

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

ÉRICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS

TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO
CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (2002 A
JULHO 2011)

Rio de Janeiro, 2013

TESE DPCDI-IPEC

E.C.F.VASCONCELLOS

2013

**TRATAMENTO INTRALESIONAL DA
LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO
DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE
JANEIRO (2002 A JULHO 2011)**

ÉRICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências, sob a orientação da Profa Dr^a Maria Inês Fernandes Pimentel e do Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Rio de Janeiro, 2013

ÉRICA DE CAMARGO FERREIRA E VASCONCELLOS

TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (2002 A JULHO 2011)

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Profa Dr^a Maria Inês Fernandes Pimentel
Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovada em 27/11/2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Célio de Almeida Marzochi (Presidente)
Doutor e Livre-Docente em Parasitologia Aplicada – IPEC

Prof^a Dr^a Cláudia Maria Valete Rosalino (Revisora)
Doutora em Saúde Pública - IPEC

Prof. Dr. Antônio Macedo D’Acri
Doutor em Medicina - UNIRIO

Prof^a Dr^a Maria Helena de Araújo Melo
Doutora em Ciências – UNIRIO

Prof^a Dr^a Maria de Fátima Madeira (Suplente)
Doutora em Ciências – IPEC

AGRADECIMENTOS

Sempre, em primeiro lugar, a Deus, fonte de toda vida.

Aos meus pais José Ferreira e Ana Lúcia Camargo Ferreira, ao meu irmão Tiago de Camargo Ferreira e à minha tia Maria Aparecida Camargo, meus exemplos e minhas fortalezas, desde sempre.

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

À minha orientadora, colega e amiga, D^{ra}. Maria Inês Fernandes Pimentel, por toda dedicação e paciência nesta jornada. És um grande exemplo a ser seguido!

À doutora Ginelza Peres Lima dos Santos, além de Fátima Peres e Michele Moreira, nossos “braços direitos”.

À D^{ra}. Fátima da Conceição Silva, sempre me ensinando e enriquecendo.

À D^{ra}. Cláudia Maria Valete-Rosalino, colega e amiga, com quem convivo desde meus primeiros anos no IPEC e que também sempre se colocou e se coloca à disposição para enriquecer aquilo a que me proponho a fazer.

Aos demais colegas do ambulatório do LabVigileish, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, D^{ra}. Mariza de Matos Salgueiro, Dr. Maurício Naoto Saheki 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 querida Liliane de Fátima Antônio, uma amiga adquirida ao longo desses anos no IPEC, sempre pronta a ajudar, ensinar, corrigir e, principalmente, apoiar!

À Marly e à Rosana, 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, Priscila Tavares de Sá, Carla, Tatiana, Cristiano e corpo docente do curso de Doutorado, pelo apoio, especialmente durante meu período gestacional e pós-parto.

À Raquel Carvalhaes de Oliveira Vasconcellos, 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 minhas amigas Luciana Saraiva e Tatiana Silva Costa Gregory Benzi, colegas de especialização e de profissão, pelo incentivo.

À Ana Cristina Nunes Ruas, um “anjo da guarda” e uma grande amizade que tenho desde a seleção para o Mestrado.

A Márcia Lucena, Débora Cristina, Renata Barcelos, Fernanda Silva, Ananda Dutra, nossas queridas da equipe de fonoaudiologia, sempre sorridentes e alegres. Vocês são um acalento especial para mim.

A Analucia Gomes Lopes Oliveira, com seu sorriso constante.

A Sandro Javier Bedoya Pacheco, sempre prestativo.

Finalmente, ao apoio financeiro recebido das seguintes instituições: Convênio Secretaria Municipal de Saúde-RJ / Fiocruz, CNPq, PAPES4 Fiocruz, PAPES5 Fiocruz/CNPq, FAPERJ.

DEDICATÓRIA

Aos meus amores: meu marido, Leandro, e nossos filhos, Mateus e Marina, que me deram força para alcançar as metas. Sentiram minha ausência, mesmo quando eu estava presente. Esta vitória é nossa e para vocês.

*Não dá mais prá negar
O mar é Deus e o barco sou eu
E o vento forte que me leva prá frente
É o amor de Deus (Mons. Jonas Abib)*

Vasconcellos, ECF. **TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (2002 A JULHO 2011)**. Rio de Janeiro, 2013. 92 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença que acomete a pele e as mucosas das vias aerodigestivas superiores. Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados há muitas décadas como fármacos de primeira linha para o seu tratamento. Pacientes com poucas lesões cutâneas, com impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou com sinais de toxicidade importante ao antimônio por via sistêmica, podem ser submetidos ao tratamento intralesional com antimoníato de meglumina. Objetivos: descrever a eficácia e a segurança do antimoníato de meglumina administrado por via intralesional, para o tratamento da leishmaniose cutânea. Método: Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, tipo série de casos, de pacientes atendidos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – FIOCRUZ, de 2002 até julho de 2011, que tivessem sido tratados para leishmaniose cutânea com aplicação intralesional de antimoníato de meglumina, após tratamento sistêmico com o mesmo fármaco. Além disso, relatamos dois casos especiais de pacientes tratados com antimoníato de meglumina intralesional: o primeiro, de um paciente que apresentou resistência ao antimoníato de meglumina sistêmico e intralesional, não tolerou anfotericina B e respondeu apenas à pentamidina. O outro, de paciente com eczema generalizado após antimoníato de meglumina sistêmico e que desenvolveu eczema bolhoso em local de aplicação intralesional do mesmo fármaco. Resultados: Pacientes com leishmaniose cutânea apresentaram boa resposta terapêutica ao antimoníato de meglumina administrado por via intralesional com um mínimo de efeitos adversos, geralmente sem necessidade de mudar o fármaco para outros de mais difícil administração e alto custo, e sem desenvolvimento de lesões mucosas. Medicamentos de segunda ou terceira escolha são eficazes, na ausência de resposta prévia ao antimoníato de meglumina sistêmico e intralesional. A via intralesional deve ser evitada em caso de farmacodermia ao antimoníato de meglumina sistêmico.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar americana; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; Terapêutica; Antimoníato de meglumina; Intralesional.

Vasconcellos, ECF. **TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (2002 A JULHO 2011)**. Rio de Janeiro, 2013. 92 p. Thesis [PhD in Infectious Diseases Clinical Research] – Evandro Chagas Clinical Research Institute

ABSTRACT

American tegumentary leishmaniasis is a disease that affects the skin and mucous membranes of the upper aerodigestive tract. Pentavalent antimonial compounds have been used for decades as a first-line drugs for its treatment. Patients with few skin lesions, with inability to receive parenteral medication regularly or with signs of significant toxicity to antimony systemically, may be subjected to treatment with intralesional meglumine antimoniate. Objectives: To describe the efficacy and safety of meglumine antimoniate administered intralesionally, for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Methods: We conducted a descriptive, retrospective case series of patients treated at the Leishmaniasis Surveillance Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, from 2002 until July 2011, which had been treated for cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate after systemic treatment with the same drug. In addition, we report two special cases of patients treated with intralesional meglumine antimoniate: the first, a patient who was resistant to systemic and intralesional meglumine antimoniate, did not tolerate amphotericin B and answered only to pentamidine. The other one reports a patient with generalized eczema after systemic meglumine antimoniate and moderate eczema at the place of intralesional injection of the same drug. Results: Patients with cutaneous leishmaniasis showed good therapeutic response to intralesional meglumine antimoniate, with a minimum of adverse effects, generally without changing the drug to other one of more difficult and costly administration, without development of mucosal lesions. Drugs of second or third choice are effective in the absence of prior response to systemic meglumine antimoniate and intralesional. The intralesional route should be avoided in cases of pharmacodermia after systemic meglumine antimoniate .

Keywords: American tegumentary leishmaniasis; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; Therapy; Meglumine antimoniate; Intralesional.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AM	Antimoniato de meglumina
ANFO B	Anfotericina B
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
EA	Efeito(s) adverso(s)
ECG	Eletrocardiograma
FAPERJ	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
G1	Efeito adverso grau leve
G2	Efeito adverso grau moderado
G3	Efeito adverso grau grave
G4	Efeito adverso muito grave (com risco de morte)
IL	Intralesional
IM	Intramuscular
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IV	Intravenoso(a)
LabVigileish	Laboratório de Vigilância em Leishmanioses
LC	Leishmaniose cutânea
LM	Leishmaniose mucosa
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>p</i>	<i>p</i>-valor
PAPES	Programa Estratégico de Apoio à Pesquisa em Saúde
QTc	Intervalo QT corrigido
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 3

Tabela 1 – Descrição dos efeitos adversos, seus graus de toxicidade e frequências, durante tratamentos intralesionais após interrupção de tratamento sistêmico por efeitos adversos, falha terapêutica ou recidiva relacionadas a terapia sistêmica prévia com antimoniato de meglumina (n=32 pacientes) 52

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1 – Clinical aspect when the first biopsy was performed, 2006 August. Ulcerated lesion on the right arm, with purulent crusts. (Aspecto clínico, quando a primeira biópsia foi realizada, em agosto de 2006. Lesão ulcerada no braço direito, com crostas melicéricas). 32

Figura 2 – Clinical aspect when the second biopsy was performed, 2007 February. Ulcerated lesion and purulent crusts in the periphery of the atrophic scar on the right arm. (Aspecto clínico, quando a segunda biópsia foi realizada, em fevereiro de 2007. Lesão ulcerada e crostas melicéricas na periferia da cicatriz atrófica no braço direito) 32

Figura 3 - Atrophic scar, 34 months after treatment with pentamidine. (Cicatriz atrófica, 34 meses depois do tratamento com pentamidina) 32

ARTIGO 2

Figura 1 – Lesions follow up. (Seguimento das lesões)

A – ulcerated lesion, before the first intralesional infiltration, measuring 20x10 mm, with infiltrated erythematous borders, partially covered by crusts and with an epithelialized center of about 5 mm (Lesão ulcerada, antes da primeira infiltração intralesional, medindo 20x10mm, com bordas eritematosas infiltradas, parcialmente coberta por crostas e com centro epiteliado de cerca de 5mm); 40

B – edema of the forearm and hand, after the second intralesional infiltration of the lesion with meglumine antimoniate. Infiltration, erythema and coalescing vesicles, turning into larger bubbles of up to 35 mm (Edema de mão e ante-braço, depois da segunda infiltração intralesional da lesão, com antimoniato de meglumina. Infiltração, eritema e vesículas coalescentes, transformando-se em bolhas de até 35mm); 40

C – atrophic scar, with erythema, residual hyperpigmentation on the spot where the biggest bubble was located (49 days after the second intralesional meglumine antimoniate). (Cicatriz atrófica, com eritema, hiperpigmentação residual onde a bolha maior estava localizada (49 dias depois da segunda aplicação intralesional de antimoniato de meglumina) 40

ARTIGO 3

Figura 1 – Evolução desde o tratamento sistêmico inicial até a cura (n = 32 pacientes). 51

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA	25
3	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4	ARTIGOS CIENTÍFICOS	29
4.1	ARTIGO 1	30
4.2	ARTIGO 2	34
4.3	ARTIGO 3	41
5	CONCLUSÕES	56
6	RECOMENDAÇÕES OU DESDOBRAMENTOS	57
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
8	ANEXOS	71
8.1	ANEXO 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	71
8.2	ANEXO 2 - Ficha de coleta de dados dos pacientes com LTA forma cutânea, submetidos a tratamento intralesional (1993 – 2011) no Ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigileish) – IPEC - FIOCRUZ	78
8.3	ANEXO 3 – Parâmetros de Toxicidade Clínica	85
8.4	ANEXO 4 - Termo de Compromisso e Responsabilidade	89
8.5	ANEXO 5 – Parecer do CEP	90

I - INTRODUÇÃO

A leishmaniose cutânea (LC) é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos através da picada da fêmea de flebotomos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae) (Marzochi and Marzochi, 1994). Um milhão e quinhentos mil casos são diagnosticados anualmente, e 90% destes estão concentrados em nove países, dentre os quais o Brasil. Porém, por ser raramente fatal, afetar predominantemente populações marginalizadas e seu tratamento não ser lucrativo para a indústria farmacêutica, é considerado uma doença negligenciada (World Health Organization, 2010). A manutenção da incidência em níveis elevados pode ser explicada por melhorias no diagnóstico e notificação dos casos, mas também por controle inadequado dos reservatórios e vetores, coinfeção com HIV e emergência de resistência medicamentosa (Reithinger et al., 2007). Porém, no Brasil, esta incidência vem diminuindo. Em 2003, foram confirmados 30740 casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA). Ao longo da última década, a incidência em geral caiu, voltando a subir um pouco em 2012, quando foram confirmados 24539 casos (SINAN, 2013).

No Rio de Janeiro, Brazil, a LTA é causada quase exclusivamente por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar (Marzochi and Marzochi, 1994).

A úlcera típica de 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 seropurulento que ao dessecar-se em crostas recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (Pessôa and Barretto, 1948; Marsden, 1986). A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar

eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto. Outras apresentações cutâneas menos frequentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares e estenderem-se à hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes a picadas de insetos, que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulotuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcerovegetantes por proliferação do fundo granuloso. Com o passar do tempo, essas lesões podem se recobrir por epitélio tomando um aspecto verrucoso com superfície seca, áspera, com presença de pequenas crostas e de descamação (Pupo, 1946). Ao redor da lesão principal, poderão surgir endurecimento subcutâneo e pápulas satélites que podem coalescer formando placas infiltradas (Kubba et al., 1987; Kubba et al., 1988). 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 (Marsden et al., 1984; Costa et al., 1990) em período de alguns meses a poucos anos, podendo também permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior – leishmaniose cutaneomucosa (LCM) (Pessoa e Barretto, 1948; Marsden, 1986).

O diagnóstico diferencial com outras doenças sempre deve ser considerado, principalmente com: sífilis, hanseníase, tuberculose, micobacterioses atípicas, paracoccidioidomicose, histoplasmose, lobomicose, esporotricose, cromoblastomicose, piodermite, rinoscleroma, granuloma facial da linha média, sarcoidose, lupus eritematoso discóide, psoríase, infiltrado linfocítico de Jessner, vasculites, úlceras de estase venosa, úlceras decorrentes da anemia falciforme, picadas de insetos, granuloma por corpo estranho, ceratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, histiocitoma, linfoma cutâneo, outros tumores, etc (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010).

