

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



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

MARCELO ROSANDISKI LYRA

ENSAIO CLÍNICO FASE III PARA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA FORMA CUTÂNEA.
EQUIVALÊNCIA ENTRE ESQUEMAS DE ALTA E
BAIXA DOSE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

Rio de Janeiro

2013

TESE DPCDI-IPEC

M.R.LYRA

2013

**ENSAIO CLÍNICO FASE III PARA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA FORMA CUTÂNEA.
EQUIVALÊNCIA ENTRE ESQUEMAS DE ALTA E
BAIXA DOSE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

MARCELO ROSANDISKI LYRA

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 Dr Armando de Oliveira Schubach e Dra Sônia Regina Lambert Passos

Rio de Janeiro

2013

MARCELO ROSANDISKI LYRA

**ENSAIO CLÍNICO FASE III PARA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA FORMA CUTÂNEA.
EQUIVALÊNCIA ENTRE ESQUEMAS DE ALTA E
BAIXA DOSE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA**

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

Orientadores: Dr Armando de Oliveira Schubach e Dra Sônia Regina Lambert Passos

Aprovada em ___ / ___ / ____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Mauro Celio de Almeida Marzochi (Presidente)
Doutorado em Parasitologia Aplicada – IPEC/FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Fátima Conceição da Silva
Doutora em Biologia Celular e Molecular – IPEC/FIOCRUZ

Prof^a. Dr^a. Maria Inês Fernandes Pimentel
Doutora em Medicina (Dermatologia) – IOC/FIOCRUZ

Prof. Dr. Jorge Ricardo da Silva Machado.
Doutor em Medicina (Dermatologia) - INCA

Prof.Dr.Sandro Javier Bedoya-Pacheco
Doutor em Saúde Coletiva – IPEC/FIOCRUZ

Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos (Suplente)
Doutora em Ciências - IPEC/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho é fruto de um esforço coletivo cujo resultado pode ser visto como o produto da dedicação de todos envolvidos, desde a concepção até as diferentes etapas da realização deste ensaio clínico. E a todos que de alguma forma contribuíram o meu mais sincero agradecimento.

Ao meu orientador Dr.Armando Schubach, exemplo de pesquisador e figura humana, por seus ensinamentos, dedicação, amizade e generosidade.

A Dra. Sonia Lambert Passos por sua disponibilidade, ajuda na confecção desta tese e elaboração das diversas etapas deste trabalho e análise estatística dos resultados.

A amiga e colega de ambulatório Dr^a Maria Inês Fernandes Pimentel por sua valiosa e serena contribuição na confecção deste trabalho.

Aos Drs. Sandro Javier-Bedoja e Maurício Naoto Saheki por sua imprescindível ajuda na interpretação estatística dos resultados.

A todos os colegas do ambulatório e do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC/FIOCRUZ sem os quais seria impossível realizar esta tese.

Ao Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle por seus ensinamentos e por sua cooperação.

Aos meus mestres com quem sempre estarei em débito José Alvimar Ferreira, Carlos José Martins, Ricardo Barbosa Lima e Coaraci Melo-Monteiro.

Meus agradecimentos aos pacientes que entenderam a importância e concordaram em participar deste estudo. Sem a sua colaboração seria impossível a realização deste trabalho.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais João e Solange por tudo que fizeram em todos os momentos da minha vida.

A minha esposa Janine por sua inestimável ajuda, compreensão e carinho de todas as horas.

Aos meus filhos João Pedro e Fernando e o futuro por vir...

