesions. From 15 patients with lesions in other sites, 13 (86.7%) healed only with IL TTM; but 53.3% demanded additional TTM, due to reactivations. There was no description of the lesion site in one patient.

None of 24 patients developed mucosal lesions during a follow-up period of up to 60 months (median = 14 months; IQR = 8.3-24 months).

## DISCUSSION

A group of 24 patients with particular conditions that contraindicated systemic TTM with MA underwent IL therapy with this drug; 83.3% had therapeutic success. Despite 41.7% had AE, most graded as G1, these AE were mild and self-limited if compared with those observed in TTM with systemic MA. Effectiveness and safety of this TTM has been demonstrated in patients not necessarily with contra-indications to the systemic use of this drug<sup>12</sup>. To our best knowledge, no studies in the literature investigated a population with clinical restriction to the use of parenteral MA.

The effectiveness of IL TTM was similar to that reported for higher IM doses of MA in Brazil<sup>13, 14</sup> and Colombia<sup>15</sup>, with less AE<sup>13, 14, 15</sup>. We recently reported a 44-patient series with older individuals who underwent low-dose intermittent IM MA<sup>16</sup>, with worse effectiveness and more AE than the present study.

Limitations of the present study were the difficulty of retrieving the data of some patients due to irregular records, lack of data in the patient charts, and loss to

follow-up in some patients.

The number of MA infiltrations and the injection volume per patient were lower than those expected for conventional TTM, a fact rendering IL TTM more tolerable and economically attractive<sup>17, 18, 19, 20</sup>. We did not observe a significant difference between the development of AE and the total volume of medication administered, suggesting that systemic absorption after IL infiltration is slow and not sufficient to produce severe systemic AE. However, in the two patients with more than 1 lesion, lesions that did not receive IL TTM achieved healing, suggesting a systemic therapeutic effect. Alternatively, the immunological response triggered by the TTM of one lesion could be enough for the development of a systemic immune response capable of lead other lesions to heal. In addition, Miekeley et al<sup>21</sup> suggested that the transformation of pentavalent antimony ( $Sb^{5+}$ ) to trivalent antimony ( $Sb^{3+}$ ) in the treated individual, that accumulate in tissues (being  $Sb^{5+}$  rather excreted in urine), could be responsible for the therapeutic success as well as for most of the AE, at least the late ones. In this context, MA could act by accumulation in different sites even far from the treated lesion.

In the present series, lower limb lesions healed faster than lesions located at other sites, in disagreement with Schubach et al<sup>22</sup>, who reported for IL TTM a longer healing time for patients with lower limb lesions, and Marsden et al<sup>23</sup>, with the same conclusion in IM TTM. However, the percentage of cure was similar between the patients with lesions in lower limbs and those with lesions in other sites. Ampuero<sup>24</sup> demonstrated that lesions in lower limbs heal in a longer period of time, but their cure rate is better and reactivation is rarer in these cases when compared with patients with lesions in other sites.

Reactivation after trauma has been reported after conventional TTM of CL<sup>25</sup> and is explained, in part, by persistence of the parasite in CL scars<sup>12, 25, 26, 27</sup>. There are also reports of patients who developed CL at sites of frequent traumas years after being infected<sup>28</sup>.

Three patients who needed amphotericin B TTM have showed clinical resistance after two to three IL MA TTM. The fourth patient who did not cure with IL therapy, after resolution of an initial clinical condition (buttocks abscesses) that temporarily contraindicated systemic MA, received low IM dose of MA for a few days, and reached cure without developing drug resistance, a finding that is in contrast to

the literature which reports resistance with the use of suboptimal antimonial doses<sup>20</sup>.

We observed that the patients who did not evolved into cure exclusively with IL TTM received a larger volume of MA, probably due to a greater number of required injections of the medication, in an effort to reach cure with less AE. The higher volume of medication cannot be explained by a larger number of lesions per patient since no significant difference was observed in this parameter. Similarly, reactivation could not be explained by lesion area, suggesting that other factors in parasite-host relationship may predispose to reactivation such as local injury and/or drug resistance.

Monitoring of parasitic resistance in endemic leishmaniasis areas is desirable. Nevertheless, interpretation of *in vitro* parasitic sensitivity tests to pentavalent antimonial is controversial<sup>29</sup>. We have submitted to *in vitro* sensitivity tests to antimonial *L. (V) braziliensis* isolated before and after lesions reactivation of three patients who underwent amphotericin B TTM. Results obtained in the sensitivity tests to antimonials with promastigotes or amastigotes were contradictory. With promastigotes, sensitivity was lower after lesions reactivation in two patients, suggesting that TTM could have induced antimonial resistance. When amastigotes were tested, there was no sensitivity difference before and after reactivation, suggesting that antimonial resistance would not be involved in lesions reactivation of these patients (data not shown). Some authors suggest, indeed, that the sensitivity tests should be made with amastigotes<sup>30</sup>.

In the present series, none of the patients developed mucosal lesions over the follow-up period of up to 60 months after the last TTM. Marsden<sup>31</sup> suggested that even low doses of MA for the TTM of CL may prevent the occurrence of mucosal lesions in the future. In accordance with these results, Zajtchuk et al<sup>32</sup> did not observe significant differences in the development of mucosal lesions within a period of 4.6 years between low-dose (10 mg Sb<sup>5+</sup>) and high-dose (20 Sb<sup>5+</sup>) TTM with MA. Walton et al<sup>33</sup> suggested the need for longer observation periods.

The present results suggest that IL MA was effective and safe for the TTM of patients with CL and contraindication to systemic therapy. Controlled studies comparing IL and standard TTM are necessary to confirm this hypothesis.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This study was supported by the Rio de Janeiro Municipal Health Secretariat (RJ/FIOCRUZ accord), FIOCRUZ, FAPERJ, CNPq, and PAPES4/FIOCRUZ.