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 (Lainson, 1983; Jones et al., 1987) e acredita-se que seja consequente a metástases por via hemática (Llanos-Cuentas et al., 1985). O mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde as leishmanias sobrevivem em latência no organismo humano durante anos, 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, habitualmente 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 - Tese). Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis remissões espontâneas destas lesões (Pessoa e Barretto, 1948; Marsden, 1986; Marsden et al., 1986). Frequentemente, pacientes com LM referem lesões cutâneas compatíveis com LC e apresentam "cicatrices cutâneas sugestivas". Parte dos pacientes com LM refere ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos curtos e irregulares possam constituir risco para o desenvolvimento de LM (D'Utra e Silva, 1915; Pessoa e Barretto, 1948; Walton et al., 1973; Marsden et al., 1986; Jones et al., 1987).

Na ocorrência de lesões típicas de leishmaniose, o diagnóstico clínico e epidemiológico pode ser realizado, especialmente se o paciente procede de áreas endêmicas ou esteve presente em lugares onde há casos de leishmaniose. O diagnóstico clínico-epidemiológico pode ser complementado pela resposta terapêutica favorável. Entretanto, a confirmação desse diagnóstico por métodos parasitológicos é desejável, tendo em vista o número de doenças que fazem diagnóstico diferencial com a LTA, e principalmente quando há evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior. Nesses casos, também está indicado investigar co-infecção pelo HIV. O diagnóstico laboratorial da leishmaniose se constitui fundamentalmente de três grupos de exames: exames parasitológicos – com demonstração do parasito feita por meio de exames diretos (impressão de material de

escarificação de lesão cutânea; exame de fragmento de lesão cutânea obtida por biópsia com exame histopatológico convencional ou imunohistoquímica; impressão por aposição de fragmento de lesão obtido por biópsia; punção aspirativa) e indiretos (culturas *in vitro* ou *in vivo* de material biológico obtido do paciente através de biópsia ou punção aspirativa); exames imunológicos – compreendidos pela intradermoreação de Montenegro (IDRM), que se fundamenta na visualização da resposta de hipersensibilidade celular retardada aos antígenos de *Leishmania*, e pelos testes sorológicos, que detectam anticorpos anti-*Leishmania* circulantes no soro dos pacientes com títulos geralmente baixos; e exames moleculares (reação em cadeia de polimerase – PCR), amplamente utilizados para fins de pesquisa (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010).

O antimônio é um metalóide, elemento do grupo 15 e período 5 da tabela periódica. Sabe-se que os metalóides geram vários efeitos biológicos nas células e tecidos e seu uso terapêutico vem evoluindo há séculos. O antimônio foi descrito no século 14, pelo alquimista John de Rupescissa. Seus compostos vêm sendo utilizados como agentes terapêuticos, principalmente de duas doenças: leishmaniose e esquistossomose. Com a introdução do praziquantel, o antimônio deixou de ser utilizado no tratamento da esquistossomose, mas se manteve no tratamento da leishmaniose. Inicialmente foi introduzido no tratamento da leishmaniose pelo médico brasileiro Gaspar Vianna em 1912, utilizando o tártaro-emético (Frezard et al., 2009; Sekhon, 2013). Durante a década de 40, o antimonial pentavalente, menos tóxico, foi introduzido no (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010) tratamento das leishmanioses e continua sendo o fármaco de primeira linha para o tratamento de diversas formas de leishmaniose (Goodwin, 1995; Herwaldt, 1999; Frezard et al., 2009). Apesar das variações encontradas ao redor do mundo, tanto na resposta terapêutica aos antimoniais pentavalentes quanto na sensibilidade *in vitro* demonstrada por diferentes isolados de *Leishmania*, alguns regimes terapêuticos têm sido sugeridos (Herwaldt e Berman, 1992; Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010; Vasconcellos et al., 2010; World Health Organization, 2010a). As principais diferenças entre os esquemas terapêuticos preconizados estão relacionadas ao uso de AM ou de estibogluconato de sódio, à administração

contínua ou intermitente da medicação, dose diária, duração do tratamento, critérios utilizados para interromper ou para prolongar o tratamento, ao tipo de manifestação clínica (leishmaniose visceral, cutânea ou mucosa, leishmaniose do Novo Mundo ou do Velho Mundo) e a espécies e cepas de *Leishmania* envolvidas (Berman, 1988).

O AM é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+}). Portanto, 5 mL correspondem a 405mg de Sb^{5+} e cada mL a 81mg de Sb^{5+} (World Health Organization, 2001). A administração pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Esta última pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via IV, não há necessidade de diluição (Marzochi, 1992; Rozenfeld e Pepe, 1992/93; Ministério da Saúde e Saúde, 2007), embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração (Falqueto e Sessa, 1997).

A farmacocinética dos antimoniais pentavalentes ainda está sendo objeto de estudo e não está completamente elucidada (Berman et al., 1988, Al Jaser et al., 1995). Alguns autores acreditam que a resposta favorável ao tratamento com antimoniais pentavalentes dependeria do pico sérico alcançado ou da manutenção de uma concentração sérica inibitória durante a maior parte do tempo (Chulay et al., 1988). O 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 (Rees et al., 1980; Oster et al., 1985, Berman, 1988). Outros autores (Chulay et al., 1988; Mortari, 2001; Miekeley et al., 2002) 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 AM para as espécies iônicas Sb^{5+} e antimônio trivalente (Sb^{3+}), e do acúmulo de Sb^{3+} em fluidos corpóreos sugerem que a formação de Sb^{3+} poderia ser a responsável pela ação prolongada do fármaco, tanto tóxica quanto terapêutica (Yarbuth et al., 1994; Roberts et al., 1995; Miekeley et al., 2002). O acúmulo do antimoniato em amostras de cabelo/pêlo, unhas e sangue de humanos, foi demonstrado mesmo após 60 dias do final do tratamento, tanto com doses de 10-

20mgSb⁵⁺/kg/dia, quanto com doses mais baixas como 5mgSb⁵⁺/kg/dia da medicação (Vieira, 2008).

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. Fármacos hidrossolúveis tornam-se mais concentrados e fármacos lipossolúveis distribuem-se de forma mais difusa (Rozenfeld, 2003). Estudos farmacocinéticos para fármacos 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 regras gerais, idosos deveriam iniciar tratamentos farmacológicos com doses mais baixas de medicamentos e aumentá-las progressivamente até alcançar o efeito desejado ou a toxicidade (Beers, 1997; Lyons et al., 2001).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes com LC no Novo Mundo com doses de AM de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias, e os pacientes com leishmaniose mucosa com doses de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, via IM ou IV, por 30 dias (World Health Organization, 2010b). Outros autores têm sugerido que 20 mg Sb⁵⁺/kg /dia de AM, sem limite máximo de dose diária, é mais eficaz sem diferir em toxicidade dos esquemas com doses menores (Herwaldt e Berman, 1992).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LC com AM na dose de 10-20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias. Os pacientes com LM devem utilizar 20mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos, deve-se respeitar o limite máximo de três ampolas diárias. Em todos os casos os pacientes devem ser monitorados com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. O tratamento é contraindicado em gestantes. Segundo o Ministério da Saúde, em pacientes com idade acima dos 50 anos, portadores de cardiopatias, nefropatias, hepatopatias e doença de Chagas, deverá ser feita rigorosa avaliação clínica, antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico duas vezes por semana, hemograma e exame bioquímico

do sangue para avaliação das funções renal (uréia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina). Tais exames deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou suspensão da medicação, bem como a indicação de terapêutica alternativa. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez.

O critério de cura na LTA é clínico, sendo indicado o acompanhamento regular dos pacientes por 12 meses. A cura na LC é definida pelo Ministério da Saúde do Brasil como epitelização das lesões ulceradas com regressão total da infiltração e do eritema e ausência de lesões mucosas até três meses após a conclusão do esquema terapêutico. Em casos com evidência de cicatrização progressiva das lesões sem cumprir completamente os critérios acima, sugere-se o prolongamento da observação até completar seis meses. Já a falha terapêutica é definida como aquele caso que recebeu dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar remissão clínica. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010). O critério de cura utilizado no IPEC/FIOCRUZ é semelhante ao adotado pelo Ministério da Saúde: a epitelização costuma ocorrer entre 30 e 120 dias após o início do tratamento, e o processo de cicatrização total, até um ano. Entretanto, mais importante que o tempo é a progressão contínua para a cicatrização total. Caso esse processo se interrompa ou inverta no sentido da reativação da lesão, o tratamento poderá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (Romero et al., 2006).

O antimonial pentavalente parece causar eventos adversos mais frequentemente em pacientes acima de 50 anos (Diniz et al., 2012). Alguns podem não constituir necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, tontura, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (Veiga et al., 1983; Berman, 1988; Saenz et al., 1991; Antezana et al., 1992; Rozenfeld e Pepe, 1992/93; Halim et al., 1993; McBride et al., 1995; Brummitt et al., 1996; Araujo-Melo et al., 2010). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de

onda T e alargamento do espaço QT corrigido (Chulay et al., 1985; Gupta, 1990). Entretanto, alterações renais, cardíacas, hepáticas, pancreáticas e hematológicas, e fatalidades têm sido relatadas (Bryceson et al., 1985a; Bryceson et al., 1985b; Franke et al., 1990; Thakur and Kumar, 1990; Saenz et al., 1991; Hepburn et al., 1994a; Hepburn et al., 1994b; Sampaio et al., 1997; Aronson et al., 1998; Ribeiro et al., 1999; Rodrigues et al., 1999; Seaton et al., 1999; Deps et al., 2000; Saldanha et al., 2000; Oliveira et al., 2005). Artralgias, dor e desconforto no local de aplicação das injeções são frequentes, especialmente quando grandes volumes do medicamento são injetados por via IM (Thakur e Kumar, 1990).

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) - IPEC - Fiocruz, a dose de AM de $5\text{mgSb}^{5+}/\text{kg}/\text{dia}^*$ IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (Schubach, 1990 - Tese, Oliveira-Neto et al., 1996; Oliveira-Neto et al., 1997b, a; Oliveira-Neto et al., 2000, Schubach et al., 2002; Schubach et al., 2005). Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. 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. 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., 1997a).

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

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

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

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

séries de 10 dias, atualmente adotada para esses casos no Lab Vigileish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da forma cutânea, caso não ocorra epitelização das lesões até o final da 3ª série, o tratamento é interrompido e o paciente é avaliado quinzenalmente, conforme descrito com o esquema de tratamento contínuo. Caso não ocorra progressão para a cura, o retratamento com o mesmo esquema terapêutico pode ser considerado. Vasconcellos e colaboradores, em 2010, relataram que 25% dos pacientes idosos com LTA tratados desta forma apresentavam lesões residuais ao final do tratamento, porém evoluíram para cicatrização completa, sem a necessidade de receberem novamente a medicação (Vasconcellos et al., 2010).

No Velho Mundo, a resolução espontânea da LC é comum. Diante disso, tratam-se preferencialmente as lesões maiores, múltiplas ou difusas na face, cabeça e pescoço, que poderiam evoluir para cicatrização estigmatizante, com medicação IM ou IL (Munir et al. 2008). Além da conhecida utilização em larga escala do tratamento IL com antimonial pentavalente em casos de LC, há também relato de leishmaniose mucosa nasal, labial ou genital tratada desta forma (Zaraa I et al., 2012).).

No ambulatório do LabVigileish, pacientes com poucas lesões cutâneas, que por qualquer motivo apresentem impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, poderão ser submetidos ao tratamento com AM por via IL (Oliveira-Neto et al., 1997c; Vasconcellos et al., 2012). 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 poderão ser indicadas outras aplicações. Caso não ocorra epitelização das lesões no 30º dia, a evolução deve ser avaliada quinzenalmente. Se não houver progressão para a cura, o retratamento deve ser considerado, com o mesmo esquema terapêutico ou não (Vasconcellos et al., 2012). A Organização Mundial de Saúde recomenda até cinco infiltrações com intervalo de três a sete dias entre as mesmas (World Health Organization, 2010b).

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 efetividade e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo, além da diversidade clínica e dos parasitos (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 (Mendonça et al. 1986, Mendonça et al., 1988; Conceição-Silva et al., 1990). Torna-se desejável a realização de estudos capazes de identificar peculiaridades regionais, assim como comparar os resultados obtidos em diferentes regiões. Estudos acoplados aos ensaios clínico-terapêuticos, para avaliar a resposta imunológica dos indivíduos antes e após o tratamento e a farmacocinética do AM, poderiam auxiliar a compreensão da resposta terapêutica.

É possível que as diferenças na resposta terapêutica ao AM, apresentada por indivíduos infectados em áreas de transmissão de *L. (V.) braziliensis*, poderiam ser explicadas por variações, ainda não bem estudadas, dentro da mesma espécie (Romero et al., 2001; Azeredo-Coutinho et al., 2007; Queiroz et al., 2012). 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 (Schubach et al., 1998; Schubach et al., 2001; Mendonça et al., 2004).

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. De 24.539 casos de LTA notificados no Brasil em 2012, 9.6% ocorreram em pessoas acima de 60 anos (Carvalho e Garcia, 2003; IBGE, 2008; SINAN, 2013). A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos (Giatti e Barreto, 2003), o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralguas, particularmente indesejados nesse grupo de pacientes.

O tratamento da LTA deve alcançar dois objetivos: a cicatrização das lesões cutâneas e a prevenção do envolvimento das mucosas tardiamente. A indicação de doses altas de Sb^{5+} (Herwaldt e 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 ($5mg Sb^{5+}/kg/dia$) por via sistêmica (Schubach, 1990 - Tese; Oliveira-Neto et al., 1996; Oliveira-Neto et al., 1997b, a; Oliveira-Neto et al., 2000; Schubach et al., 2002; Schubach et al., 2005; Vasconcellos et al., 2010) quanto à terapia IL com AM (Oliveira-Neto et al., 1997c; Vasconcellos et al., 2012), podem constituir esquemas eficazes, alcançando percentuais de cura semelhantes àqueles obtidos com doses mais elevadas, além de menor toxicidade, maior facilidade de execução e menor custo (Harms et al., 1991; Sharquie, 1995; Claros et al., 1996; Tallab et al., 1996).