*“Se buscas realmente a verdade. Deves ao menos uma vez em tua vida duvidar,
tanto quanto possível, de todas as coisas”*

René Descartes - Discurso do Método

*“A razão é e deve ser apenas a escrava das paixões, e nunca pode aspirar nenhum
outro serviço senão servir-lhes e obedecer-lhes.”*

David Hume - Tratado da Natureza Humana

Lyra, MR. **Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina.** Rio de Janeiro, 2013. 146 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Neste estudo comparamos esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina (AM) para o tratamento da forma cutânea de leishmaniose tegumentar americana, em pacientes oriundos do estado do Rio de Janeiro. **OBJETIVO:** Comparar a eficácia representada pela cura imediata (epitelização em 120 dias), tardia (cicatrização em 360 dias) e definitiva (ausência de reativação ou lesão mucosa em 720 dias) e toxicidade (clínica, laboratorial e eletrocardiográfica) com duas diferentes doses de tratamento com AM para leishmaniose cutânea (LC) e comparar os critérios de cura clínica aqui adotados com aqueles estabelecidos pelo Ministério da Saúde. **MÉTODO:** Ensaio clínico de não inferioridade, controlado, randomizado, cego e de fase III, com 60 pacientes com LC alocados em dois grupos de tratamento: (A) 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias e (B) 5mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias administrados por via intramuscular. **RESULTADOS:** Pacientes dos grupos A e B apresentaram, respectivamente: Cura imediata 90,0% e 86,7%, com tempo médio de epitelização de 58,7 e 54,9 dias; cura tardia por intenção de tratar 76,7% e 73,3%; e cura tardia por análise de protocolo 84,6% e 75,9%. Dos 53 pacientes que apresentaram epitelização em até 120 dias, 44 (83,4%) evoluíram para cura tardia. Quando avaliados conjuntamente, os efeitos adversos (EA) clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos foram mais frequentes no grupo A que no grupo B (médias 7,9 e 4,7) e mais graves [RR= 2,22 (IC 95% 1,22-4,06) p=0,0045] no grupo A. Os EA clínicos graus 2 e 3 foram mais frequentes no grupo A; RR=6,5 (IC 95% 1,60-26,36) p=0,001. Os EA laboratoriais foram mais frequentes RR=1,39 (IC 95% 0,99-1,93) p=0,05 e mais graves (graus 2, 3 ou 4) RR=4,67 (IC 95% 1,49-14,59) p=0,0016 no grupo A. Hiperlipasemia foi a alteração laboratorial mais frequente e mais grave. Pacientes do grupo A apresentaram um RR=4,0, p=0,006 de desenvolver hiperlipasemia moderada a grave, com fração atribuível de 75%. Dez pacientes (16,7%) necessitaram suspender o tratamento temporariamente por apresentarem QTc \geq 0,46ms, entretanto não houve diferença entre os grupos. **CONCLUSÃO:** A dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia mostrou-se menos tóxica, mais segura e de menor custo no tratamento da LC, especialmente em idosos e pacientes com co-morbidades, atualmente com restritas opções terapêuticas. Entretanto, a hipótese de não inferioridade da dose baixa em relação a dose alta não pôde ser comprovada. A epitelização com 120 dias, seguida de progressiva melhora no sentido da cicatrização em 360 dias sugere um possível benefício com a flexibilização dos critérios de cura da LC.

Palavra Chave: 1.Leishmaniose tegumentar americana, 2.Leishmaniose cutânea 3.*Leishmania (Viannia) braziliensis*, 4.Terapia, 5.Ensaio clínico, 6.Antimoniato de meglumina

Lyra, MR. Phase III clinical trial for American cutaneous leishmaniasis. Equivalence between high and low dose schemes of meglumine antimoniate. Rio de Janeiro, 2013. 146 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