The contributing authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Ministério da Saúde, 2010. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Saúde SdVe, ed: Editora MS, 78.
2. Goodwin LG, 1995. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene 89: 339-341.
3. Herwaldt BL, 1999. Leishmaniasis. Lancet 354: 1191-9.
4. Andersen EM C-SM, Llanos-Cuentos A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C, Colina O, Berman JD, 2005. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for perureian cutaneous leishmaniasis. An J Trop Med Hyg 72: 133-7.
5. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser Jr RA, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Groggl M, Benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN, 1998. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. Clinical Infectious Diseases 27: 1457-1464.
6. Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM, 1999. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. Brazilian Journal Medical Biological Research 32: 297-301.
7. SINAN, 2011. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net.
8. Giatti L, Barreto SM, 2003. [Health, work, and aging in Brazil]. Cadernos de Saúde Pública 19: 759-771.
9. Romero GAS, Mendonça S, Schubach A, Noronha E, Matos M, Dietze R, 2006. O desafio para a realização de ensaios clínicos em leishmaniose tegumentar. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39 (supl III): 100-103.
10. 2004. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events: DAIDS Regulatory Support Center.

11. Carvalho M, 2005. Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde: Fiocruz.
12. Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araújo ML, Oliveira AL, Pacheco RS, Momen H, Conceição-Silva F, Coutinho SG, Marzochi KB, 1998. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. American Journal Tropical Medicine Hygiene 58: 824-827.
13. de Paula CD SJ, Cardoso DR, Sampaio RN, 2003. [A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis]. Rev Soc Bras Med Trop 36: 365-71.
14. Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo VO, 2000. [Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity]. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 33: 383-388.
15. Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J, 1994. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. Am J Trop Med Hyg 50: 107-11.
16. de Camargo Ferreira EVE, de Oliveira Schubach A, Valette-Rosalino CM, de Souza Coutinho R, Conceicao-Silva F, de Matos Salgueiro M, Rosandiski Lyra M, Soares Moreira J, Azeredo-Coutinho RB, Fernandes Pimentel MI, Roberto Mortari S, de Fatima Madeira M, Pereira Quintella L, Baptista C, de Almeida Marzochi MC, American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. J Am Geriatr Soc 58: 614-6.
17. Claros P, Wienberg P, Gonzalez MA, Claros A, Claveria MA, Lopez P, 1996. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. Acta Otorrinolaringol Esp 47: 67-70.
18. Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, Bienzle U, 1991. 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 85: 214-6.

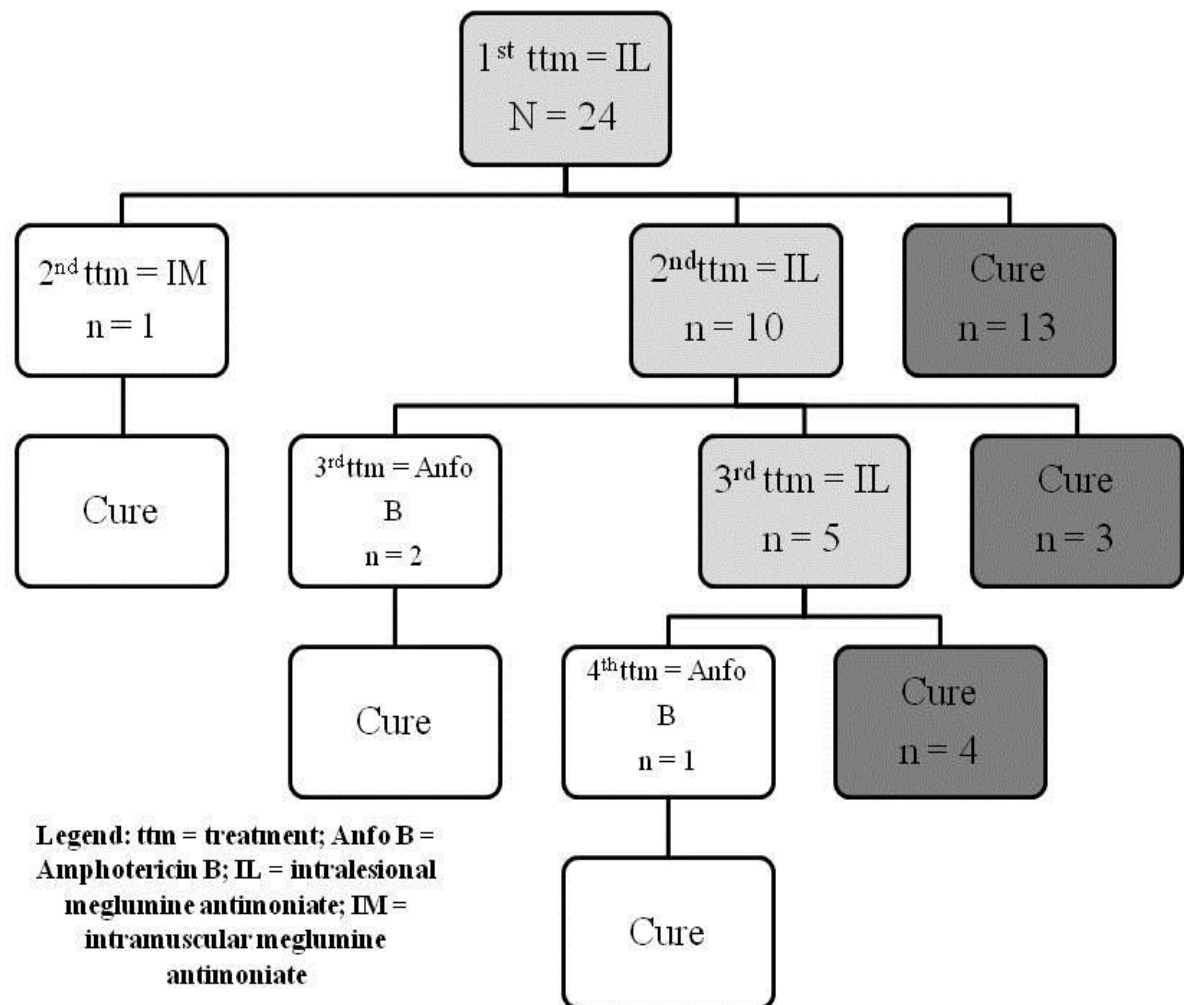
19. Sharquie KE A-TK, Chu AC, 1988. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. *Br J Dermatol* 119: 53-7.
20. Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K, el Sherbini AH, Karkashan E, Khare AK, Jamal A, 1996. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol* 35: 594-7.
21. Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO, 2002. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. *Analytical Bioanalytical Chemistry* 372: 495-502.
22. Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA, 2005. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 213-217.
23. Marsden P, Llanos Cuentas E, Lago E, Cuba C, Barreto A, Costa J, Jones T, 1984. Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia - Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 17: 179-86.
24. Ampuero J, 2009. Efficacy and safety of low-dose pentavalent antimonial for treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Bahia, Brazil: a randomized clinical trial [thesis]. Núcleo de Medicina Tropical. Brasília - DF: Universidade de Brasília, 260.
25. Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G, Jr., Fernandes O, 1998. Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J Infect Dis* 178: 911-914.
26. Mendonça MG, De Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG, 2004. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of american cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis* 189: 1018-1023.
27. Schubach A, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Sartori A, de Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Araujo ML, Souza WJ, Haddad F, Perez Mde A, Pacheco RS, Momen H, Coutinho SG, de Almeida Marzochi MC, Marzochi KB, da Costa