Na LC observa-se uma frequência de 77 a 90% de cura até três meses após o tratamento com altas doses de AM. O tratamento sistêmico da LC não garante a prevenção da ocorrência da forma mucosa, a qual acontece em menos de 5% dos casos (Ministério da Saúde, 2010). Por isso, a Organização Mundial de Saúde orienta que terapias tópicas devam ser exploradas (World Health Organization, 2010a). Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de $20 mg Sb^{5+}/kg/dia$ (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2010), esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de $5mg Sb^{5+}$ e a via IL merecem ser melhor avaliados.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua equivalência ou superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados, em relação à sua eficácia e/ou à sua segurança. Para tanto, estudos no Rio de Janeiro vêm relatando a eficácia e a segurança da via IL no tratamento de pacientes com LC que não poderiam ser submetidos, inclusive, às doses mais baixas de AM por via sistêmica. Além disso, sua eficácia é bem próxima à do tratamento sistêmico com o mesmo fármaco (Oliveira-Neto et al., 1997c; Vasconcellos et al., 2010; Vasconcellos et al., 2012). Outra possível utilização da terapia IL é o retratamento de pacientes que não tiveram sucesso com a terapia sistêmica inicial com AM ou que necessitaram interrompê-la por EA.

O presente estudo destina-se a verificar a eficácia e a segurança do tratamento IL com AM em pacientes com LC atendidos no LabVigiLeish, de 2002 a julho de 2011, após insucesso terapêutico e/ou intolerância ao AM por via sistêmica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever e comparar a eficácia e a segurança do AM IL para o TTM da LC em pacientes com insucesso e/ou sinais de toxicidade com AM sistêmico.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a eficácia imediata (frequências de epitelização alcançadas até 120 dias do início do TTM IL) nos pacientes que receberam AM IL como terapia alternativa em caso de insucesso e em caso de desenvolvimento de sinais de toxicidade com o TTM sistêmico com o mesmo fármaco;
2. Descrever a eficácia tardia (cicatrização das lesões e a não evolução para lesões mucosas até dois anos após o TTM IL) nestes pacientes;
3. Descrever a segurança clínica, laboratorial e eletrocardiográfica do TTM IL com AM;
4. Comparar a área da lesão, a quantidade de medicação infiltrada por área de lesão, assim como a quantidade total de medicação infiltrada no primeiro TTM, entre os grupos destes pacientes com e sem reativação após TTM IL.

4. ARTIGOS CIENTÍFICOS

O estudo é composto de 3 artigos científicos. O primeiro apresenta um caso de má resposta terapêutica de paciente submetido a TTM sistêmico e IL com AM, além de TTM com Anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), que alcançou a cura definitiva de LC apenas com pentamidina parenteral (Pimentel et al., 2011). O segundo artigo descreve um caso de eczema agudo intenso, após aplicação IL de AM em paciente que teve eczema generalizado, durante TTM prévio com AM IM (dados ainda não publicados, porém já submetidos). O terceiro artigo destina-se à avaliação de pacientes atendidos no LabVigiLeish de 2002 a 2011 e que foram submetidos a esta forma de TTM alternativa, após insucesso terapêutico e/ou desenvolvimento de sinais de toxicidade importante ao AM por via sistêmica.

4.1 Artigo 1

Pimentel MI, Baptista C, Rubin EF, Vasconcellos Ede C, Lyra MR, Salgueiro Mde M, et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. Rev Soc Bras Med Trop. Mar-Apr;44(2):254-6, 2011. PubMed PMID: 21552747. eng.

Este artigo descreve um caso de LC causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, contraída por um militar brasileiro no Equador. Após falha terapêutica ao AM sistêmico, houve intolerância a nova tentativa de TTM com ANFO B (desoxicolato e lipossomal). Foi iniciado o AM IL sem sucesso, além do paciente ter desenvolvido eczema local. Por fim, foi tratado com sucesso com pentamidina



Case report/Relato de Caso

American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report

Leishmaniose cutânea americana causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistente ao antimoniato de meglumina e com boa resposta terapêutica à pentamidina: relato de um caso

Maria Inês Fernandes Pimentel¹, Cibele Baptista¹, Évelyn Figueiredo Rubin, Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos¹, Marcelo Rosandiski Lyra¹, Mariza de Matos Salgueiro¹, Maurício Naoto Saheki¹, Cláudia Maria Valet Rosalino¹, Maria de Fátima Madeira¹, Aline Fagundes da Silva¹, Eliame Mouta Confort¹ and Armando de Oliveira Schubach¹

RESUMO

Relatamos um caso de um militar brasileiro com leishmaniose cutânea, cuja lesão reativou após dois tratamentos sistêmicos com antimoniato de meglumina. Foi tratado com anfotericina B, mas precisou interromper por intolerância à medicação. Após isolamento de *Leishmania sp.*, seis infiltrações intralesionais de antimoniato de meglumina foram realizadas, sem resposta. Promastigotas de *Leishmania sp.* foram novamente isoladas. Foi submetido a tratamento intramuscular com pentamidina (4mg/kg). Parasitas da primeira e segunda biópsias foram identificados como *Leishmania (Viannia) braziliensis*; os da primeira biópsia eram mais sensíveis ao antimoniato de meglumina *in vitro* do que os da segunda biópsia. A lesão não reativou.

Palavras-chaves: Leishmaniose cutânea. Terapêutica. Resistência medicamentosa.

ABSTRACT

This is a case report of a Brazilian soldier with cutaneous leishmaniasis. The lesion relapsed following two systemic treatments with meglumine antimoniate. The patient was treated with amphotericin B, which was interrupted due to poor tolerance. Following isolation of *Leishmania sp.*, six intralesional infiltrations of meglumine antimoniate resulted in no response. *Leishmania sp.* promastigotes were again isolated. The patient was submitted to intramuscular 4mg/kg pentamidine. Parasites from the first and second biopsies were identified as *Leishmania (Viannia) braziliensis*; those isolated from the first biopsy were more sensitive to meglumine antimoniate *in vitro* than those isolated from the second biopsy. No relapse was observed.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis. Therapeutics. Drug resistance.

INTRODUCTION

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is a disease caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*. Several wild and domestic animals serve as reservoirs of the parasite and humans are the secondary host. Transmission occurs through the bite of

different species of phlebotomine sand flies, which vary according to geographical region. The incubation period ranges from a few days to several months. The disease often manifests as a papule that evolves into a nodule and frequently ulcerates with a distinctive infiltrated border. A primary lesion is usually solitary, but more than one lesion might be observed¹.

Leishmania (Viannia) braziliensis is widely distributed in Brazil and is mainly responsible for cutaneous leishmaniasis (CL) and for occasional mucosal or mucocutaneous presentations. The last two forms are associated with significant morbidity¹.

Pentavalent antimonials (Sb5⁺) are considered to be the first choice drug. In Brazil, a daily dose of 10 to 20mg/kg Sb5⁺ administered for 20 days is recommended for CL. If no remission is observed, a second treatment is administered for 30 days. In the absence of a therapeutic response, the second drug of choice (amphotericin B) is used. The third drug of choice is pentamidine¹. All of these medications are parenterally administered and may result in mild to severe side effects. Pentavalent antimonials can cause hyperamylasemia, ECG abnormalities, bone marrow suppression and hepatotoxicity, as well as constitutional symptoms, such as myalgia, arthralgia, headache, fever, nausea, vomiting, and pain at the site of drug application, when administered intramuscularly^{1,2}. Amphotericin B may result in anemia, cardiac and nephrotoxic effects, hypokalemia, and constitutional side effects, such as nausea, vomiting, phlebitis, shivering and fever¹, which sometimes require the interruption of treatment. Pentamidine is known for its cardiac toxicity, nephrotoxicity, hypotension, hypoglycemia, but the major concern is the possibility of development of diabetes mellitus¹.

A case of CL caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* is reported in a Brazilian soldier, who probably acquired the disease in Ecuador during a military mission. The lesion was unresponsive to two complete courses of pentavalent antimonials and to six intralesional applications of the drug. The patient did not tolerate two different forms of amphotericin B (deoxycholate and liposomal), which caused constitutional symptoms. The lesion finally receded after treatment with 2.4g of pentamidine with minimal side effects.

1. Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Address to: Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel. Lab. Vigilância em Leishmanioses/ IPEC/FIOCRUZ. Av. Brasil 4365, Manguinhos, 21040-900 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Phone-Fax: 55 21 3865-9609

e-mail: maria.pimentel@ipecc.fiocruz.br

Received in 05/08/2010

Accepted in 16/11/2010

CASE REPORT

A 35 year-old white male military officer, weighing 77kg and living in Rio de Janeiro, Brazil, had been in Ecuador between May 2005 and June 2006 on a military mission. In March 2006, a furunculoid lesion developed on his right arm, which was treated with antibiotics. The lesion increased in diameter and ulcerated and a diagnosis of CL was made (imprint positive for the parasite). The patient was treated with pentavalent antimonial (meglumine antimoniate 10mL/day for 30 days, approximately 10mg/kg Sb5⁺ per day), which resulted in apparent resolution of the lesion. Twenty days later, the lesion ulcerated again. Back in Brazil, the patient was submitted to a second treatment with meglumine antimoniate at the same dose for 30 days, with apparent healing of the lesion. Twenty days later, the lesion ulcerated again.

Next, the patient received 25mg of amphotericin B deoxycholate, but he did not tolerate the drug, due to high fever, malaise, headache and chills. New treatment with liposomal amphotericin B was initiated, but as the cumulative dose increased, the patient did not tolerate this drug either, again due to moderate fever, chills, myalgia, tachypnea, tachycardia, nausea and hypotension during infusion. In an attempt to minimize the adverse effects, the duration of infusion was increased to 4h and 100mg of hydrocortisone was administered during infusion and oral dipyron was used every 6h; however, with the increasing cumulative dose, the adverse effects became more frequent and more severe, leading to suspension of the drug. A total dose of 0.775g of amphotericin B was administered over a 16-day period.

In August 2006, the patient still presented an ulcerated lesion on his right arm (Figure 1), but was otherwise in general good health. An immunoenzymatic assay for *Leishmania* was positive and the cutaneous Montenegro reaction was 12mm. A new skin biopsy was obtained and *Leishmania sp.* promastigotes were isolated by culture in NNN medium. Six attempts at intralesional injections of meglumine antimoniate at 2-week intervals were then performed, but the patient developed contact eczema throughout the lesion and the surrounding

skin area following the final application. The lesion was still ulcerated and crusted (Figure 2). A new biopsy was obtained and *Leishmania sp.* promastigotes were again isolated. In March 2007, the patient was treated with intramuscular pentamidine isethionate at a daily dose of 4mg/kg on alternate days, receiving a cumulative dose of 2.4g over a 23-day treatment, with a brief interruption of one week due to pain and hemorrhaging at the site of injection.

Both isolates obtained during treatment with pentavalent antimonials were characterized as *Leishmania (V.) braziliensis* by isoenzyme electrophoresis³. In parallel, promastigote forms in the late log phase of growth were tested *in vitro* for sensitivity to meglumine antimoniate (Aventis-Pharma, São Paulo)⁴. The results showed a relevant difference between isolates, with the first isolate presenting an inhibitory concentration for 50% (IC₅₀) of 0.26 ± 0mg/mL and the second presenting an IC₅₀ of 2.10 ± 0.16mg/mL.

No laboratory alterations were detected during and after treatment with pentamidine isethionate. The patient was negative for HIV 1 and 2 and HTLV-1. The lesion remained healed after a 34-month follow-up (Figure 3).



FIGURE 2 - Clinical aspect when the second biopsy was performed, 2007 February. Ulcerated lesion and purulent crusts in the periphery of the atrophic scar on the right arm.



FIGURE 1 - Clinical aspect when the first biopsy was performed, 2006 August. Ulcerated lesion on the right arm, with purulent crusts.



FIGURE 3 - Atrophic scar 34 months after treatment with pentamidine.

DISCUSSION

Cutaneous leishmaniasis is a common condition among soldiers involved in military campaigns in endemic areas. Military excursions to the Amazon region play a relevant role in the local incidence of the disease⁵.

Success rates reported in the literature for the recommended doses of pentavalent antimonials vary widely. Many factors may influence the outcome of treatment, including drug subdoses and irregular treatment⁶, and the immune status of the host, with more common failures in HIV-positive patients⁷.

Several mechanisms have been suggested to be involved in the drug resistance of parasites. It is known that species causing leishmaniasis respond differently to treatment with pentavalent antimonials. Furthermore, some *Leishmania* populations may develop resistance to these drugs, probably as a result of natural clone selection⁸. *In vitro* sensitivity testing of the parasites isolated after the two intramuscular treatments and after the six intralesional injections of antimonials revealed differences between the isolates. According to Azeredo-Coutinho et al⁹, *L. (V.) braziliensis* strains presented IC₅₀ values varying from 0.8 to 9.5mg/mL and the strains isolated from patients poorly responsive to therapy showed significantly higher IC₅₀ values than those isolated from patients who were cured after completion of the first antimonial treatment⁹. In the present study, the parasites isolated from the first biopsy were more sensitive to antimonials (0.26mg/mL) than those isolated after intralesional treatment (2.10mg/mL), a finding suggesting the development of resistance to the drug after successive cycles of treatment. This resistance was confirmed both *in vitro* and *in vivo*. These results suggest that even the appropriate therapeutic regimen can induce parasite resistance.

Amphotericin B has been recognized as an effective drug for the treatment of leishmaniasis, but is sometimes poorly tolerated. In Brazil, amphotericin B is the second drug of choice for the treatment of CL in the case of failure or contraindication to pentavalent antimonials¹. Liposomal amphotericin B is associated with a lower frequency of side effects, but its high cost and the need for intravenous administration limit its use. The present patient did not tolerate either of the two forms of amphotericin B due to constitutional symptoms, although the total dose of the drug applied was 0.775g, approximately half the dose indicated for the treatment of CL¹.