In this study, we compare schemes of high and low dose of meglumine antimoniate (MA) for the treatment of cutaneous form of American tegumentary leishmaniasis in patients from Rio de Janeiro. **OBJECTIVE:** To compare the efficacy represented by immediate healing (epithelialization in 120 days) , late healing (scarring within 360 days) and final healing (no reactivation or mucosal lesion in 720 days) and clinical , laboratory and electrocardiographic toxicity with two different schemes of treatment with MA for cutaneous leishmaniasis (CL) and compare the clinical cure criteria adopted here with those established by the Ministry of Health. **METHOD :** Randomized, controlled, blind, phase III clinical trial, of non-inferiority with 60 patients presenting CL divided into two treatment groups: (A) 20 mg Sb⁵⁺ / kg / day for 20 days and (B) 5 mg Sb⁵⁺ / kg / day for 30 days administered intramuscularly. **RESULTS :** Patients in groups A and B presented, respectively : immediate healing of 86.7 % and 90.0 % , with a mean time of epithelialization of 58.7 and 54.9 days; late healing by intention to treat of 76.7 % and 73.3%; and late healing by protocol analysis of 84.6 % and 75.9 % .From 53 patients who presented epithelialization within 120 days , 44 (83.4 %) had late healing . When considered together, the clinical, laboratory and electrocardiographic adverse effects (AE) were more frequent in group A than in group B (mean 7.9 and 4.7) and more severe [RR = 2.22 (IC CI 95% 1.22-4.06) p = 0.0045] in group A. The clinical AE grades 2 and 3 were more frequent in group A; RR = 6.5 (CI 95% 1.60- 26.36) p = 0.001 . The laboratorial AE were more frequent RR = 1.39 (CI 95% 0,99 - 1.93) p = 0.05 and more severe (grades 2 , 3 or 4) RR = 4.67 (CI 95% 1.49 - 14.59) p = 0.0016 in group A. Hyperlipasemia was the most frequent and severe laboratory abnormality , patients in group A had a RR = 4.0, p = 0.006 of developing moderate to severe hyperlipasemia, with attributable fraction of 75 % . Ten patients (16.7%) had to discontinue treatment temporarily since they presented QTc > 0.46 ms , however there was no difference between the groups.**CONCLUSION :** Although the hypothesis of noninferiority between schemes has not been formally proven , these findings subsidize the use of the 5mgSb⁵⁺ / kg / day dose, less toxic , safer and less expensive to treat CL , especially in the elderly and patients with co - morbidities , currently with restricted therapeutic options . Epitelization in 120 days, followed by progressive improvement towards healing within 360 days suggests a possible benefit with the relaxation of criteria for cure of CL.

Keywords: 1. American tegumentary leishmaniasis 2. Cutaneous leishmaniasis 3. Leishmania (Viannia) braziliensis, 4. Therapy, 5. Clinical trial 6. Meglumine antinomiate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Lesão típica de leishmaniose: Úlcera oval de bordas elevadas e fundo granuloso	05
Figura 2	Classificação clínica das leishmanioses por Marzochi e Marzochi	06
Figura 3	Paciente com leishmaniose cutânea disseminada apresentando múltiplas placas verrucosas na face	07
Figura 4	Leishmaniose forma recidiva cútis: Lesão com cicatrização central e bordas infiltradas meses após tratamento com antimoniato de meglumina	08
Figura 5	Múltiplas placas infiltradas no braço de criança portadora de leishmaniose difusa	09
Figura 6	Úlcera indolor acometendo sulco bálano-prepucial e glândula em paciente com co-infecção <i>Leishmania</i> e HIV	10
Figura 7	Lesão cicatricial hipocrômica e atrófica após cura clínica de leishmaniose cutânea	11

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
2	JUSTIFICATIVA	18
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos Específicos	21
4	ARTIGOS	
4.1.	Artigo 1	22
4.2	Artigo 2	52
5	CONCLUSÕES	74
6	REFERÊNCIAS	75
7	ANEXOS	
	Anexo 1 - Aprovação do CEP	91
	Anexo 2 - Registro do Clinicaltrials.gov	93
	Anexo 3 - Graus de toxicidade clínica	101
	Anexo 4 - Parâmetros de toxicidade laboratorial e eletrocardiográfica	102
	Anexo 5 - Avaliação na 1ª Consulta	103
	Anexo 6 - Acompanhamento Clínico	109
	Anexo 7 - 1ª Avaliação Dermatológica	113
	Anexo 8 - Acompanhamento Dermatológico	117
	Anexo 9 - Eventos Adversos	121
	Anexo 10 - Avaliação Laboratorial	124
	Anexo 11 - Termo de consentimento livre e esclarecido	125
	Anexo 12 - Termo de consentimento livre e esclarecido	125