- SC, 2001. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 987-96.
28. Wortmann GW AN, Miller RS, Blazes D, Oster CN, 2000. Cutaneous leishmaniasis following local trauma: a clinical pearl. *Clin Infect Dis* 31: 199-201.
  29. Zauli-Nascimento RC, Miguel DC, Yokoyama-Yasunaka JK, Pereira LI, Pelli de Oliveira MA, Ribeiro-Dias F, Dorta ML, Uliana SR, In vitro sensitivity of *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* Brazilian isolates to meglumine antimoniate and amphotericin B. *Trop Med Int Health* 15: 68-76.
  30. Belkaid Y, Hoffmann KF, Mendez S, Kamhawi S, Udey MC, Wynn TA, Sacks DL, 2001. The role of interleukin (IL)-10 in the persistence of *Leishmania major* in the skin after healing and the therapeutic potential of anti-IL-10 receptor antibody for sterile cure. *J Exp Med* 194: 1497-506.
  31. Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC, 1984. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 78: 561-2.
  32. Zajtchuk JT CJ, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel CR, de Magalhaes AV, Marsden PD, 1989. Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope* 99: 925-39.
  33. Walton BC, Chinel LV, Eguia y Eguia O, 1973. Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *American Journal Tropical Medicine Hygiene* 22: 696-698.

**Figure Legend:**

**Figure 1:** Patients follow-up, since the first intralesional treatment



## 6. CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados sugerem que o AM IL foi eficaz, imediatamente e até dois anos após o primeiro tratamento IL, tanto para o alcance da cura clínica das lesões cutâneas quanto para o não desenvolvimento de LM. Em relação ao desenvolvimento de EA, mostrou-se seguro no tratamento de pacientes com LC e contra-indicação à terapia sistêmica.

Em nossa amostra, houve correlação entre a localização das lesões e o tempo de evolução para cura das mesmas, mostrando que, considerando o tempo até a cicatrização definitiva, lesões em outras localizações demoram mais a serem curadas do que as de membros inferiores. Porém, não foi realizada a descrição da quantidade de antimoniato de meglumina infiltrada em mL/mm<sup>2</sup>, pois não encontramos diferença significativa entre a área das lesões, a quantidade de medicação infiltrada por área de lesão e a quantidade total de medicação infiltrada no primeiro tratamento, entre os grupos com e sem reativação.

## **7. RECOMENDAÇÕES OU DESDOBRAMENTOS**

São necessários estudos comparativos controlados entre o tratamento IL e os tratamentos preconizados, em pacientes pareados por idade, sexo, número de lesões e comorbidades semelhantes, para se confirmar estes achados.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al Jaser M, el-Yazigi A, Croft SL. Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(1):113-6. Journal Article Journal Article.

Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. *Ann Dermatol Venereol*. 1998;125(8):492-5. Journal Article Journal Article

Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86(1):31-3. Journal Article Journal Article

Aronson NE, Wortmann G W, Johnson SC, Jackson JE, Gasser Jr RA, Magill AJ, et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27(6):1457-64. Journal Article Journal Article

Azeredo-Coutinho R B, Mendonça S C F. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In: editor.^editors. XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease; 1997 11-14 November 1997; Caxambu: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz; 1997. p. abstract 530.

Azeredo-Coutinho R B, Mendonca S C, Callahan H, Portal A C, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *The Journal of parasitology*. 2007 Jun; 93(3):688-93. Journal Article Journal Article.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002; 3(5):477-81. Journal Article Journal Article.

Beers MH. Medicamentos para idosos. In: Calkins E, Ford AB, Katz PR, ed.^eds. *Geriatrics Prática*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter 1997:34-52.

Berman JD, Gallalee JF, Gallalee JV. Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;39(1):41-5. Journal Article Journal Article

Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Reviews Infectious Diseases*. 1988;10(3):560-86. Journal Article Journal Article

Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1996;22(5):878-9. Journal Article Journal Article

Bryceson AD, Chulay JD, Ho M, Mugambii M, Were JB, Muigai R, et al. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs I. Clinical and immunological studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985a; 79(5):700-4. Journal Article Journal Article

Bryceson AD, Chulay JD, Mugambi M, Were JB, Gachihi G, Chunge CN, et al. Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985b; 79(5):705-14. Journal Article Journal Article

Carvalho JAM, Garcia RA. [The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19(3):725-33. Journal Article Journal Article

Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1988; 82(1):69-72. Journal Article Journal Article

Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985;34(4):702-9. Journal Article Journal Article

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(1):67-70. Journal Article Journal Article

Conceição-Silva F, Dorea RC, Pirmez C, Schubach A, Coutinho SG. Quantitative study of *Leishmania braziliensis braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with American mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Immunol*. 1990;79(2):221-6. Journal Article Journal Article

Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhaes AV, de Abreu MV, et al. [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(5):447-53. Journal Article Journal Article

Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha AC, Silva JO, Lago EL, et al. [Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia braziliensis* in cutaneous

lesions]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1990;23(4):205-8. Journal Article Journal Article

Crofts MA. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg*. 1976;79(5):111-3. Journal Article Journal Article

Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R. [Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl- glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2000; 33(6):535-43. Journal Article Journal Article

D'Utra e Silva O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1915;7:213-48. Journal Article Journal Article

Falqueto A, Sessa PA. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Veronesi R, Focaccia R, eds. *Veronesi Tratado de Infectologia*. ed. São Paulo: Atheneu 1997:1221-33.

Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Annals Internal Medicine*. 1990; 113(12):934-40. Journal Article Journal Article.