Pentamidine has been gradually accepted in several Latin American countries as an excellent alternative to pentavalent antimonials and has been recommended as the drug of choice for the treatment of CL in some countries¹⁰. The drug is highly effective and side effects are generally well tolerated, with pain at the site of drug injection, nausea, fever and bitter taste being the most frequent symptoms¹⁰. Hypotension and hypoglycemia have been reported, as well as the induction of diabetes mellitus¹. Therefore, monthly serum glucose monitoring for 6 months has been recommended following the administration of a pentamidine cumulative dose higher than 1.0g¹. Several studies have compared the efficacy of pentavalent antimonials and pentamidine and some of them demonstrated a better performance of the latter¹⁰.

The administration of pentamidine was well tolerated by the patient and the outcome was satisfactory. The patient presented no laboratory alterations during post-treatment follow-up and was lesion-free 34 months after the end of treatment.

FINANCIAL SUPPORT

This study was supported by the Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (convênio RJ/FIOCRUZ), FIOCRUZ, FAPERJ, CNPq, and PAPES4/FIOCRUZ.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª ed. atualizada. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
2. Aronson NE, Wortmann GW, 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. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1457-1464.
3. Cupolillo E, Grimaldi Jr G, Momen H. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:296-311.
4. Machado GM, Leon LL, De Castro SL. Activity of Brazilian and Bulgarian propolis against different species of *Leishmania*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102:73-77.
5. Guerra JAO, Talhari S, Paes MG, Garrido M, Talhari JM. Aspectos clínicos e diagnósticos da leishmaniose tegumentar Americana em militares simultaneamente expostos à infecção na Amazônia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36:587-590.
6. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimonio de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39:139-145.
7. Barratt G, Legrand P. Comparison of the efficacy and pharmacology of formulations of amphotericin B used in treatment of leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:527-530.
8. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:111-126.
9. Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SC, Callahan H, Portal AC, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol* 2007; 93:688-693.
10. Lai A Fat EJSK, Vrede MA, Soetosenojo RM, Lai A Fat RFM. Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol* 2002; 41:796-800.

2 Artigo 2

Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, Maria Inês Fernandes Pimentel, Cláudia Maria Valete-Rosalino, Maria de Fátima Madeira, Armando de Oliveira Schubach. *Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. *In press*, 2013.

Este artigo apresenta o caso de uma paciente com LC que desenvolveu eczema generalizado no final do tratamento sistêmico com AM. Após epitelização inicial, a lesão voltou a mostrar sinais de atividade. Foi iniciado AM IL, ao qual seguiu-se a formação de eczema no sítio de aplicação, com bolhas. Após a regressão do eczema, a lesão de LC também regrediu definitivamente, sem necessidade de novas intervenções.

Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate

Vasconcellos, ECF, MSc¹; Pimentel, MIF, PhD¹; Valete-Rosalino, CM, PhD^{1,2}; Madeira, MF, PhD¹; Schubach, AO, PhD^{1,3}

1- Leishmaniasis Surveillance Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

2- Otorrhinolaringology and Ophtalmology Department, Rio de Janeiro Federal University, Rio de Janeiro, Brazil

3- Productivity scholarship from Scientific and Technology National Council (CNPq), Brasília, Brazil; and Our State Scientist from Carlos Chagas Filho Foundation for the Research Support in Rio de Janeiro State (FAPERJ).

Corresponding author: Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos

Av. Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro – RJ, Brazil. Zip Code: 21040-360

E-mail address: erica.vasconcellos@ipeccf.fiocruz.br

Phone number: 55 21 3865-9541

Manuscript word count: 528

There is no conflict of interest regarding any of the authors.

Resolução de leishmaniose cutânea após eczema agudo devido a antimoniato de meglumina intralesional

RESUMO:

Relatamos um caso de uma paciente de 42 anos atendida em um centro de referência em leishmanioses no Rio de Janeiro, Brasil, apresentando lesão de leishmaniose cutânea no antebraço direito. Iniciado tratamento com baixa dose de antimoniato de meglumina (AM) intramuscular (5mg Sb⁵⁺/kg/dia), houve melhora após 28 dias, porém com desenvolvimento de eczema generalizado. Após 87 dias, notou-se piora da lesão. A paciente recusou o tratamento com anfotericina B. Infiltrou-se AM na lesão em duas sessões, resultando em eczema local com bolhas. Entretanto, 20 dias depois, tanto a úlcera quanto o eczema regrediram. A administração intralesional do AM deve ser utilizada com cautela em pacientes com hipersensibilidade cutânea a este fármaco.

ABSTRACT:

We report a case of a 42 year-old female, who came to a leishmaniasis reference center in Rio de Janeiro, Brazil, presenting a cutaneous leishmaniasis lesion in the right forearm. Treatment with low-dose intramuscular meglumine antimoniate (MA) (5mg Sb⁵⁺/kg/day) was initiated, with improvement after 28 days, although with development of generalized eczema. After 87 days, the lesion worsened. Patient refused treatment with amphotericin B. MA was then infiltrated in the lesion, in two sessions, resulting in local eczema, with bullae formation; however, twenty days after, both ulcer and eczema receded. Intralesional administration of MA should be used carefully when previous cutaneous hypersensitivity is detected.

Case report:

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is an infectious disease caused by protozoa of *Leishmania* genus, transmitted by female sandflies (Phlebotominae). Few medications are efficient in its treatment, among them meglumine antimoniate (MA). Due to the difficulties linked to the administration of MA, less toxic alternative therapies with low doses or intralesional injections (IL) of MA have been studied (5, 6). We report a case of a patient who presented resolution of cutaneous leishmaniasis (CL) after development of acute eczema in the site of the injection of MA.

A 42 year-old white female, who signed a free informed consent form, came to the Leishmaniasis Surveillance Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, presenting a CL lesion in the right forearm for 45 days. Imprint of the lesion showed amastigotes parasites, and *Leishmania (Viannia) braziliensis* was identified from the culture of a fragment of the lesion obtained through biopsy. Mucosal lesions were not seen in fiber optic otorhinolaryngological examination of the upper airways and digestive tract. Treatment with low-dose intramuscular (IM) MA - 5 mg Sb⁵⁺ per kilogram per day - was initiated (Aventis, São Paulo, Brasil). After a 28-day treatment, she improved. However, she presented generalized eczema, treated with oral dexchlorpheniramine and dexametasone ointment. After 87 days, the

ulcer worsened (Figure 1A). The second choice drug, amphotericin B desoxycolate, was offered to the patient, but she refused to be hospitalized and reported difficulties to go to the hospital 3 times a week to receive the medication in a day-hospital regimen. Alternative drugs as pentamidine and liposomal amphotericin B were not available. Treatment was started with 7mL of MA, without any diluents, injected into the lesion edge until its whole base got infiltrated. She developed moderate local eczema. Oral dexchlorpheniramine was prescribed and the ulcer improved. After 13 days, a second IL MA injection was made, with 5mL of this drug, and the eczema worsened, with bullae formation (Figure 1B); however, twenty days after, both ulcer and eczema receded (Figure 1C).

IL way of administration is a viable alternative to systemic MA in older people or in conditions in which systemic treatment is not tolerated, due to its efficacy and infrequent, slight to moderate adverse events (5, 6). Local therapy was considered unsuitable for the treatment of New World cutaneous leishmaniasis caused by *L. (V.) braziliensis* or *L. (V.) panamensis* because of the potential risk of mucosal metastasis; however, as systemic treatment does not guarantee prevention of later mucocutaneous leishmaniasis, which is found in less than 5% of the cases, local treatments should be explored. It is now considered acceptable to use local therapy in selected cases of New World cutaneous leishmaniasis. World Health Organization states that in patients with mild disease or with comorbid conditions, treatments safer than systemic therapy should be preferred, even if the level of evidence for efficacy is weak (7).

Aste et al (1998) had a successful experience with this local therapy, with 11% of the patients presenting mild reactions, such as erythema or pruritus, without systemic adverse effects. Patients didn't need to interrupt the treatment (1).

Cordoba et al (2012) described a series of 70 patients with cutaneous leishmaniasis, treated with weekly intralesional infiltrations of MA (Glucantime®). Nine of them developed infiltrated itchy erythematous and vesiculous plaques at the injection sites. After cutaneous tests, they concluded that type IV hypersensitivity could be involved in the mechanism of the cutaneous reaction (3).

Some other diseases have been occasionally treated with local drugs that induce hypersensitivity reactions; resolution of warts with dinitrochlorobenzene

(DNCB) is well documented (4). In an animal model with guinea pigs, DNCB inhibited the development of leishmaniasis cutaneous lesions, but only when applied in the infection sites (2).

Probably, hypersensitivity to MA was involved in the resolution of the lesion in our patient. Although the response to treatment in the present case was excellent, the great intensity of the eczematous local cutaneous reaction is an indicative that this way of administration should be used carefully as an alternative to systemic MA treatment, when previous cutaneous hypersensitivity is detected.

Acknowledgments:

This study was supported by IPEC/FIOCRUZ.

Conflict of interest:

There is no conflict of interest regarding any of the authors.

Authors and Contributors:

Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos: literature search, data collection, figures, writing

Maria Inês Fernandes Pimentel: literature search, data collection, figures, writing

Cláudia Maria Valete-Rosalino: patient assistance (otthorrynolaringological), writing

Maria de Fátima Madeira: patient assistance (laboratorial diagnosis and species characterization), writing

Armando de Oliveira Schubach: literature search, figures, patient assistance (dermatological), writing.

References:

1. Aste N, Pau M, Ferreli C, Biggio P. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *The British journal of dermatology*. 1998 Feb;138(2):370-1. PubMed PMID: 9602904.
2. Behin, R., J. Mael, and D.S. Rowe, Mechanisms of protective immunity in experimental cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. III. Inhibition of

leishmanial lesion in the guinea-pig by delayed hypersensitivity reaction to unrelated antigens. Clin Exp Immunol, 1977. **29**(2): p. 320-5.

3. Cordoba S, Gandolfo Cano M, Aguado M, Huerta-Brogera M, Romero A, Martinez-Moran C, et al. Delayed allergic skin reactions due to intralesional meglumine antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis. Allergy. 2012 Dec;67(12):1609-11. PubMed PMID: 23067046.
4. Kwok, C.S., et al., *Topical treatments for cutaneous warts*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **9**: p. CD001781.
5. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves Da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. International Journal Dermatology. 1997;36(6):463-8. PubMed PMID: 9248897.
6. Vasconcellos ED, Pimentel MI, Schubach AD, de Oliveira RD, Azeredo-Coutinho RB, Silva FD, et al. Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). Am J Trop Med Hyg. 2012 Aug;87(2):257-60. PubMed PMID: 22855754. Eng.
7. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases. 2010;1. English.

Figure Captions

Figure 1

Figure 1 – Lesion's follow up

A – ulcerated lesion, before the first intralesional infiltration, measuring 20x10 mm, with infiltrated erythematous borders, partially covered by crusts and with an epithelialized center of about 5 mm;

B – edema of the forearm and hand, after the second intralesional infiltration of the lesion with meglumine antimoniate. Infiltration, erythema and coalescing vesicles, turning into larger bubbles of up to 35 mm;

C – atrophic scar, with erythema, residual hyperpigmentation on the spot where the biggest bubble was located (49 days after the second intralesional meglumine antimoniate).



4.3 Artigo 3

“Tratamento de resgate da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina intralesional, após má resposta à terapia sistêmica”

Autores: Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, Maria Inês Fernandes Pimentel, Cláudia Maria Valete-Rosalino, Marcelo Rosandiski Lyra, Maurício Naoto Saheki, Mariza de Matos Salgueiro, Fátima Conceição Silva, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, Maria de Fátima Madeira, Armando de Oliveira Schubach.

Ainda não submetido.

O artigo a seguir descreve uma casuística de pacientes com LC, tratados no ambulatório do LabVigileish do IPEC/FIOCRUZ, de 2002 a julho de 2011, após terem apresentado má resposta ao AM sistêmico, com ou sem desenvolvimento de EA.

TRATAMENTO DE RESGATE DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA INTRALESIONAL, APÓS MÁ RESPOSTA À TERAPIA SISTÊMICA

Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, MSc¹; Maria Inês Fernandes Pimentel, PhD¹; Cláudia Maria Valete-Rosalino, PhD^{1,2,6}; Marcelo Rosandiski Lyra, MSc¹; Maurício Naoto Saheki, MSc¹; Mariza de Matos Salgueiro, MD¹; Fátima Conceição Silva, PhD³; Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, PhD⁴; Maria de Fátima Madeira, PhD¹; Armando de Oliveira Schubach, PhD^{1,5,6}

1 – Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil;

2 – Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil;

3 – Laboratório de Imunoparasitologia do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil;

4 – Laboratório de Epidemiologia Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil;

5 - Bolsista de Produtividade do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil

6 – Cientista do Nosso Estado, Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Rio de Janeiro, Brasil.

Autor correspondente: Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos

Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900

Telefone/FAX: (0xx21) 3865-9541

e-mail: erica.vasconcellos@ipecc.fiocruz.br ; erimedi@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) afeta a pele (leishmaniose cutânea – LC) e/ou as mucosas, e é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitidos através da picada da fêmea de flebotomíneos. É endêmica em diversos países. Porém, por ser raramente fatal e afetar predominantemente populações marginalizadas, é considerada uma doença negligenciada. Sua incidência global pode se alterar, em parte por melhorias no

diagnóstico e notificação dos casos, mas também por controle inadequado dos reservatórios e vetores, coinfeção com HIV e emergência de resistência medicamentosa [1].

Os antimoniais pentavalentes, com doses de 10 a 20mgSb⁵⁺/kg/dia, vêm sendo empregados há várias décadas no tratamento da LTA [2, 3] e diversos efeitos adversos (EA) estão associados ao seu uso [4-6], desde sintomas como cefaleia e mialgia, a EA mais sérios, como hepatite, pancreatite, falência renal e cardiopatia, ou mesmo fatalidades [7-11]. O esquema antimonial padrão utilizado no Brasil para o tratamento sistêmico da LC é 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia, por 20 dias [12]. No Rio de Janeiro, Brasil, esquemas alternativos, com doses inferiores a 10mg de antimoniato de meglumina (AM), vêm sendo empregados com sucesso no tratamento da LTA, no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) - IPEC – Fiocruz, com menos EA [13-22]. A dose de AM empregada é de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, por 30 dias consecutivos, ou em 3 séries de 10 dias, com 10 dias de intervalo entre elas. A aplicação intralesional (IL) de AM nos casos de LC em que há poucas lesões e ausência de comprometimento mucoso pode também ser feita, inclusive em pacientes com contraindicações ao tratamento sistêmico com este fármaco, com bons resultados [21, 23].