LISTA DE ABREVIATURAS

AM	Antimoniato de meglumina
CD4	Linfócito T CD4
CD8	Linfócito T CD8
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EA	Efeitos Adversos
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
IC	Intervalo de Confiança
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-10	Interleucina 10
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
LabVigiLeish	Laboratório de Vigilância em Leishmaniose
LC	Leishmaniose cutânea
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
LM	Leishmaniose mucosa
NK	Células natural killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
INF- γ	Gama interferon
OR	Razão de Chance
QTc	Intervalo QT corrigido
RR	Risco Relativo
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação do Ministério da Saúde
Sb ⁵⁺	Antimonial pentavalente
Th1	Linfócito T helper 1
Th2	Linfócito T helper 2
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa

1. INTRODUÇÃO

As Leishmanioses são antropozoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania* que compreendem um complexo de doenças com variado espectro clínico e diversidade epidemiológica, cuja transmissão ocorre durante o repasto sanguíneo de fêmeas de insetos flebotomíneos infectadas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de adquirir esta doença e que ocorrem cerca de 2,1 milhões de casos novos ao ano. Apenas 10 países (dentre os quais se inclui o Brasil) são responsáveis por cerca de 70 a 75% dos casos de leishmaniose cutânea¹. O alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir sequelas faz com que as leishmanioses estejam entre as 6 doenças infecciosas mais importantes no Mundo, segundo a OMS. Apesar desta relevância ainda permanece classificada como doença negligenciada, devido ao baixo nível de investimentos para o seu tratamento e controle.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) tem ampla distribuição geográfica e pode ser encontrada desde o sul dos Estados Unidos até o Norte da Argentina. Apenas Uruguai e Chile não apresentam casos autóctones^{2, 3}. No Brasil pode ser encontrada em todos os estados da federação, porém com maior número de casos nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste⁴. Nas Américas foram descritas 11 espécies de leishmanias dermatrópicas capazes de causar LTA, sendo 07 encontradas no Brasil⁵. *Leishmania (Leishmania) amazonensis* é a única espécie do subgênero *Leishmania*, enquanto as demais espécies pertencem ao subgênero *Viannia*: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Viannia) shawi*, *Leishmania (Viannia) lindenberg*⁵. Entre 1985 e 2005, o número médio de casos anuais de LTA no Brasil foi de cerca de 28.500, com coeficiente de detecção médio de 18,5 casos / 100.000 habitantes⁵. Entretanto, nos últimos anos, o número de casos diminuiu consideravelmente. Em 2011, o número total de casos de LTA foi de 15.731⁶ e o coeficiente de detecção foi de 11,1 casos por 100.000 habitantes⁷. Segundo o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS,

no estado do Rio de Janeiro foram notificados 80 casos autóctones de LTA neste mesmo ano⁸.

Flebotomíneos são insetos de pequena dimensão (2 a 3 mm), hábitos vespertinos, coloração acastanhada, pousam com as asas elevadas, apresentam pequena amplitude de voo e são conhecidos popularmente como mosquitos palha. Ao contrário dos “verdadeiros mosquitos” não fazem o seu ciclo larvar na água e sim no solo úmido. A infecção dos flebotomos ocorre a partir da ingestão de macrófagos parasitados. Diversas espécies de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* estão implicadas na transmissão da LTA no Novo Mundo. No Brasil, as principais espécies envolvidas são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei*⁵.

No estado do Rio de Janeiro *Leishmania (Viannia) braziliensis* é responsável por quase a totalidade dos casos, e sua transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peridomiciliar⁹. *Leishmania (V.) braziliensis* circulante no Rio de Janeiro parece ser geneticamente pouco heterogênea¹⁰ especialmente se comparada a cepas do norte e nordeste do país¹¹.