Giatti L, Barreto SM. [Health, work, and aging in Brazil]. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003;19(3):759-71. Journal Article Journal Article

Goodwin LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 1995;89(3):339-41. Journal Article Journal Article

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(1):117-26. Journal Article Journal Article

Gupta P. Electrocardiographic changes occurring after brief antimony administration in the presence of dilated cardiomyopathy. *Postgrad Med J*. 1990;66(782):1089. Journal Article Journal Article

Halim MA, Alfurayh O, Kalin ME, Dammas S, al-Eisa A, Damanhour 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(3):397-9. Journal Article Journal Article

Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, et al. 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(2):214-6. Journal Article Journal Article.

Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, et al. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *Qjm*. 1994a; 87(8):465-72. Journal Article Journal Article.

Hepburn NC, Siddique I, Howie AF, Beckett GJ, Hayes PC. Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994b; 88(4):453-5. Journal Article Journal Article.

Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(5):363-70. Journal Article Journal Article.

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(3):296-306. Journal Article Journal Article.

Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999;354(9185):1191-9. Journal Article Journal Article.

IBGE. Primeiros resultados definitivos do Censo 2010: população do Brasil é de 190.755.799 pessoas. 2011. [cited 07/14/2011]; Available from: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1866&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1866&id_pagina=1)

Jones TC, Johnson WD, Jr., Barretto AC, Lago E, Badaro R, Cerf B, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Journal of Infectious Diseases*. 1987; 156(1):73-83. Journal Article Journal Article.

Kubba R, al-Gindan Y, el-Hassan AM, Omer AH, Kutty MK, Saeed MB. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous induration. *Int J Dermatol*. 1988;27(10):702-6. Journal Article Journal Article.

Kubba R, el-Hassan AM, Al-Gindan Y, Omer AH, Kutty MK, Saeed MB. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol*. 1987;26(5):300-4. Journal Article Journal Article.

Lainson R. The American leishmaniases: some observations on their ecology and epidemiology. *Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene*. 1983;77(5):569-96. Journal Article Journal Article.

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; 18:271-2. Journal Article Journal Article.



Lyons LW, Johnston CB, Covinsky KE, Resnick NM. Geriatric Medicine. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. 40th ed. New York: McGraw-Hill 2001:44-61.

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(2):449. Journal Article Journal Article.

Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1984;78(4):561-2. Journal Article Journal Article.

Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escobel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986;80 (6):859-76. Journal Article Journal Article

Marzochi MAC, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthroponosis and possibilities for their control. Cadernos de Saúde Pública. 1994;10(Suppl. 2):359-75. Journal Article Journal Article.

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

McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. Clin Infect Dis. 1995;21(3):710. Journal Article Journal Article.

Mendonça MG, De Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of american cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? J Infect Dis. 2004 Mar 15;189(6):1018-23. Journal Article Journal Article.

Mendonça SC, Coutinho SG, Amendoeira RR, Marzochi MC, Pirmez C. Human American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania b. braziliensis*) in Brazil: lymphoproliferative responses and influence of therapy. Clinical and Experimental Immunology. 1986;64(2):269-76. Journal Article Journal Article.

Mendonça SC, Souza WJ, Nunes MP, Marzochi MC, Coutinho SG. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1988;83(3):347-55. Journal Article Journal Article.

Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for leishmaniasis. Analytical Bioanalytical Chemistry. 2002; 372(3):495-502. Journal Article Journal Article.

Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, Ministério da Saúde. 2007:182. Journal Article Journal Article

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

Mortari SR. Determinação da concentração total de antimônio e de suas espécies químicas em amostras clínicas de pacientes com leishmanioses [Doutorado]. Rio de Janeiro: Pontifícia Universidade Católica (PUC); 2001.

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, et al. Mucosal leishmaniasis ("espúndia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2000; 42 (6):321-5. Journal Article Journal Article

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(2):207-9. Journal Article Journal Article

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. 1997c;36(6):463-8. Journal Article Journal Article

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. Pathologie Biologie. 1997a;45(6):496-69. Journal Article Journal Article

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(6):651-5. Journal Article Journal Article

Oster CN, Chulay JD, Hendricks LD, Pamplin CL, 3rd, Ballou WR, Berman JD, et al. American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 1985; 34(5):856-60. Journal Article Journal Article

Pessôa SB, Barretto MP. Leishmaniose Tegumentar Americana. ed. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação 1948.

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. 2008. 193p. Journal Article Journal Article

Pupo JA. Estudo clínico de leishmaniose tegumentar americana (*Leishmania braziliensis* - Vianna 1911). Revista do Hospital das Clínicas. 1946; 1(2):113-64. Journal Article Journal Article.

Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). Lancet. 1980; 2(8188):226-9. Journal Article Journal Article

Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. Brazilian Journal Medical Biological Research. 1999; 32(3):297-301. Journal Article Journal Article

Roberts WL, Berman JD, Rainey PM. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. Antimicrobial Agents Chemotherapy. 1995; 39(6):1234-9. Journal Article Journal Article.

Rodrigues ML, Costa RS, Souza CS, Foss NT, Roselino AM. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1999; 41(1):33-7. Journal Article Journal Article.

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(4):525-8. Journal Article Journal Article.

Romero GAS, Hueb M, D'Oliveira Jr A, Schubach A. Simpósio sobre Tratamento das Leishmanioses. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2001; 34 (suppl III):58-68. Journal Article Journal Article.

Rozenfeld S, Pepe VLE. Guia Terapêutico Ambulatorial. Ed. Porto Alegre: Artes Médicas 1992/93.

Rozenfeld S. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. Cadernos de Saúde Pública. 2003; 19(3):717-24. Journal Article Journal Article.

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(4):394-8. Journal Article Journal Article.

Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo VO. [Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity]. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2000; 33(4):383-8. Journal Article Journal Article.

Sampaio RN, Paula CD, Sampaio JH, Furtado RS, Leal PP, Rosa TT, et al. [The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40mg Sb<sup>V</sup>/kg/day, 12/12hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1997;30(6):457-63. Journal Article Journal Article.

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(3):179-81. Journal Article Journal Article.

Schubach A, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Sartori A, de Oliveira-Neto MP, Mattos MS, et al. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001; 96(7):987-96. Journal Article Journal Article.

Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G, Jr., et al. Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J Infect Dis*. 1998a; 178(3):911-4. Journal Article Journal Article.

Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G, Jr., et al. Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J Infect Dis*. 1998a; 178(3):911-4. Journal Article Journal Article.

Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araújo ML, Oliveira AL, et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *American Journal Tropical Medicine Hygiene*. 1998b; 8(6):824-7. Journal Article Journal Article.