A cura na LC é definida pelo Ministério da Saúde do Brasil como epitelação das lesões ulceradas com regressão total da infiltração e do eritema e ausência de lesões mucosas até três meses após a conclusão do esquema terapêutico (120 dias após o início do tratamento). Em casos com evidência de cicatrização progressiva das lesões sem cumprir completamente os critérios acima, sugere-se o prolongamento da observação até completar seis meses. Já a falha terapêutica é definida como aquele caso que recebeu dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar remissão clínica [12]. O critério de cura utilizado no IPEC/FIOCRUZ é semelhante ao adotado pelo Ministério da Saúde, no entanto, mais importante que o prazo de 120 dias, é a progressão contínua para a cura clínica, com epitelação da úlcera seguida pelo desaparecimento sucessivo das crostas, da descamação, da infiltração e do eritema, sem o surgimento de nenhum estágio anterior ao alcançado e sem o surgimento de lesões mucosas.

O objetivo do presente estudo é avaliar a eficácia e segurança do tratamento IL com AM em pacientes com LC que tenham interrompido o tratamento sistêmico com este fármaco por EA e/ou apresentaram falha terapêutica ou recidiva após tratamento inicial com AM sistêmico.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo tipo série de casos, retrospectivo, com dados secundários obtidos a partir de prontuários de 32 pacientes com LC, tratados com AM por via IL, como terapia alternativa após falha terapêutica inicial ou recidiva após boa resposta inicial ou desenvolvimento de EA ao tratamento sistêmico, no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil, do ano de 2002 até julho de 2011. Todos receberam/apresentavam diagnóstico parasitológico de LC. Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: ausência de dados no prontuário sobre o tratamento e/ou acompanhamento pós-tratamento; e comorbidades como infecção pelo HIV/SIDA, tuberculose e hanseníase. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos-IPEC e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O AM (Aventis, São Paulo, Brasil) foi obtido com a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS e estocado em temperatura ambiente. Os esquemas antimoniais adotados durante o tratamento sistêmico inicial dos pacientes foram: a) o esquema padrão utilizado no Brasil [12], aqui denominado “dose alta” (10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia) ou b) esquemas alternativos adotados pelo Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) - IPEC - Fiocruz [13-20, 22], aqui denominados “dose baixa” (5 mg Sb⁵⁺/kg/dia - em séries de 10 dias com 10 dias de intervalo entre elas, ou de forma contínua, por 30 dias consecutivos).

Todos os pacientes utilizaram AM sistêmico, pelo menos uma vez antes do tratamento IL. Dezenove (59.4%) utilizaram a dose baixa contínua, 6 (18.8%) a dose baixa em séries e 4 (12.5%) a dose alta. Não foi possível averiguar a dose do tratamento de 3 pacientes (9.4%). Um paciente também utilizou anfotericina B (ANFO B), antes do tratamento IL, como segundo tratamento. O volume médio de AM utilizado por dia durante o tratamento sistêmico inicial foi de 5mL (mediana = 4mL; mínimo = 2mL; máximo = 15mL; IIQ = 3,5; 4,8). As

lesões tratadas mediam entre 10 e 60mm (média = 30.5mm; mediana = 30mm; IIQ = 20; 40).

O AM IL foi injetado na base da lesão, por via subcutânea, até a completa infiltração da mesma. Dependendo da ocorrência ou não de retardo da epitelização, as aplicações foram repetidas com intervalos de cerca de 15 dias entre elas. Antes, durante e até um mês após o tratamento IL, os pacientes foram monitorados através de exame clínico, eletrocardiograma (ECG), hemograma completo e bioquímica do sangue (enzimas hepáticas e pancreáticas).

Uma escala adaptada da “Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events” [24] foi utilizada para avaliação dos EA e das alterações basais clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas dos pacientes, onde G1 = leve, G2 = moderada, G3 = grave e G4 = risco de morte. Foram consideradas EA apenas as alterações que não estavam presentes antes do início do tratamento IL. No caso de interrupção por EA, foram considerados EA temporalmente associados ao uso do AM (até um mês da interrupção do seu uso), com gravidade clínica \geq G2, laboratorial \geq G2 e/ou eletrocardiográfica \geq G3.

Para a definição de recidiva, adotou-se o critério de reativação da lesão inicial após 120 dias do início do primeiro tratamento e, para falha terapêutica, ausência de melhora evidente ou reativação da lesão antes do mesmo período. Os desfechos de eficácia ao tratamento IL foram definidos da seguinte forma: 1- resposta terapêutica inicial – presença ou ausência de epitelização total de todas as lesões, até 120 dias após a primeira aplicação IL; 2 - resposta terapêutica tardia – presença ou ausência e tempo para ocorrência dos seguintes elementos na progressão esperada para cicatrização total: desaparecimento de crostas; desaparecimento de descamação; desaparecimento de infiltração, desaparecimento de eritema; não surgimento de lesão mucosa durante o seguimento até pelo menos 24 meses após epitelização; reaparecimento de qualquer estágio anterior ao alcançado, mantido em duas observações realizadas com intervalo de pelo menos duas semanas, durante o seguimento até 24 meses após epitelização. Em caso de má resposta terapêutica inicial ou tardia, a decisão de qual esquema utilizar no

retratamento variou de acordo com a presença ou ausência de alterações eletrocardiográficas, clínicas e laboratoriais.

Os dados foram analisados com o auxílio do programa SPSS (versão 16.0) nas seguintes etapas: descrição das frequências simples das variáveis categóricas (sexo; localização das lesões; comorbidade; EA; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva) e das medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas discretas e contínuas (idade; número de lesões; tamanho da lesão; tempo de evolução da doença desde o diagnóstico; número de aplicações IL realizadas; tempo até alcançar os desfechos de eficácia inicial e tardio). A associação entre as variáveis categóricas (localização das lesões antes do tratamento IL, motivo de retratamento, tipo de tratamento sistêmico inicial realizado) segundo número de tratamento (dois ou mais tratamentos) e cura (somente com IL ou outros medicamentos) foi realizada pelo teste exato de Fisher. A comparação da distribuição das variáveis contínuas (medida da maior lesão antes do tratamento sistêmico inicial, área da lesão, quantidade de AM infiltrado durante o primeiro tratamento IL, total de medicação IL infiltrada e medida da maior lesão antes do tratamento IL) segundo número de tratamentos (dois ou mais tratamentos) e cura (somente com IL ou outros medicamentos) foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. *P*-valores < 0,05 indicaram diferenças significativas.

RESULTADOS

Dos 32 pacientes analisados, 21 (65.6%) eram do sexo masculino. A idade variou entre 9 e 92 anos (mediana = 40.5 anos e IIQ = 25,25; 51). Realizou-se a caracterização do parasito em 28 (87.5%) pacientes: 27 (96.4%) foram identificados como *Leishmania (Viannia) braziliensis* e 1 como *Leishmania (V.) guyanensis*.

A figura 1 mostra a evolução dos 32 pacientes estudados, desde o início do tratamento com AM sistêmico até a cura. Os motivos que levaram os pacientes ao retratamento foram: recidiva com ou sem EA durante o tratamento sistêmico (n = 12; 37.5%), falha terapêutica com ou sem EA no tratamento inicial (n = 15; 46.9%) e interrupção do tratamento sistêmico por EA (n = 5; 15.6%).

Antes do tratamento IL, as alterações laboratoriais basais ($\leq G2$) encontradas foram hiperglicemia, anemia, aumento de creatinina, aumento de lipase e aumento de fosfatase alcalina. As alterações clínicas basais ($\leq G2$) foram hipertensão arterial, diabetes mellitus, história prévia de infarto, cardiopatia e hipotireoidismo. As alterações eletrocardiográficas basais ($\leq G3$) foram taquiarritmia supraventricular, arritmia sinusal respiratória, bloqueio de ramo direito de 2º grau, bradicardia sinusal, alteração de repolarização ventricular inferior e apical e aumento do intervalo QT.

Os pacientes submetidos ao tratamento IL apresentavam de 1 a 3 lesões (mediana = 1; IIQ = 1; 1). Predominaram as úlceras (n = 12) e as lesões pápulo-crostosas (n = 9), medindo de 2 a 100mm de diâmetro (mediana = 28mm; IIQ = 10; 35).

O volume cumulativo de AM recebido em tratamentos IL teve uma mediana de 7.4mL (IIQ = 4; 10). Se os pacientes tivessem sido retratados de acordo com o esquema padrão do Ministério da Saúde, levando-se em conta o peso de cada um, a mediana teria sido de 230mL (IIQ = 202.5; 260).

Dez (66.7%) dos 15 pacientes que retrataram por falha terapêutica e 4 (33.3%) dos 12 pacientes que foram retratados por recidiva, respectivamente, precisaram realizar mais de 2 tratamentos, IL ou sistêmicos, para alcançar a cura definitiva.

Durante o tratamento IL 7 dos 32 pacientes (21.9%) desenvolveram EA, enquanto 10 (62.5%) dos 16 pacientes que receberam tratamento sistêmico para recidiva ou falha terapêutica desenvolveram EA. A tabela 1 apresenta a descrição destes EA e seus graus de toxicidade. Ninguém desenvolveu leishmaniose mucosa, durante o seguimento após o término do tratamento.

Ao compararmos as áreas das lesões e a quantidade de medicação infiltrada no primeiro tratamento IL, o total de medicação infiltrada nos tratamentos IL, o motivo de retratamento (recidiva, falha terapêutica e outros), o tipo de tratamento inicial e a medida das maiores lesões tratadas no tratamento sistêmico inicial com o número de tratamentos necessários para alcançar a cicatrização definitiva das lesões (até dois ou mais tratamentos), não houve associação. Na comparação entre o número de tratamentos necessários para a cicatrização e a localização das lesões (membros inferiores e outros locais) antes do tratamento IL, encontramos um *p* valor de 0.083. Dos pacientes que

tinham lesões em MMII, 87,5% (n=6) necessitaram de até 2 tratamentos para a cura, enquanto que 41,7% (n=10) dos pacientes que tinham lesões em outras localizações fizeram até 2 tratamentos.

Não encontramos associação entre o tratamento que levou a cura (“com IL” ou “com tratamento sistêmico adicional”) e: localização das lesões antes do primeiro tratamento IL, motivo de retratamento e tipo de tratamento sistêmico inicial. Além disso, não houve correlação entre a área das lesões com o volume de medicamento aplicado no primeiro TTM IL e do total de medicação infiltrada via IL com a medida das maiores lesões antes do TTM sistêmico inicial. Entretanto, entre os pacientes que curaram apenas com tratamento IL, apenas 27.3% fizeram mais de 2 tratamentos, enquanto que 100% dos que curaram com outros medicamentos fizeram mais de 2 tratamentos ($p < 0.001$).

DISCUSSÃO

A eficácia e a segurança do AM IL têm sido demonstradas em pacientes com e sem contraindicações ao tratamento sistêmico da LC com AM [23, 25, 26]. Seu uso já é consagrado em casos de LC no Velho Mundo [27], além da possibilidade de ser empregado, também, no tratamento de leishmaniose mucosa [26, 28]. No Novo Mundo, a Organização Mundial da Saúde vem estimulando o uso de terapias tópicas, eficazes e menos danosas à saúde de pessoas com LC e comorbidades agudas ou crônicas [21, 22, 29]. O presente estudo, além de corroborar estes achados, mostra uma nova possibilidade para o uso da terapia IL: o retratamento de pacientes com LC já submetidos a tratamento sistêmico. Desta forma, não seria necessário um novo ciclo completo de medicação IM ou IV. O tratamento IL, além de eficaz e seguro, é menos oneroso, utilizando menor volume de AM que o esquema padrão IM [12, 21, 23].

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento IL respondeu a esta terapia, alcançando a cura definitiva de suas lesões. Além disso, o número de tratamentos realizados foi menor entre aqueles com a cura apenas com tratamento IL. Durante os tratamentos IL, não houve necessidade de interrupção da medicação, por conta de EA, uma vez que, quando ocorreram,

foram classificados como leves a moderados, assim como relatado em outros estudos [21-23, 26].

O motivo principal para retratamento foi falha terapêutica. Ao verificarmos a quantidade de retratamentos que os pacientes com falha terapêutica e recidiva necessitaram, notamos que entre aqueles que retrataram por falha terapêutica houve maior número de retratamentos. Alguns desses pacientes não responderam ao tratamento IL, receberam novo tratamento sistêmico com AM e evoluíram para a cura definitiva de suas lesões. Tal observação sugere que, nesses casos, a utilização de "sub-doses" durante o tratamento IL não induziu a resistência ao AM, ao contrário do sugerido por Grogl et al, em 1992 [30]. Associado a esta observação, a demonstração de uma sensibilidade elevada de *Leishmania braziliensis* ao AM no Rio de Janeiro, Brasil, dá suporte ao uso de esquemas de baixas doses de AM nesta região [31].

Antes de se submeterem ao tratamento IL, alguns pacientes apresentavam alterações basais clínicas e laboratoriais moderadas, e alguns apresentavam alterações eletrocardiográficas graves. A terapia IL, além de ter poupado estes pacientes de receber novo tratamento sistêmico, também foi importante com relação à segurança, pois provavelmente evitou a ocorrência de EA mais severos, como previamente descrito [21].