Diversos animais silvestres (roedores, edentados, canídeos e marsupiais) foram descritos como possíveis reservatórios naturais da LTA. Alguns animais domésticos (cães, gatos e equinos) assim como o ser humano também podem adoecer, entretanto, sua real importância como reservatório, ainda não pôde ser comprovada. Por outro lado, a presença de movimentos migratórios humanos parece estar relacionada ao surgimento recente de LTA em áreas anteriormente indenes, o que sugere um provável papel do ser humano ou de seus animais domésticos na manutenção do ciclo epidemiológico desta doença^{12, 13}.

Leishmânias são parasitas dimórficos que assumem a forma amastigota ou aflagelada nos tecidos dos hospedeiros vertebrados e a forma promastigota ou flagelada no intestino dos flebotomíneos. Ao picar reservatório infectado, as formas amastigotas são adquiridas e se transformam em promastigotas que se multiplicam e se tornam as formas infectantes que serão inoculadas no ser humano durante um novo repasto sanguíneo.

Após a inoculação, as formas promastigotas desencadeiam uma resposta inflamatória local inespecífica. O processo inflamatório é inicialmente constituído de polimorfonucleares, células natural killer (NK) e pela ativação do sistema complemento. As formas promastigotas livres no meio extracelular acabam sendo

destruídas pela resposta imune inata. Os fatores do sistema complemento C3 e C3b têm se depositam na superfície dos parasitos e se ligam à superfície de macrófagos facilitando o processo de fagocitose. A membrana de superfície das leishmânias é constituída de glicoproteínas e glicolípídeos. A gp63 e o lipofosfoglicano são as principais moléculas de ligação⁴. Após a adesão, ocorre o processo de fagocitose. No interior dos macrófagos, o parasito encontra-se dentro de uma organela denominada vacúolo parasitóforo ou fagolisossoma constituída da fusão do fagossoma com o lisossoma. Nesta fase, as formas promastigotas perdem os flagelos e se transformam em amastigotas. O resultado deste processo pode ser a ativação da função macrofágica caracterizada pela deflagração de processos oxidativos capazes de destruir as amastigotas internalizadas ou a inibição das funções da célula hospedeira, o que permite às formas amastigotas sobreviverem e se multiplicarem no interior dos macrófagos⁴.

As células de Langerhans apresentam antígenos parasitários aos linfócitos T CD4+ localizados nos linfonodos regionais. Estes têm importância na qualidade da resposta imune celular específica na leishmaniose, pois regulam a atividade leishmanicida no interior dos macrófagos. Experimentalmente, em modelos murinos, a partir do padrão de produção de interleucinas produzidas pelos linfócitos T CD4+, observam-se duas subpopulações celulares que resultam em uma resposta imune celular tipo T helper 1 (Th1) ou tipo T helper 2 (Th2). De forma similar, na doença humana, o perfil desta resposta imune pode resultar em cura espontânea ou nas diferentes formas e apresentações clínicas de leishmaniose¹⁴. Vários fatores são implicados na diferenciação dos linfócitos T CD4+ em padrão Th1 ou Th2, como os níveis de citocinas endógenas, o tipo da célula apresentadora de antígeno e a própria natureza do antígeno, assim como possíveis fatores geneticamente determinados¹⁵. A produção de gama interferon (INF- γ) mediada por linfócito T induz a produção de radicais de oxigênio como óxido nítrico que quando produzidos pelos macrófagos ativados são capazes de destruir amastigotas internalizadas. Este tipo de resposta se caracteriza como uma resposta tipo Th1 enquanto a produção de interleucinas do tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10) favorecem uma proliferação parasitária.