Schubach A, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, et al. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002;35(suppl III):102-3. Journal Article Journal Article.

Schubach A. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados [Mestrado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ; 1990. Tese.

Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(3):213-7. Journal Article Journal Article

Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy - a viable option for the management of cutaneous

leishmaniasis. Quarterly Journal Medicine. 1999;92(11):659-67. Journal Article  
Journal Article.

Sharquie KE. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. J Dermatol. 1995;22(10):732-7. Journal Article Journal Article.

SINAN. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. 2011 [cited 07/14/2011]; Available from: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/Ita/bases/ltabrnet.def>.

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(1):107-11. Journal Article Journal Article.

Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Clin Infect Dis. 1993;16(3):417-25. Journal Article Journal Article.

Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K, et al. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. Int J Dermatol. 1996;35(8):594-7. Journal Article Journal Article.

Thakur CP, Kumar K. Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis. Indian Journal Medical Research. 1990;91:144-8. Journal Article Journal Article.

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; 178:1024-5. Journal Article Journal Article.

Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. Lancet. 1983;2(8349):569. Journal Article Journal Article.

Vieira FA. Estudos sobre o comportamento do antimoniato de meglumina no corpo humano e em macacos Rhesus. Rio de Janeiro, 2008 Tese de Doutorado - Departamento de Química.

Walton BC, Chinel LV, Eguia y Eguia O. Onset of espondia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. American Journal Tropical Medicine Hygiene. 1973;22(6):696-8. Journal Article Journal Article.

World Health Organization. Control of Leishmaniases: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization 1990:1-158.

World Health Organization. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. Letter. Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O.; 2001 6 april 2001. Report No.

World Health Organization. The Leishmaniases. WHO Technical Report Series. World Health Organization; 1984. Report No.: 701.

Yarbuth AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A. Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate. *Annals Tropical Medicine Parasitology*. 1994;88:37-41. Journal Article Journal Article.

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO A

Ficha de coleta de dados dos pacientes com LTA forma cutânea, submetidos a tratamento intralesional (2000 – 2006) no Ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigileish) – IPEC - FIOCRUZ

#### IDENTIFICAÇÃO

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Prontuário:** \_\_\_\_\_

**Data de nascimento:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_ anos (à época do tratamento)

**Naturalidade:** \_\_\_\_\_ **Raça:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** (1) Feminino (2) Masculino [ ]

**Grau de instrução:** [ ]  
 (1) Analfabeto (2) 1º grau completo (3) 1º grau incompleto (4) 2º grau completo (5) 2º grau incompleto (6) superior completo (7) superior incompleto

**A região é considerada:** [ ]  
 (1) Área endêmica (2) Área não endêmica

**Profissão na época da infecção?** [ ]  
 (1) Técnica, Científica (2) Administrativa (3) Comércio (4) Prestador de Serviço (5) Agropecuária (6) Indústria e Construção civil (7) Transporte e Comunicação (8) Outra Ocupação (9) Dona de casa (10) Aposentado (11) Estudante

**Local provável da infecção?** [ ]  
 (1) Rio e Grande Rio (2) Outra área dentro do estado RJ (3) Fora do estado do RJ  
 Informar o possível Bairro: \_\_\_\_\_

**Qual foi o motivo para estar no local citado acima?** [ ]  
 (1) Domicílio (2) Trabalho (3) Viagem (4) Outros

Se a resposta for 4, especificar: \_\_\_\_\_

**Tempo de evolução da(s) lesão (ões), em meses, até o diagnóstico** [ ]

## Localização das lesões

1. Membros superiores: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
2. Membros inferiores: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
3. Tronco anterior: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
4. Tronco posterior: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
5. Cabeça: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
6. Pescoço: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
7. Glúteos: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
8. Genitália: (1) Sim (2) Não [ ] Quantas? \_\_\_\_\_
- Número total de lesões: [ ]

**Presença de comorbidades:**

- 1 - Diabetes Mellitus: 1 – Sim 2 – Não [ ]
- 2 - Hipertensão arterial sistêmica: 1 – Sim 2 – Não [ ]
- 3 - Cardiopatia: 1 – Sim 2 – Não [ ]
- 4 - Doença renal crônica: 1 – Sim 2 – Não [ ]
- 5 - Tuberculose: 1 – Sim 2 – Não [ ]
- 6 - Neoplasias: (1) Sim (2) Não [ ]
- 7 - Doença respiratória crônica: (1) Sim (2) Não [ ]
- 8 - Outras doenças endócrinas: (1) Sim (2) Não [ ]

Qual(is)? \_\_\_\_\_

- 9- Outras doenças: 1 – Sim 2 – Não [ ]

Qual(is)? \_\_\_\_\_

## Uso de medicamentos:

- 1 - Hipoglicemiantes orais: (1) Sim (2) Não [ ]
- 2 - Outros hipoglicemiantes: (1) Sim (2) Não [ ]
- 3 - Anti-hipertensivos: (1) Sim (2) Não [ ]
- 4 - Diuréticos: (1) Sim (2) Não [ ]
- 5-Betabloqueadores: (1) Sim (2) Não [ ]



- 6 - Sistema renina-angiotensina: (1) Sim (2) Não [ ]
- 7 - Bloqueador de canal de cálcio: (1) Sim (2) Não [ ]
- 8 - Vasodilatadores: (1) Sim (2) Não [ ]
- 9 - Terapia cardíaca: (1) Sim (2) Não [ ]
- 10 - Redutores de lipídios séricos: (1) Sim (2) Não [ ]
- 11- Anti-asmáticos: (1) Sim (2) Não [ ]
- 12 – Antituberculínicos: (1) Sim (2) Não [ ]
- 13 - Outros: (1) Sim (2) Não [ ]

Qual (is)? \_\_\_\_\_

Intradermo-reação de Montenegro: [ ]

(1) Reator forte; (2) Reator fraco; (3) Não reator; (4) Não realizada

Intradermo-reação de Montenegro em mm: [ ]

Escarificação: [ ]

1-Positiva; 2- Negativa; 3- Não realizada

Exame Histopatológico: [ ]

1- Processo inflamatório crônico;

2- Processo inflamatório crônico e amastigotas;

3- Processo inflamatório granulomatoso;

4- Processo inflamatório granulomatoso e amastigotas;

5- Processo inflamatório crônico granulomatoso;

6- Processo inflamatório crônico granulomatoso e amastigotas ;

7- Processo inflamatório crônico inespecífico;

8- Indeterminado.