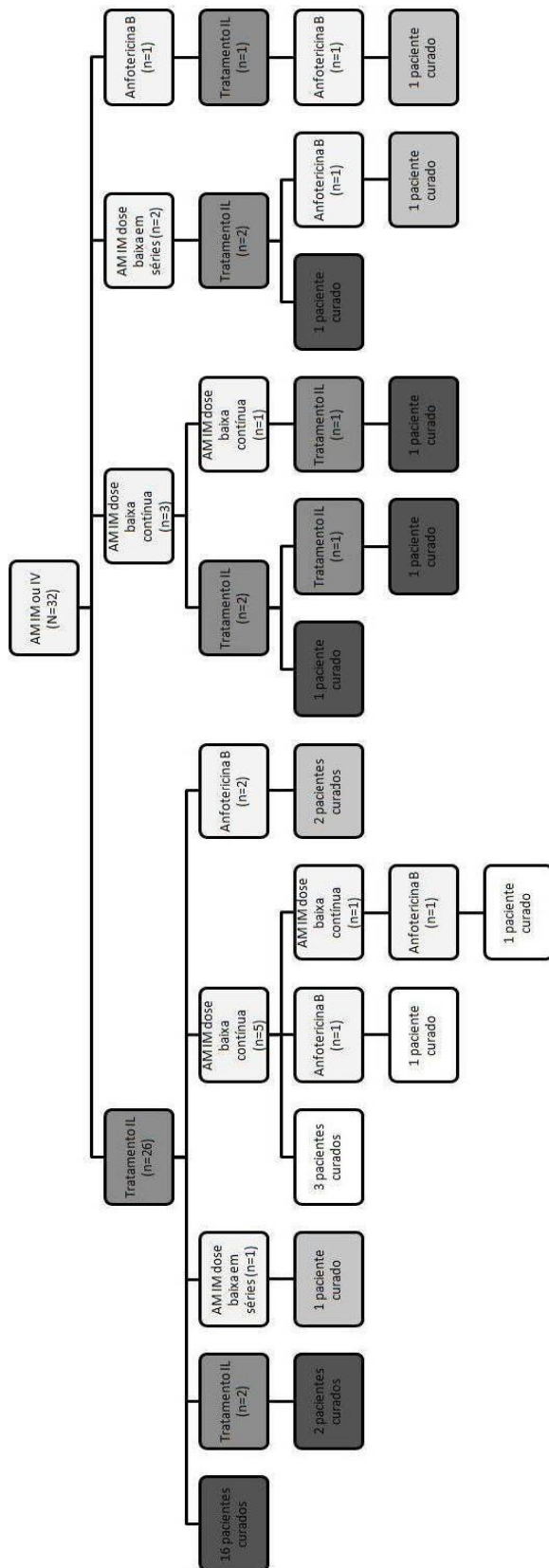
Pacientes com lesões em membros inferiores necessitaram de menos tratamentos do que aqueles com lesões em outras localizações, com p valor próximo à significância estatística; estudos com número maior de pacientes talvez demonstrassem associação significativa. Ampuero, Aste e Schubach relataram um retardo da cicatrização em lesões localizadas em membros inferiores, quando comparadas com lesões em outros sítios [20, 26, 32]. Em contraposição, em 2012, Vasconcellos e colaboradores observaram que a evolução para a cura definitiva ocorre mais rapidamente e com menor reativação em pacientes com lesões em membros inferiores que em outros locais [21]. Ampuero também demonstrou menor reativação de lesões em membros inferiores [32].

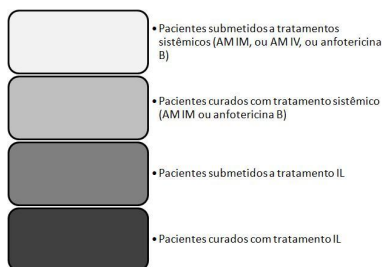
Houve poucos EA no grupo de pacientes estudado com o tratamento IL, sem nenhum EA grave. Outros autores relataram EA atribuídos ao tratamento IL sem, entretanto, a necessidade de interrupção da terapia [26, 33]. Porém, observações anteriores do nosso grupo indicam que a ocorrência de EA tipo

eczema ou outras formas de farmacodermia durante um tratamento sistêmico com AM pode constituir uma contraindicação ao uso do tratamento IL (in press).

O AM IL mostrou-se efetivo, seguro e econômico como opção de retratamento, em pacientes que necessitaram interromper o tratamento sistêmico por EA ou que recidivaram ou apresentaram falha terapêutica de suas lesões após tratamento sistêmico.

Figura 1 – Evolução desde o tratamento sistêmico inicial até a cura (n = 32 pacientes).





AM = antiomíato de meglumina; IL = intralesional; IM = intramuscular; IV = intravenoso; TTM = tratamento

Tabela 1 – Descrição dos efeitos adversos, seus graus de toxicidade e frequências, durante tratamentos intralesionais após interrupção de tratamento sistêmico por efeitos adversos, falha terapêutica ou recidiva relacionadas a terapia sistêmica prévia com antimoníato de meglumina (n=32 pacientes). LabVigileish, IPEC-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil, 2013.

Efeito Adverso	Maior grau	
	de toxicidade encontrado	Frequência n (%)
Sintomas gerais	2	3 (9.4%)
Hiperglicemia	1	2 (6.3%)
Hiperamilasemia	1	1 (3.1%)
Anemia	1	1 (3.1%)
Reação local	1	2 (6.3%)
Alteração eletrocardiográfica	1	1 (3.1%)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reithinger, R., et al., *Cutaneous leishmaniasis*. Lancet Infect Dis, 2007. **7**(9): p. 581-96.
2. Goodwin, L.G., *Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence*. Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene, 1995. **89**(3): p. 339-341.
3. Herwaldt, B.L., *Leishmaniasis*. Lancet, 1999. **354**(9185): p. 1191-9.

4. Aronson, N.E., 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): p. 1457-1464.
5. Ribeiro, A.L., et al., *Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine*. *Brazilian Journal Medical Biological Research*, 1999. **32**(3): p. 297-301.
6. Andersen, E.M., et al., *Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis*. *Am J Trop Med Hyg*, 2005. **72**(2): p. 133-7.
7. Arana, B., N. Rizzo, and A. Diaz, *Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review*. *Med Microbiol Immunol*, 2001. **190**(1-2): p. 93-5.
8. Oliveira, F.S., et al., *PCR-based diagnosis for detection of Leishmania in skin and blood of rodents from an endemic area of cutaneous and visceral leishmaniasis in Brazil*. *Vet Parasitol*, 2005. **129**(3-4): p. 219-27.
9. Lawn, S.D., et al., *Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2006. **100**(3): p. 264-9.
10. Mlika, B.R., et al., *[Adverse events related to systemic treatment using Glucantime for cutaneous leishmaniasis: a report from Tunisia]*. *Med Trop (Mars)*, 2008. **68**(5): p. 499-501.
11. Neves, D.B., E.D. Caldas, and R.N. Sampaio, *Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis--relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate*. *Trop Med Int Health*, 2009. **14**(12): p. 1515-22.
12. Ministério da Saúde and Fundação Nacional de Saúde, *Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília* 2010. p. 75pp
13. Azeredo-Coutinho, R.B. and S.C.F. Mendonça. *Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. in XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease*. 1997. Caxambu: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.
14. Falqueto, A. and P.A. Sessa, *Leishmaniose Tegumentar Americana, in Veronesi. Tratado de Infectologia*, R. Veronesi and R. Focaccia, Editors. 1997, Atheneu: São Paulo. p. 1221-1233.
15. Oliveira-Neto, M.P., et al., *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): p. 207-209.
16. Oliveira-Neto, M.P., et al., *Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens*. *Pathologie Biologie*, 1997. **45**(6): p. 496-469.
17. Oliveira-Neto, M.P., et al., *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*, 1997. **57**(6): p. 651-655.

18. Schubach, A., *Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados*, in *Medicina Tropical*. 1990. Tese, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ: Rio de Janeiro. p. 141.
19. Schubach, A., 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): p. 102-103.
20. Schubach, A.O., et al., *Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 2005. **38**(3): p. 213-217.
21. Vasconcellos, E.D., et al., *Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006)*. *Am J Trop Med Hyg*, 2012. **87**(2): p. 257-260.
22. Vasconcellos, E.C.F., et al., *American Tegumentary Leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil*. *Journal of the American Geriatric Society*, 2010. **58**(3): p. 614-616.
23. Oliveira-Neto, M.P., et al., *Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of Leishmania (V.) braziliensis transmission*. *International Journal Dermatology*, 1997. **36**(6): p. 463-468.
24. DAIDS Table. *Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events*. Version 1.0 December, 2004; clarification August 2009 [cited 2012 07/18]; Available from: <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/>.
25. Vasconcellos Ede, C., et al., *Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006)*. *Am J Trop Med Hyg*, 2012. **87**(2): p. 257-60.
26. Aste, N., et al., *Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate*. *Br J Dermatol*, 1998. **138**(2): p. 370-1.
27. Uzun S, D.M., Culha G, Allahverdiyev AM, Memisoglu HR, *Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey*. *J Parasitol*, 2004. **90**: p. 853-9.
28. Zaraa I, Karoui S, and O. AB, *Effectiveness of intralesional meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis of the old world*. *The Journal of Dermatology*, 2012. **39**(2): p. 201-3.
29. World, O.H. *Control of the Leishmaniasis*. in *Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*. 2010. Geneva: World Health Organization.
30. Grogl, M., T.N. Thomason, and E.D. Franke, *Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease*. *Am J Trop Med Hyg*, 1992. **47**(1): p. 117-126.
31. Azeredo-Coutinho, R.B., et al., *Sensitivity of Leishmania braziliensis promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other Leishmania species and correlates with response to therapy in*

- American tegumentary leishmaniasis*. J Parasitol, 2007. **93**(3): p. 688-93.
32. Ampuero, J., *Efficacy and safety of low-dose pentavalent antimonial for treatment of cutaneous leishmaniasis by Leishmania (Viannia) braziliensis in Bahia, Brazil: a randomized clinical trial*, in Núcleo de Medicina Tropical. 2009, Universidade de Brasília: Brasília - DF. p. 260.
 33. Cordoba, S., et al., *Delayed allergic skin reactions due to intralesional meglumine antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis*. Allergy, 2012. **67**(12): p. 1609-11.

5. CONCLUSÕES

O AM IL mostrou-se eficaz e seguro em pacientes com recidiva ou falha terapêutica de LC, que já haviam sido tratados com o mesmo fármaco por via sistêmica, sendo uma boa opção de tratamento nestes casos, evitando-se submeter o paciente a novo esquema terapêutico sistêmico e tornando o retratamento menos oneroso. Adicionalmente, na ausência de resposta prévia ao AM IL ou sistêmico, medicamentos de segunda ou terceira escolha são eficazes. Deve-se, entretanto, ressaltar que em casos de história prévia de farmacodermia ao AM, a administração IL deve ser evitada.

6. RECOMENDAÇÕES OU DESDOBRAMENTOS

Ainda são necessários estudos controlados para melhor avaliação da aplicação do tratamento IL com AM, na LC, que levem em conta as características epidemiológicas da doença, em cada região. No LabVigiLeish, encontra-se em andamento o “Ensaio Clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”, que é composto por vários sub-projetos. Dois deles têm por objetivo avaliar o tratamento IL com AM. São eles: “Estudo para avaliação da eficácia e segurança do antimoniato de meglumina intralesional em pacientes com leishmaniose cutânea e contra-indicação de terapia sistêmica” e “Estudo para avaliação da eficácia e segurança do antimoniato de meglumina intralesional no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea excluídos do tratamento sistêmico com antimoniato de meglumina. Esperamos que, num futuro próximo, estes estudos possam dar respostas conclusivas sobre o uso do AM IL para o tratamento da LC.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al Jaser, M., A. el-Yazigi and S. L. Croft (1995). "Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis." Pharmaceutical Research **12**(1): 113-116.

Antezana, G., R. Zeballos, C. Mendoza, P. Lyevre, L. Valda, F. Cardenas, I. Noriega, H. Ugarte and J. P. Dedet (1992). "Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol." Trans R Soc Trop Med Hyg **86**(1): 31-33.

Araujo-Melo, M. H., A. M. Meneses, A. O. Schubach, J. S. Moreira, F. Conceicao-Silva, M. M. Salgueiro, M. I. Pimentel, M. Araujo-Silva, R. V. Oliveira, C. N. Carmo and C. M. Valet-Rosalino (2010). "Risk factors associated with dizziness during treatment of mucosal leishmaniasis with meglumine antimoniate: 16-year retrospective study of cases from Rio de Janeiro, Brazil." J Laryngol Otol **124**(10): 1056-1060.

Aronson, N. E., G. W. Wortmann, S. C. Johnson, J. E. Jackson, R. A. Gasser Jr, A. J. Magill, T. P. Endy, P. E. Coyne, M. Grogl, P. M. Benson, J. S. Beard, J. D. Tally, J. M. Gambel, R. D. Kreutzer and C. N. Oster (1998). "Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience." Clinical Infectious Diseases **27**(6): 1457-1464.

Azeredo-Coutinho, R. B., S. C. Mendonca, H. Callahan, A. C. Portal and G. Max (2007). "Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis." J Parasitol **93**(3): 688-693.

Azeredo-Coutinho, R. B. and S. C. F. Mendonça (1997). Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. XXIV

Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.

Beers, M. H. (1997). Medicamentos para idosos. Geriatría Prática. E. Calkins, A. B. Ford and P. R. Katz. Rio de Janeiro, Revinter: 34-52.

Berman, J. D. (1988). "Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies." Reviews Infectious Diseases **10**(3): 560-586.

Berman, J. D., J. F. Gallalee and J. V. Gallalee (1988). "Pharmacokinetics of pentavalent antimony (Pentostam) in hamsters." Am J Trop Med Hyg **39**(1): 41-45.

Brummitt, C. F., J. A. Porter and B. L. Herwaldt (1996). "Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis." Clin Infect Dis **22**(5): 878-879.

Bryceson, A. D., J. D. Chulay, M. Ho, M. Mugambii, J. B. Were, R. Muigai, C. Chunge, G. Gachihi, J. Meme, G. Anabwani and et al. (1985a). "Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. I. Clinical and immunological studies." Trans R Soc Trop Med Hyg **79**(5): 700-704.

Bryceson, A. D., J. D. Chulay, M. Mugambi, J. B. Were, G. Gachihi, C. N. Chunge, R. Muigai, S. M. Bhatt, M. Ho, H. C. Spencer, J. Meme and G. Anabwani (1985b). "Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. II. Response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine." Trans R Soc Trop Med Hyg **79**(5): 705-714.

Carvalho, J. A. M. and R. A. Garcia (2003). "[The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]." Cadernos de Saúde Pública **19**(3): 725-733.

Chulay, J. D., L. Fleckenstein and D. H. Smith (1988). "Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate." Trans R Soc Trop Med Hyg **82**(1): 69-72.

Chulay, J. D., H. C. Spencer and M. Mugambi (1985). "Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate)." Am J Trop Med Hyg **34**(4): 702-709.

Claros, P., P. Wienberg, M. A. Gonzalez, A. Claros, M. A. Claveria and P. Lopez (1996). "[Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]." Acta Otorrinolaringol Esp **47**(1): 67-70.