As manifestações clínicas da LTA são resultantes de uma complexa interação entre a imunidade do hospedeiro e a espécie de *Leishmania* implicada. Estudo realizado em murinos¹⁶ demonstrou que até mesmo sorotipos distintos de *Leishmania (Viannia) braziliensis* podem induzir diferentes padrões de produção de

citocinas levando a diferentes respostas inflamatórias. Um trabalho em Corte de Pedra, Bahia sugere que genótipos diferentes de *Leishmania (Viannia) braziliensis*, distribuídos em áreas geográficas diferentes, são capazes de induzir formas clínicas distintas de leishmaniose¹⁷. Em contrapartida, no estado do Rio de Janeiro a pequena diferença genética entre os parasitos não pode ser relacionada as apresentações clínicas diversas¹⁰. A resposta imune do hospedeiro também é determinante para a evolução da enfermidade. Nas formas benignas de LC, nas quais há uma imunomodulação adequada, as lesões se caracterizam pela intensa atividade de macrófagos ativadas pelas formas parasitárias, com predominância da resposta imune celular do tipo Th1^{18, 19}. Estudos em modelo murino sugerem que a formação da úlcera decorre do processo inflamatório, e não necessariamente da presença do parasito²⁰. Em pacientes com LC a indução preferencial de linfócitos CD4+ está relacionada à doença ativa, enquanto o aumento da proporção de células CD8+ é observado durante o processo de cura. Nestes pacientes, durante a fase ativa da doença, se observa um padrão misto de produção de interleucinas, com produção de INF- γ (tipo Th1) e IL-4, IL-5 (tipo Th2). A evolução para cura está associada à redução de IL-4 e a indução de citocinas do tipo Th1²¹.

Nos pacientes com leishmaniose mucosa (LM) ocorre uma exacerbação da resposta imune celular o que, paradoxalmente, acarreta manifestações clínicas de maior gravidade. Pacientes com LM ativa apresentam subpopulações celulares com elevada atividade citotóxica sobre os macrófagos infectados o que pode acarretar destruição tecidual relacionada ao aparecimento das lesões mucosas²². Tanto os níveis de γ -INF e fator de necrose tumoral alfa (TNF α) quanto os níveis de IL-4 e IL-5 encontram-se elevados nos pacientes com LM. Por outro lado, ocorre uma deficiência na produção de IL-10 o que resulta em uma resposta hiperérgica.

Leishmaniose cutânea difusa (LCD) ou anérgica cursa com uma grave depressão da resposta imune celular específica ao parasito que leva a ausência tanto de reatividade “in vitro” (resposta proliferativa de linfócitos) quanto “in vivo” (intradermoreação de Montenegro). Esta forma grave de leishmaniose tem como seu principal agente etiológico *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e é caracterizada por um predomínio de resposta tipo Th2 e ausência de INF- γ , o que acarreta em uma intensa proliferação parasitária²¹.

Formas clínicas

A LTA pode afetar a pele (leishmaniose cutânea, LC) e/ou semimucosas ou mucosas, notadamente das vias aerodigestivas superiores (leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa).

A lesão elementar mais característica da LC é a úlcera. Tem início a partir de pápula que evolui para ulceração, a qual pode ou não cicatrizar espontaneamente. As lesões são solitárias ou pouco numerosas e na maior parte dos casos se localizam nas áreas expostas da pele, principalmente nos membros inferiores²³. Geralmente indolor, pode estar acompanhada de linfangite ou de linfadenite regional. Costuma ser arredondada ou oval, com borda elevada (em moldura), limites bem definidos e base infiltrada, eritematosa e de consistência firme. O fundo é avermelhado com granulação grosseira.



Figura 1 – Lesão típica de leishmaniose: Úlcera oval de bordas elevadas e fundo granuloso

Fonte: Foto do autor

A presença de secreção purulenta, dor ou eritema perilesional sugere infecção secundária. Úlceras fagedênicas, ectimatóides, esporotricóides ou circundadas por “pápulas satélites” também são descritas. Em alguns casos a lesão pode assumir aspecto ulcero-vegetante, vegetante, verrucoso, papuloso ou em placa. Do ponto de vista histopatológico, as lesões de LC caracterizam-se pela

reação inflamatória do tipo crônico granulomatoso, com intensa infiltração linfoplasmocitária^{24,25}.