Imprint: [ ]

1- Positivo; 2- Negativo; 3- Não realizado

Cultura para LTA: [ ]

1-Positiva; 2- Negativa; 3-Contaminada; 4-Não realizada

Sorologia ELISA: [ ]

1-Reator; 2- Não reator; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia RIFI (valor): [ ]

Sorologia RIFI: [ ]

1-Positiva:  $\geq 1/40$ ; 2- Negativa:  $< 1/40$ ; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5-Ignorada

Qual o motivo da indicação do tratamento intralesional? [ ]

1- Presença de alterações basais clínicas equivalentes a efeito adverso nível  $\geq G3$ ;

2- Presença de alterações basais laboratoriais equivalentes a efeito adverso nível  $\geq G2$ ;

3- Presença de alterações basais eletrocardiográficas equivalentes a efeito adverso nível  $\geq G4$  e/ou QTc basal  $\geq 0,46$ ms (equivalente a EA nível G1) ;

4- Pacientes com problemas mentais;

5- alcoolismo;

6- recusa ao tratamento intramuscular;

7- outros -----.

Número de aplicações intralesionais realizadas? [ ]

Quantidade de antimoniato de meglumina (em mL) aplicada por sessão:

1ª sessão: [ ]

2ª sessão: [ ]

3ª sessão: [ ]

4ª sessão: [ ]

5ª sessão: [ ]

Tempo de cicatrização em dias: [ ]

Sorologia ELISA na cura: [ ]

1-Reator; 2- Não reator; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia RIFI na cura (valor): [ ]

Sorologia RIFI na cura: [ ]

1-Positiva:  $\geq 1/40$ ; 2- Negativa:  $< 1/40$ ; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia ELISA um ano após o tratamento: [ ]

1-Reator; 2- Não reator; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia RIFI um ano após o tratamento (valor): [ ]

Sorologia RIFI um ano após o tratamento: [ ]

1-Positiva:  $\geq 1/40$ ; 2- Negativa:  $< 1/40$ ; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia ELISA dois anos após o tratamento: [ ]

1-Reator; 2- Não reator; 3- Indeterminada; 4- Não realizada; 5- Ignorada

Sorologia RIFI dois anos após o tratamento (valor): [ ]

Sorologia RIFI dois anos após o tratamento: [ ]

(1)Positiva:  $\geq 1/40$ ; (2)Negativa:  $< 1/40$ ; (3)Indeterminada; (4)Não realizada; (5)Ignorada

Conclusão do tratamento? [ ]

(1) Sim (2) Não

Motivo da não conclusão: [ ]

(1) Efeito adverso; (2) Abandono do tratamento; (3) Má resposta à terapia; (4) Não se aplica

Freqüência e intensidade de efeitos adversos:

(1) G1; (2) G2; (3) G3; (4) G4; (5) sem alterações; (6) Não realizado; (7) ignorado

Sinais ou sintomas gerais: [ ]

Alergia: [ ]

Reação local: [ ]

Farmacodermia: [ ]

Hemoglobina: [ ]

Plaquetopenia: [ ]

Neutropenia: [ ]

Uréia:	[ ]
Creatinina:	[ ]
Hipoglicemia:	[ ]
Hiperglicemia:	[ ]
TGO/AST:	[ ]
TGP/ALT:	[ ]
Fosfatase alcalina:	[ ]
Amilase:	[ ]
Lípase:	[ ]
Triglicerídeos:	[ ]
Colesterol:	[ ]
Hipopotassemia:	[ ]
ECG:	[ ]

Epitelização total das lesões, até 120 dias após a primeira aplicação intralesional? [ ]

(1) Sim; (2) Não; (3) Ignorado

Resposta terapêutica tardia: (1) Sim (2) Não (3) Ignorado

Desaparecimento de crostas até um mês após a epitelização? [ ]

Desaparecimento de descamação (superfície lisa) até 3 meses após a epitelização?

[ ]

Desaparecimento de infiltração até 9 meses após a epitelização? [ ]

Desaparecimento de eritema até 12 meses após a epitelização? [ ]

Houve surgimento de lesão mucosa durante o seguimento? [ ]

Reaparecimento de qualquer estágio anterior ao alcançado, mantida em 2 observações realizadas com intervalo de pelo menos duas semanas? [ ]

Desfecho com cura? (1) Sim (2) Não [ ]

## 9.2 ANEXO B

**Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz**  
**Centro de Referência em LTA**  
**Credenciado SVS-MS / SES-RJ / SMS-RJ**  
**Rotina de Atendimento de Pacientes**

### ***Quem é atendido?***

Paciente encaminhado, com suspeita de LTA, por profissional de saúde ligado aos programas de leishmanioses das SMS ou por médico. Paciente de demanda espontânea, proveniente de área endêmica de LTA com lesão cutânea ou mucosa suspeita.

### ***Conduta inicial***

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

Nos casos em que o diagnóstico de outra doença seja estabelecido apenas com estes critérios, encaminhar o paciente para buscar tratamento na rede de saúde. Entretanto, casos de simples resolução, poderão ser medicados e reagendados para verificar a evolução. Casos de doenças graves ou de difícil diagnóstico, que necessitem ser bem documentados para um encaminhamento adequado, poderão ser investigados, sempre que possível.

### ***Critérios para Investigar LTA***

Paciente proveniente de área endêmica ou suspeita; apresentando lesão cutânea ulcerosa, papulo-tuberosa, verrucosa ou em placa; única ou múltipla; com evolução superior a 30 dias; com ou sem adenopatia associada.

Outros pacientes provenientes de área endêmica, porém, de difícil diagnóstico: apresentando lesões sugestivas e intradermorreação de Montenegro negativa; adenomegalia localizada sem lesão cutânea; má resposta ou recidiva após um primeiro tratamento para LTA.

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

Antes de se realizar a biópsia, verificar a pertinência de coleta de secreção para exame micológico e bacteriológico a fim de diagnosticar esporotricose, micetomas, botriomicose, nocardiose, actinomicose etc.

A infecção bacteriana secundária e o eczema, se presentes, deverão ser tratados com cuidados locais (água, sabão de coco e anti-sépticos) e, se necessário, antibióticos tópicos ou orais e corticoterapia tópica ao redor da lesão, além da suspensão do uso de irritantes tópicos e de medicamentos inadequados. Esse procedimento reduzirá a contaminação da cultura para *Leishmania* do fragmento de biópsia de pele e, em alguns casos, poderá resultar na cicatrização de lesões inespecíficas, tornando desnecessária a investigação.