Conceição-Silva, F., R. C. Dorea, C. Pirmez, A. Schubach and S. G. Coutinho (1990). "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 **79**(2): 221-226.

Costa, J. M., K. C. Vale, F. Franca, A. C. Saldanha, J. O. Silva, E. L. Lago, P. D. Marsden, A. V. Magalhães, C. M. Silva and A. Serra Neto (1990). "[Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Viannia braziliensis* in cutaneous lesions]." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **23**(4): 205-208.

D'Utra e Silva, O. (1915). "Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento." Memórias do Instituto Oswaldo Cruz **7**: 213-248.

DAIDS Table. (December, 2004; clarification August 2009). "Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events." Version 1.0 Retrieved 07/18, 2012, from <http://rcc.tech-res.com/safetyandpharmacovigilance/>.

Deps, P. D., M. C. Viana, A. Falqueto and R. Dietze (2000). "[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 **33**(6): 535-543.

Diniz, D. S., A. S. Costa and P. M. Escalda (2012). "The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil." Rev Soc Bras Med Trop **45**(5): 597-600.

Falqueto, A. and P. A. Sessa (1997). Leishmaniose Tegumentar Americana. Veronesi. Tratado de Infectologia. R. Veronesi and R. Focaccia. São Paulo, Atheneu: 1221-1233.

Franke, E. D., F. S. Wignall, M. E. Cruz, E. Rosales, A. A. Tovar, C. M. Lucas, A. Llanos-Cuentas and J. D. Berman (1990). "Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis." Annals Internal Medicine **113**(12): 934-940.

Frezard, F., C. Demicheli and R. R. Ribeiro (2009). "Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs." Molecules **14**(7): 2317-2336.

Giatti, L. and S. M. Barreto (2003). "[Health, work, and aging in Brazil]." Cadernos de Saúde Pública **19**(3): 759-771.

Goodwin, L. G. (1995). "Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence." Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene **89**(3): 339-341.

Grogl, M., T. N. Thomason and E. D. Franke (1992). "Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease." Am J Trop Med Hyg **47**(1): 117-126.

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

Halim, M. A., O. Alfurayh, M. E. Kalin, S. Dammas, A. al-Eisa and G. Damanhoury (1993). "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 **16**(3): 397-399.

Harms, G., A. K. Chehade, M. Douba, M. Roepke, A. Mouakeh, F. Rosenkaimer and U. Bienzle (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**(2): 214-216.

Hepburn, N. C. (2000). "Cutaneous leishmaniasis." Clin Exp Dermatol **25**(5): 363-370.

Hepburn, N. C., J. Nolan, L. Fenn, R. M. Herd, J. M. Neilson, G. R. Sutherland and K. A. Fox (1994a). "Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies." Qjm **87**(8): 465-472.

Hepburn, N. C., I. Siddique, A. F. Howie, G. J. Beckett and P. C. Hayes (1994b). "Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis." Trans R Soc Trop Med Hyg **88**(4): 453-455.

Herwaldt, B. L. (1999). "Leishmaniasis." Lancet **354**(9185): 1191-1199.

Herwaldt, B. L. and J. D. Berman (1992). "Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies." American Journal of Tropical Medicine and Hygiene **46**(3): 296-306.

IBGE (2008). Síntese de Indicadores Sociais - Uma Análise das Condições de Vida da População Brasileira. Rio de Janeiro.

Jones, T. C., W. D. Johnson, Jr., A. C. Barretto, E. Lago, R. Badaro, B. Cerf, S. G. Reed, E. M. Netto, M. S. Tada, T. F. Franca, K. Wiese, L. Golightly, E. Fikrig, J. M. L. Costa, C. C. Cuba and P. D. Marsden (1987). "Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*." Journal of Infectious Diseases **156**(1): 73-83.

Kubba, R., Y. al-Gindan, A. M. el-Hassan, A. H. Omer, M. K. Kutty and M. B. Saeed (1988). "Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous induration." Int J Dermatol **27**(10): 702-706.

Kubba, R., A. M. el-Hassan, Y. Al-Gindan, A. H. Omer, M. K. Kutty and M. B. Saeed (1987). "Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules." Int J Dermatol **26**(5): 300-304.

Lainson, R. (1983). "The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology." Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene **77**(5): 569-596.

Llanos-Cuentas, E. A., M. Arana, C. A. C. Cuba, A. C. Rosa and P. D. Marsden (1985). "Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes." Rev. Soc. Bras. Med. Trop. **18**: 271-272.

Lyons, L. W., C. B. Johnston, K. E. Covinsky and N. M. Resnick (2001). Geriatric Medicine. Current Medical Diagnosis & Treatment. L. M. Tierney, S. J. McPhee and M. A. Papadakis. New York, McGraw-Hill: 44-61.

Marsden, P. D. (1986). "Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911)." Trans R Soc Trop Med Hyg **80**(6): 859-876.

Marsden, P. D., E. M. Netto, R. Badaro, C. A. Cuba, J. L. Costa and A. C. Barreto (1986). "Apparent cure of a difficult treatment problem in a patient with mucosal leishmaniasis." Am J Trop Med Hyg **35**(2): 449.

Marsden, P. D., M. S. Tada, A. C. Barreto and C. C. Cuba (1984). "Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers." Trans R Soc Trop Med Hyg **78**(4): 561-562.

Marzochi, M. A. C. and K. B. F. Marzochi (1994). "Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil. Emerging anthroponosis and possibilities for their control." Cadernos de Saúde Pública **10**(Suppl. 2): 359-375.

Marzochi, M. C. A. (1992). "Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares." Jornal Brasileiro de Medicina **63**: 82-104.

McBride, M. O., M. Linney, R. N. Davidson and J. N. Weber (1995). "Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate." Clin Infect Dis **21**(3): 710.

Mendonça, M. G., M. E. De Brito, E. H. Rodrigues, V. Bandeira, M. L. Jardim and F. G. Abath (2004). "Persistence of leishmania parasites in scars after

clinical cure of american cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure?" J Infect Dis **189**(6): 1018-1023.

Mendonça, S. C., S. G. Coutinho, R. R. Amendoeira, M. C. Marzochi and C. Pirmez (1986). "Human American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania b. braziliensis*) in Brazil: lymphoproliferative responses and influence of therapy." Clinical and Experimental Immunology **64**(2): 269-276.

Mendonça, S. C., W. J. Souza, M. P. Nunes, M. C. Marzochi and S. G. Coutinho (1988). "Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship." Mem Inst Oswaldo Cruz **83**(3): 347-355.

Miekeley, N., S. R. Mortari and A. O. Schubach (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**(3): 495-502.

Ministério da Saúde and Fundação Nacional de Saúde (2010). Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília. 75pp

Ministério da Saúde and F. N. d. Saúde (2007). "Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, Brasília." 75pp.

Moreira, J. S. (1994. Tese). Estudo da Laringite Leishmaniótica Mestrado, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Mortari, S. R. (2001). Determinação da concentração total de antimônio e de suas espécies químicas em amostras clínicas de pacientes com leishmanioses Doutorado, Pontifícia Universidade Católica (PUC).

Munir, A., S. A. Janjua and I. Hussain (2008). "Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis." Acta Dermatovenerol Croat **16**(2): 60-64.

Oliveira-Neto, M. P., M. Mattos, C. Pirmez, O. Fernandes, S. C. Goncalves-Costa, C. F. Souza and G. Grimaldi, Jr. (2000). "Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil." Rev Inst Med Trop Sao Paulo **42**(6): 321-325.

Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, M. L. Araujo and C. Pirmez (1996). "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 **91**(2): 207-209.

Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, M. Mattos, S. C. Goncalves-Costa and C. Pirmez (1997a). "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 **57**(6): 651-655.

Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, M. Mattos, S. C. Goncalves-Costa and C. Pirmez (1997b). "Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens." Pathologie Biologie **45**(6): 496-469.

Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, M. Mattos, S. C. Gonçalves Da Costa and C. Pirmez (1997c). "Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission." International Journal Dermatology **36**(6): 463-468.

Oliveira, F. S., C. Pirmez, M. Q. Pires, R. P. Brazil and R. S. Pacheco (2005). "PCR-based diagnosis for detection of *Leishmania* in skin and blood of rodents from an endemic area of cutaneous and visceral leishmaniasis in Brazil." Vet Parasitol **129**(3-4): 219-227.

Oster, C. N., J. D. Chulay, L. D. Hendricks, C. L. Pamplin, 3rd, W. R. Ballou, J. D. Berman, E. T. Takafuji, E. C. Tramont and C. J. Canfield (1985). "American cutaneous leishmaniasis: a comparison of three sodium stibogluconate treatment schedules." American Journal Tropical Medicine Hygiene **34**(5): 856-860.

Pessôa, S. B. and M. P. Barretto (1948). Leishmaniose Tegumentar Americana. Rio de Janeiro, Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação.

Pimentel, M. I., C. Baptista, E. F. Rubin, C. Vasconcellos Ede, M. R. Lyra, M. Salgueiro Mde, M. N. Saheki, C. M. Rosalino, F. Madeira Mde, A. F. Silva, E. M. Confort and O. Schubach Ade "American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report." Rev Soc Bras Med Trop **44**(2): 254-256.

Pupo, J. A. (1946). "Estudo clínico de leishmaniose tegumentar americana (*Leishmania braziliensis* - Vianna 1911)." Revista do Hospital das Clínicas **1**(2): 113-164.

Queiroz, A., R. Sousa, C. Heine, M. Cardoso, L. H. Guimaraes, P. R. Machado, E. M. Carvalho, L. W. Riley, M. E. Wilson and A. Schriefer (2012). "Association between an emerging disseminated form of leishmaniasis and *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* strain polymorphisms." J Clin Microbiol **50**(12): 4028-4034.

Rees, P. H., M. I. Keating, P. A. Kager and W. T. Hockmeyer (1980). "Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate)." Lancet **2**(8188): 226-229.

Reithinger, R., J. C. Dujardin, H. Louzir, C. Pirmez, B. Alexander and S. Brooker (2007). "Cutaneous leishmaniasis." Lancet Infect Dis **7**(9): 581-596.

Ribeiro, A. L., J. B. Drummond, A. C. Volpini, A. C. Andrade and V. M. Passos (1999). "Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine." Brazilian Journal Medical Biological Research **32**(3): 297-301.

Roberts, W. L., J. D. Berman and P. M. Rainey (1995). "In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations." Antimicrobial Agents Chemotherapy **39**(6): 1234-1239.

Rodrigues, M. L., R. S. Costa, C. S. Souza, N. T. Foss and A. M. Roselino (1999). "Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the

treatment of generalized cutaneous leishmaniasis." Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo **41**(1): 33-37.

Romero, G. A. S., M. Hueb, A. D'Oliveira Jr and A. Schubach (2001). "Simpósio sobre Tratamento das Leishmanioses." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **34**(suppl III): 58-68.

Romero, G. A. S., S. Mendonça, A. Schubach, E. Noronha, M. Matos and R. Dietze (2006). "O desafio para a realização de ensaios clínicos em leishmaniose tegumentar." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **39** (supl III): 100-103.

Rozenfeld, S. (2003). "[Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]." Cadernos de Saúde Pública **19**(3): 717-724.

Rozenfeld, S. and V. L. E. Pepe (1992/93). Guia Terapêutico Ambulatorial. Porto Alegre, Artes Médicas.

Saenz, R. E., C. G. de Rodriguez, C. M. Johnson and J. D. Berman (1991). "Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis." American Journal Tropical Medicine Hygiene **44**(4): 394-398.

Saldanha, A. C., G. A. Romero, C. Guerra, E. Merchan-Hamann and V. O. Macedo (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**(4): 383-388.

Sampaio, R. N., C. D. Paula, J. H. Sampaio, R. S. Furtado, P. P. Leal, T. T. Rosa, M. E. Rodrigues and J. P. Veiga (1997). "[The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40mg Sb^V/kg/day, 12/12hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **30**(6): 457-463.

Schubach, A. (1990. Tese). Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados Mestrado, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ.

Schubach, A., T. Cuzzi-Maya, A. V. Oliveira, A. Sartori, M. P. de Oliveira-Neto, M. S. Mattos, M. L. Araujo, W. J. Souza, F. Haddad, A. Perez Mde, R. S. Pacheco, H. Momen, S. G. Coutinho, M. C. de Almeida Marzochi, K. B. Marzochi and S. C. da Costa (2001). "Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients." Mem Inst Oswaldo Cruz **96**(7): 987-996.

Schubach, A., M. C. Marzochi, T. Cuzzi-Maya, A. V. Oliveira, M. L. Araújo, A. L. Oliveira, R. S. Pacheco, H. Momen, F. Conceição-Silva, S. G. Coutinho and K. B. Marzochi (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**(6): 824-827.

Schubach, A., N. Miekeley, S. R. Mortari, J. S. Moreira, F. Conceição-Silva, M. M. Salgueiro, F. V. Campos, K. B. F. Marzochi and M. C. A. Marzochi (2002). "Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **35**(suppl III): 102-103.

Schubach, A. O., K. B. F. Marzochi, J. S. Moreira, T. M. P. Schubach, M. L. Araújo, A. C. Francesconi-do-Vale, S. R. L. Passos and M. C. A. Marzochi (2005). "Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate." Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical **38**(3): 213-217.

Seaton, R. A., J. Morrison, I. Man, J. Watson and D. Nathwani (1999). "Out-patient parenteral antimicrobial therapy - a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis." Quarterly Journal Medicine **92**(11): 659-667.

Sekhon, B. S. (2013). "Metalloid compounds as drugs." Res Pharm Sci **8**(3): 145-158.

Sharquie, K. E. (1995). "A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution." J Dermatol **22**(10): 732-737.

SINAN. (2013). "LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net." Retrieved 10/21/2013, from <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/Ita/bases/ltabrnet.def>.

Tallab, T. M., K. A. Bahamdah, S. Mirdad, H. Johargi, M. M. Mourad, K. Ibrahim, A. H. el Sherbini, E. Karkashan, A. K. Khare and A. Jamal (1996). "Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate." Int J Dermatol **35**(8): 594-597.

Thakur, C. P. and K. Kumar (1990). "Efficacy of prolonged therapy with stibogluconate in post kala-azar dermal leishmaniasis." Indian Journal Medical Research **91**: 144-148.

Vasconcellos, E. C. F., A. O. Schubach, C. M. Valette-Rosalino, R. S. Coutinho, F. Conceição-Silva, M. M. Salgueiro, M. R. Lyra, R. B. Azeredo-Coutinho, M. I. Pimentel, S. R. Mortari, M. F. Madeira, L. P. Quintella, C. Baptista and M. C. A. Marzochi (2010). "American Tegumentary Leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil." Journal of the American Geriatric Society **58**(3): 614-616.

Vasconcellos, E. D., M. I. Pimentel, A. D. Schubach, R. D. de Oliveira, R. B. Azeredo-Coutinho, F. D. Silva, M. D. Salgueiro, J. S. Moreira, M. D. Madeira, C. Baptista and C. M. Valette-rosalino (2012). "Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006)." Am J Trop Med Hyg **87**(2): 257-260.

Veiga, J. P., E. R. Wolff, R. N. Sampaio and P. D. Marsden (1983). "Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials." Lancet **2**(8349): 569.

Vieira, F. A. (2008). "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,

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro: 193p.

Walton, B. C., L. V. Chinel and O. Eguia y Eguia (1973). "Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*." American Journal Tropical Medicine Hygiene **22**(6): 696-698.

World Health Organization (2001). Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe, Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O.

World Health Organization (2010a). "Control of the leishmaniasis." Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases **1**.

World Health Organization (2010b). Control of the leishmaniasis. Meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, World Health Organization.

Yarbuth, A. L., N. Anez, Y. P. Pena, J. L. Burguera and A. Burguera (1994). "Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate." Annals Tropical Medicine Parasitology **88**: 37-41.

Zaraa I, Karoui S and O. AB (2012). "Effectiveness of intralesional meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis of the old world." The Journal of Dermatology **39**(2): 201-203.

8. ANEXOS

8.1 ANEXOS 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

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

TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

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

¹1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

Versão aprovada pelo CEP/IPEC em 28nov08 e mantida inalterada na Emenda aprovada em 2010

temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente.

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

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

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

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

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

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a

qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizada 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 as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico 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 a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, Dra. Mariza Salgueiro ou Dr. Armando de Oliveira Schubach 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.

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 de "íngua", de pele ou de mucosa (lesadas ou aparentemente sadias) para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido 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);

exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); exame odontológico (se necessário); acompanhamento fonoaudiológico (se necessário); 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 anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC.

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

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 testemunha²:

Data

Nome testemunha²:

Data

² 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.

8.2 ANEXO2

Ficha de coleta de dados dos pacientes com LTA forma cutânea, submetidos a tratamento intralesional (1993 – 2011) no Ambulatório do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigileish) – IPEC - FIOCRUZ

IDENTIFICAÇÃO

Iniciais: _____

Pront: _____

Idade: ____ anos (à época do tratamento)

Estado provável de infecção: _____

Gênero: 1 – Feminino 2 - Masculino []

Número de tratamentos realizados: _____

TRATAMENTO 01:

Alterações eletrocardiográficas antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 - ignorado

Alterações clínicas antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 – ignorado

Alterações laboratoriais antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 - ignorado

Data inicial do tratamento 1: ____/____/____

Data final do tratamento 1: ____/____/____

Tratamento 1 realizado no IPEC? []

1 - sim; 2 - não; 9 – ignorado

Tipo de tratamento realizado: []

1 - intralesional; 2 - dose_baixa_de_AM; 3 - dose_baixa_de_AM_em_series; 4- dose_alta_de_AM; 5 - anfotericina; 6 - pentamidina; 7 - NSA; 9 – ignorado

Tipo de leishmaniose tratada: []

1 - LC; 2 - LCM; 3 - LM; 7 - NSA; 9 – IGNORADO

Peso do paciente em Kg: []

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: []

Tamanho da maior lesão em mm: []

Medicação utilizada: []

1 - antimoniato; 2 - pentamidina; 3 - itraconazol; 4 - anfotericina; 9 – ignorado

Via utilizada:

1- IM; 2 - IV; 3 - IL; 4 - VO; 7 - NSA; 9 – ignorado []

Dose de medicação em mL/dia: []

Mg/Kg/dia de medicação: []

Duração do tratamento em dias: []

Presença de comorbidades:

1-Diabetes Mellitus: 1 – Sim 2 – Não []

2-Hipertensão arterial sistêmica: 1 – Sim 2 – Não []

3-Cardiopatía: 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)? _____

Efeitos adversos? []

1 - sim; 2 - não; 7 - NSA; 9 – ignorado

Efeito adverso laboratorial? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Efeito adverso clínico? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Efeito adverso eletrocardiográfico? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Frequência 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: []
 Hipopotassemia: []

Epitelização total das lesões, até 120 dias após o tratamento? []

1-Sim; 2- Não; 3- Ignorado

TRATAMENTO(S) DE RESGATE

TRATAMENTO _____

Alterações eletrocardiográficas antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 - ignorado

Alterações clínicas antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 – ignorado

Alterações laboratoriais antes do tratamento? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizad0; 9 - ignorado

Data inicial do tratamento: ___/___/___

Data final do tratamento: ___/___/___

Tipo de tratamento realizado: []

1 - intralesional; 2 - dose_baixa_de_AM; 3 - dose_baixa_de_AM_em_series; 4- dose_alta_de_AM; 5 - anfotericina; 6 - pentamidina; 7 - NSA; 9 – ignorado

Tipo de leishmaniose tratada: []

1 - LC; 2 - LCM; 3 - LM; 7 - NSA; 9 – IGNORADO

Peso do paciente em Kg: []

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: []

Tamanho da maior lesão em mm: []

Medicação utilizada: []

1 - antimoniato; 2 - pentamidina; 3 - itraconazol; 4 - anfotericina; 9 – ignorado

Via utilizada: []

1- IM; 2 - IV; 3 - IL; 4 - VO; 7 - NSA; 9 – ignorado

Dose de medicação em mL/dia: []

Mg/Kg/dia de medicação: []

Duração do tratamento em dias: []

Quantidade de medicação infiltrada em mL (faixas): []

1 - 0,5_a_5; 2 - 5,5_a_10; 3 - 10,5_a_15; 4 - 15,5_a_20; 5 - 20,5_a_25; 6 - 25,5_a_30; 7- NSA; 9 – ignorado

Quantidade média de medicação infiltrada em mL: []

Efeitos adversos? []

1 - sim; 2 - não; 7 - NSA; 9 – ignorado

Efeito adverso laboratorial? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Efeito adverso clínico? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Efeito adverso eletrocardiográfico? []

1 - G1; 2 - G2; 3 - G3; 4 - G4; 5 - não; 7 - NSA; 8 – não realizado; 9 - ignorado

Frequência 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: []
Hipopotassemia: []

Epitelização total das lesões, até 120 dias após o tratamento?

1-Sim; 2- Não; 3- Ignorado []

Evolução para leishmaniose mucosa, após 24 meses de acompanhamento?

1-Sim; 2- Não; 3- ignorado []

8.3 ANEXO 3

Parâmetros de toxicidade Clínica (DAIDS Table December, 2004; clarification August 2009)

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Clínica				
Regra geral	Leve: sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tto.	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	Risco de vida potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provavel/ hospitalização
Alergia	prurido sem exantema	urticária /angioedema localizado	urticária /angioedema generalizado	Anafilaxia
Reação local	sensibilidade ou eritema	enduração <10cm ou flebite ou inflamação	enduração > ou ulceração	Necrose

Farmacodermia eritema, prurido	exantema máculo-papular difuso ou descamação seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento
-----------------------------------	---	---	--

Parâmetros de toxicidade laboratorial e eletrocardiográfica (DAIDS Table December, 2004; clarification August 2009)

Toxicidade	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Laboratorial				
Hematologia				
Hemoglobina	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
Plaquetopenia	99000- 75000/mm ³	74999- 50000/mm ³	49999- 20000/mm ³	<20000/mm ³ ou petéquias difusas
Neutropenia	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
Bioquímica				
Albumina	3.0 g/dL – <	2.0 – 2.9 g/dL	< 2.0 g/dL	

	LLN			
Uréia	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
Creatinina	1,4 - 1,9 mg/dL	2,0 - 3,9 mg/dL	4,0 - 7,8 mg/dL	>7,8 mg/dL ou necessidade diálise
Hipoglicemia	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
Hiperglicemia	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	81 - 162 U/L	163 - 325 U/L	326 - 650 U/L	>650 U/L
Fosfatase Alc.	170 - 340 U/L	341 - 680 U/L	681 - 1360 U/L	>1360 U/L
Gama-GT	106 – 220 U/L	432 U/L	850 U/L	> 850 U/L
Homens				
Gama-GT Mulh.	142 U/L	279 U/L	550 U/L	> 550 U/L
Amilase	116 - 172 U/L	173 - 230 U/L	231 - 575 U/L	>575 U/L
Lipase	287 - 429 U/L	430 - 572 U/L	573 - 1430 U/L	>1430 U/L
Hiperpotassemia	5.6 – 6.0 mEq/L	6.1 – 6.5 mEq/L	6.6 – 7.0 mEq/L	> 7.0 mEq/L

Hipopotassemia	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
Triglicerídios	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
Colesterol	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL

ECG

0,44s<QTc<0	alts.	alts.	arritmia instável,
,46s	transitórias,	recorrentes /	necessidade
	assintomática	persistentes,	tto./
	s,	sintomáticas	hospitalização
não tto.		podendo	ou QTc≥0,50s
		necessitar	
		cuidado	
		médico ou	
		tto ou	
		0,46s≤QTc<	
		0,50s	

8.4. ANEXO 4 - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Maria Inês Fernandes Pimentel, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (1998 A JULHO 2011)”, comprometo manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Maria Inês Fernandes Pimentel

8.5. ANEXO 5 – PARECER DO CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TRATAMENTO INTRALESIONAL DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS, FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO (2002 A JULHO 2011)

Pesquisador: Maria Inês Fernandes Pimentel

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 1

CAAE: 19188613.9.0000.5262

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

Patrocinador Principal: Fundação Oswaldo Cruz

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 364.052

Data da Relatoria: 12/08/2013

Apresentação do Projeto:

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acomete a pele e as mucosas das vias aerodigestivas superiores. Os antimoniais pentavalentes vem sendo empregados há mais de 60 anos como fármacos de primeira linha para o seu tratamento. Pacientes com poucas lesões cutâneas, com impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou com sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, podem ser submetidos ao tratamento intralesional (IL) com antimoniato de meglumina (AM). Estudos clínicos no Rio de Janeiro, com seguimento prolongado de pacientes, têm sugerido que, tanto o uso de esquemas regulares com doses baixas (5 mg Sb5+/kg/dia) por via sistêmica quanto a terapia intralesional (IL) com antimoniato (AM) 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. Na leishmaniose cutânea (LC) observa-se uma frequência de 77 a 90% de cura em até três meses após o tratamento com altas doses de AM. O tratamento sistêmico da LC não garante a prevenção da ocorrência da forma mucosa, a qual acontece em menos de 5% dos casos. Por isso, a Organização Mundial de Saúde orienta que terapias tópicas

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipecc.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 364.052

devam ser exploradas. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb5+/kg/dia, esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5mg Sb5+ e a via IL merecem ser melhor avaliados. O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua equivalência ou superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados, em relação a, sua eficácia e/ou a, sua segurança. Como forma preliminar de avaliação da eficácia e segurança do tratamento IL com AM da LC, o presente estudo destina-se a, avaliação, com dados secundários obtidos a partir dos prontuários, de pacientes atendidos no LabVigiLeish de 2002 a 2011 e, que foram submetidos a esta forma de tratamento alternativo após insucesso terapêutico e/ou desenvolvimento de sinais de toxicidade importante ao AM por via sistêmica. Espera-se que pacientes com LC apresentem boa resposta terapêutica ao AM administrado por via IL com um mínimo de efeitos adversos, sem necessidade de mudar o fármaco para outros de mais difícil administração e alto custo, e sem desenvolvimento de lesões mucosas.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a eficácia e a segurança do AM administrado por via IL, para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC), como terapia alternativa em caso de insucesso e/ou de efeito adverso com o tratamento sistêmico com esse mesmo medicamento. Especificamente, o projeto objetiva: 1. Descrever a eficácia imediata (frequências de epitelizac, a, alcançadas ate, 120 dias do início do tratamento IL) nos pacientes que receberam AM IL como terapia alternativa em caso de insucesso e em caso de desenvolvimento de sinais de toxicidade com o tratamento sistêmico com o mesmo fármaco; 2. Descrever a eficácia tardia (cicatrização das lesões e a não evolução para lesões mucosas ate, dois anos após o tratamento IL) nestes pacientes; 3. Descrever a segurança clínica, laboratorial e eletrocardiográfica do tratamento IL com AM nos pacientes que receberam AM IL nestes pacientes; 4. 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 destes pacientes com e sem reativação após tratamento IL.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não aplicável.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto submetido a esse comitê prevê um estudo descritivo seccional, com análise retrospectiva, a partir da coleta de dados obtidos dos prontuários de pacientes atendidos no Lab.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 364.052

Vigileish, IPEC, FIOCRUZ, entre Janeiro de 2002 e Julho de 2011, que tenham feito tratamento com antimoníaco administrado por via intralésional, para o tratamento da leishmaniose cutânea (LC), como terapia alternativa em caso de insucesso e/ou de efeito adverso com o tratamento sistêmico com esse mesmo medicamento. Por ser esse um subprojeto de outro, intitulado "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.", já submetido e aprovado por esse comitê (CAAE 0016.0.009.000), de 2002, e que já previa, entre outros, "avaliar o uso dos antimoníacos 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", pensamos ser desnecessário impor qualquer exigência, ou mesmo, sugerir modificações que venham a garantir os direitos éticos dos participantes da pesquisa para a condução do estudo atual. Lembramos que todos os participantes da pesquisa desse novo estudo são ou maiores de idade que previamente tenham já assinado termo de consentimento livre e esclarecido, ou menores de idade com termo de consentimento livre e esclarecido assinado por seus pais ou responsáveis. Assim, indicamos decidimos pela aprovação imediata e sem alterações do novo estudo com a previsão de produção de relatórios anuais (parciais ou final), de acordo com a Res. CNS no. 466/12-X.1.b.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não aplicável.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3965-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br