### ***Rotina para Diagnóstico Clínico-Laboratorial (pré-tratamento)***

**Avaliação clínica e dermatológica:** Exame clínico geral e exame dermatológico com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões.

**Avaliação otorrinolaringológica:** Realizada com fibra ótica, com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões.

### **Intradermorreação de Montenegro**

Utiliza-se a leishmanina distribuída pela CGLAB / SVS / MS, contendo 40 µg de nitrogênio protéico por mililitro e fenol 0,4% como conservante. Após assepsia local com álcool 70°, injeta-se 0,1 ml de antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço. O grau de resposta cutânea é medido 48 horas após a injeção. A endureção é marcada com caneta esferográfica, medida em milímetros, decalcada em papel umedecido e arquivada no prontuário do paciente. Uma endureção de 5 mm ou mais em seu maior diâmetro é considerada positiva.

### **Sangue:**

Resposta linfoproliferativa a antígenos de *Leishmania* e *S. schenckii* "in vitro" ("Projeto Fátima")

Reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Leishmania*

Sorologia para Leishmaniose

Sorologia para esporotricose (soroteca do Serviço de Micologia)

Sorologias para paracoccidiodomicose, histoplasmose e VDRL (quando indicado, especialmente nos casos de lesões mucosas)

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

Eletroforese de hemoglobina (quando indicado, em úlceras de perna)

Hemograma

Coagulograma (pacientes com indicação de biópsia mucosa)

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

### **Eletrocardiograma (ECG)**

**Radiografia do tórax e** (rotina nos casos de adenomegalia cervical e de lesões mucosas)

**Radiografia dos seios para nasais** (rotina apenas nos casos de lesões mucosas)

**Fezes:** exame parasitológico (no caso de exame negativo, uma segunda amostra deve ser coletada antes de iniciar o tratamento antimonial)

**Outros exames:** direcionados pela história e/ou exame clínico

### **Escarificação da borda da lesão cutânea:**

Esfregaço em lâmina de vidro para exame direto corado pelo Giemsa (realizado pelo serviço de parasitologia no dia da biópsia cutânea)

### **Biópsia cutânea e/ou mucosa e / ou de gânglio periférico:**

Formol (histopatologia e imunohistoquímica para LTA)

Solução salina estéril - 2 frascos (cultura para fungos e para micobactérias)

Solução salina estéril (cultura para germes piogênicos e actinomicetos, se indicado)

Solução salina estéril com antibiótico e antifúngico (cultura para *Leishmania*)

Imprint em lâmina de vidro (exame direto corado pelo Giemsa)

Congelação em gelo seco ou nitrogênio líquido em meio OCT (imunopatologia)

Congelação em gelo seco ou nitrogênio líquido em frasco eppendorf (PCR)

## ***Tratamento Padrão***

### **Medidas Gerais:**

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

No caso da presença de crostas e obstrução nasal, as cavidades nasais deverão ser instiladas com solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% por várias vezes ao dia durante todo o período do acompanhamento, a fim de possibilitar uma boa visualização das mucosas das cavidades nasais, assim como o alívio sintomático do paciente.

Lavar as lesões cutâneas diariamente com água e sabão, removendo as crostas e secreções.

Nos casos de lesões abaixo dos joelhos, sem insuficiência arterial associada, o repouso com os membros inferiores elevados, durante o maior tempo possível, é um excelente método terapêutico auxiliar.

### **Medidas específicas:**

O antimoniato de N-metil-glucamina (antimoniato de meglumina) é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de  $Sb^{5+}$ . Portanto, 5mL correspondem a 405mg de  $Sb^{5+}$  e cada mL a 81mg de  $Sb^{5+}$ .

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes de LC e de LM com doses de 20mg  $Sb^{5+}$ /kg/dia, até a dose máxima diária de 850mg, via intramuscular ou endovenosa, por um período mínimo de quatro semanas. A administração EV pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via EV, não há necessidade de diluição, embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração. 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  $Sb^{5+}$ /kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original.



O Ministério da Saúde recomenda tratar os pacientes de LC com doses de 10-20 mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 20 dias. Os pacientes de LM devem utilizar doses de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos deve-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha. Na forma cutânea difusa, pode haver uma boa resposta inicial, porém são freqüentes as múltiplas recidivas.

**No Centro de Referência em Leishmanioses - IPEC - Fiocruz**, a dose de 5mgSb<sup>5+</sup>/kg/dia\* IM é utilizada na rotina de tratamento de pacientes de LTA.

Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias. Caso não ocorra progressão para a cura o tratamento poderá ser reiniciado, na mesma dosagem e tempo de administração.

Os pacientes com a forma mucosa serão 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.

Pacientes idosos ou apresentando outras complicações clínicas, podem ser tratados em regime de internação hospitalar ou de hospital-dia. 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. As freqüentes interrupções e dificuldade de concluir o esquema antimonial em **idosos e pacientes com comorbidades** (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), mesmo quando tratados em regime de internação ou de hospital-dia, induziu o uso **de 5 mg Sb<sup>5+</sup>/ kg/ dia em séries de 10 dias**, atualmente adotada para esses casos. No tratamento da forma cutânea, caso não ocorra epitelização das lesões até o final da 3ª série, parar o

---

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

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

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

tratamento e avaliar quinzenalmente. No tratamento da forma mucosa, administrar a quantidade de séries necessárias até a epitelação 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 a tratamento **intralesional** com antimoniato de meglumina. 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 epitelação das lesões no 30º dia, avaliar a evolução quinzenalmente. Caso não ocorra progressão para a cura o re-tratamento com o mesmo esquema terapêutico poderá ser considerado.

Pacientes com lesões na laringe ou com extensas lesões nas vias aéreas e digestivas superiores deverão ser internados a fim de prevenir a instalação de um quadro de insuficiência respiratória por edema local, mais provável de ocorrer nas primeiras 72 horas após início do tratamento. A profilaxia com corticosteróides deverá ser iniciada antes da primeira dose do tratamento específico. Utiliza-se hidrocortisona 100mg EV, de 6/6h durante um mínimo de 24 horas, e descontinuada durante os próximos dois dias.

Em todos os casos os pacientes deverão ser avaliados antes e, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento. A avaliação deverá constar de 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. Alterações eletrocardiográficas freqüentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (suspender temporariamente o tratamento caso QTc > 0,46 segundo). O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoniato de meglumina, orientar as mulheres em idade fértil para uso de método contraceptivo de barreira.

Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomeçar, deverão dar seqüência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção.

Nos casos confirmados parasitologicamente, quando houver evolução aberrante ou má resposta à terapêutica, deverá ser investigada a co-infecção pelo

HIV. Os casos sem diagnóstico parasitológico, que apresentem recidivas ou evolução para LM, deverão ser reinvestigados. Confirmado o diagnóstico de LTA, o tratamento deverá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia. Em caso de insucesso no segundo tratamento, avaliar a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia\* ou de outra droga como a anfotericina B ou a pentamidina.

A anfotericina B deverá ser diluída em solução de glicose 5% a uma concentração de 0,1mg/mL (não utilizar soluções contendo eletrólitos). A administração deve ser diária ou em dias alternados, por um período de 1 a 4 horas de infusão endovenosa. A dose inicial é de 0,3-0,5mg/Kg/dia aumentando-se progressivamente até 1mg/Kg/dia, até alcançar a dose máxima diária de 50mg. As doses totais recomendadas são de 1 a 1,5g para LC e, de 2,5 a 3g para LM.

A Pentamidina pode ser encontrada sob a formulação de mesilato e de isotionato, em frascos/ampolas contendo 300mg. A formulação de isotionato costuma ser melhor tolerada. A droga deve ser administrada após a alimentação devido a sua ação hipoglicemiante. A dose habitual é de 2-4mg/Kg, IM, em dias alternados durante 5 a 25 semanas, ou por período mais prolongado se necessário. O Ministério da Saúde recomenda que a dose total não ultrapasse 2g e alguns autores têm utilizado esquemas curtos com sucesso

### ***Rotina de acompanhamento durante e após o tratamento:***

Exames laboratoriais

### **Monitorização da toxicidade:**

Hemograma, glicose, uréia, creatinina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, lipase e ECG deverão ser realizados, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento e no término deste. Em casos de alterações persistentes ou rapidamente progressivas, recomenda-se a suspensão temporária do tratamento até a normalização dos exames. Os exames alterados no término do tratamento devem ser monitorados até a sua normalização.

Para Anfotericina B acrescentar dosagens de Na e K e utilizar intervalos de avaliação mais curtos.

Ao utilizar-se a **Pentamidina**, a glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante 6 meses sempre que a dose total ultrapassar 1g.

### **Sorologias para LTA:**

Deverão ser realizadas em todas as consultas de retorno, podendo utilizadas como critério adicional de cura.

### **Sorologia anti-HIV:**

Deverá ser solicitada nos casos de evolução aberrante (lesões fora do padrão clínico usual, apresentando exuberância parasitária, teste de Montenegro não reator etc.) e má resposta terapêutica.

## ***Acompanhamento Clínico***

### **Pacientes com forma cutânea**

#### **Avaliação clínica e dermatológica:**

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento, de acordo com as condições clínicas do paciente, e imediatamente após o tratamento.

Ao término do tratamento espera-se que as lesões estejam epitelizadas (recoberta por uma "pele fina"), embora possam apresentar crostas e descamação na sua superfície, infiltração (bordas salientes, perceptíveis à palpação) e mantenham algum grau de eritema (cicatriz rósea).

Nos casos em que não ocorra epitelação das lesões (geralmente úlceras localizadas abaixo dos joelhos), manter sem tratamento específico (apenas cuidados locais) e reavaliar quinzenalmente, devendo ser observada a contínua melhora da lesão, com superficialização do fundo e diminuição da área ulcerada devido a epitelação progressiva das bordas. Lesões localizadas acima dos joelhos costumam epitelar totalmente em até 30 dias após o término do tratamento, enquanto lesões localizadas nas pernas e pés poderão demorar 90 dias ou mais, especialmente no caso de insuficiência vascular associada.

A partir da constatação da epitelação das lesões, os pacientes deverão ser reavaliados após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser observada a cicatrização progressiva das lesões: a) ausência de crostas na avaliação do primeiro mês; b) ausência de descamação até o terceiro mês; c) ausência de infiltração até sexto (eventualmente nono) mês e d) ausência de eritema até o nono mês (eventualmente um ano).

Caso não se observe a tendência progressiva, inicialmente, para a epitelização e, posteriormente, para a cicatrização total, deve-se reavaliar o diagnóstico (principalmente nos casos tratados sem comprovação parasitológica) e/ou considerar a necessidade de reiniciar o tratamento.

### **Avaliação otorrinolaringológica**

Nos pacientes sem lesão mucosa anterior ao tratamento, devem ser realizadas no término do tratamento, após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser monitorado o eventual surgimento de lesões mucosas.

### **Pacientes com forma mucosa**

#### **Avaliação clínica:**

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento, de acordo com as condições clínicas do paciente, e imediatamente após o tratamento.

#### **Avaliação otorrinolaringológica:**

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias de tratamento e no término do mesmo. A partir da constatação da epitelização e desinfiltração das lesões, os pacientes deverão ser reavaliados após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser monitorada a eventual reativação das lesões mucosas.

### **Recidivas de lesões e/ou evolução de um caso de forma cutânea para a forma mucosa**

Pacientes com lesões recidivantes deverão reiniciar a investigação diagnóstica (principalmente aqueles sem comprovação parasitológica) e/ou reiniciar o tratamento, de preferência em regime de internação ou hospital-dia.

Pacientes que evoluírem da forma cutânea para a forma mucosa, necessariamente deverão submeter-se à rotina de investigação para LM.

Em ambos os casos, atentar para a possibilidade para a co-infecção pelo HIV ou outras doenças associadas de natureza infecciosa ou degenerativa.

### 9.3 ANEXO C

#### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido<sup>1</sup>**

**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 21045-900

**TELEFONES** (0xx21) 598-4260 / 598-4263 / 598-4266 / 290-1943 FAX (0xx21) 590-9988

**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

---

<sup>1</sup> 1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

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 Pacheco Schubach 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 glucantime 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 glucantime.

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 antialérgicos. 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.

Os medicamentos glucantime 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 <sup>2</sup> :	Data
_____	_____
Nome testemunha <sup>2</sup> :	Data

<sup>2</sup> 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.