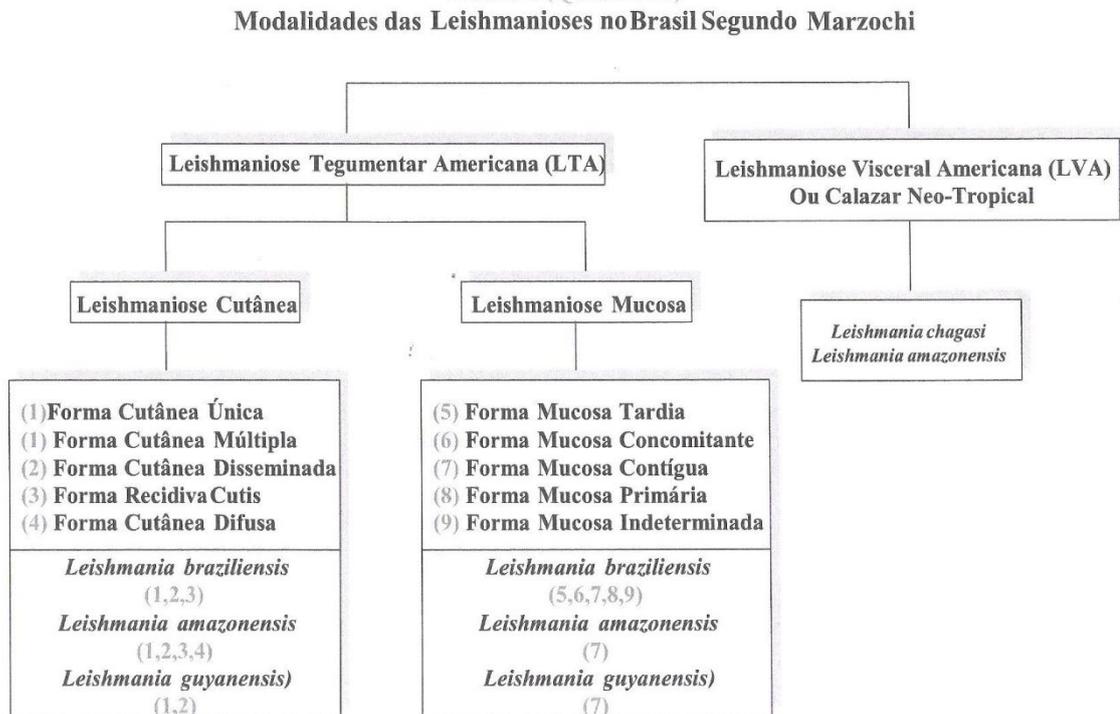


Figura 2 - Marzochi e Marzochi²⁶ propuseram uma classificação clínica das Leishmanioses.

Leishmaniose cutânea

1 – Forma cutânea localizada única – Forma mais frequente, lesão única que ocorre no local da picada no flebotomíneo, geralmente se manifesta como úlcera, mas pode apresentar pleomorfismo, frequentemente acompanhada de linfangite e linfadenite satélite.

2 – Forma cutânea localizada múltipla – Semelhante a forma anterior, está relacionada a múltiplas picadas do vetor, as lesões não costumam ser numerosas

3 – Forma cutânea disseminada - A ocorrência de 10 ou mais lesões cutâneas afetando partes não contíguas do corpo é definida como leishmaniose disseminada. Esta forma incomum de leishmaniose está relacionada a disseminação linfática ou hemática dos parasitos. Esta apresentação clínica caracteriza-se pelo grande número de lesões (podendo chegar a centenas) e pelo seu polimorfismo.



Figura 3 – Paciente com leishmaniose cutânea disseminada apresentando múltiplas placas verrucosas na face.

Fonte: Foto do autor

Pode estar associada a sintomas sistêmicos, como febre, mialgia, astenia e emagrecimento. E em até 44% destes casos, coexistem lesões mucosas^{5, 27}. Apesar da gravidade da apresentação, costuma responder bem ao tratamento. Nos pacientes com AIDS esta forma foi encontrada em 60% dos casos²⁸.

4 – Forma Recidiva cútis – Nesta forma clínica, ocorre cicatrização espontânea ou medicamentosa no centro da lesão, com manutenção de atividade nas bordas.



Figura 4 - Leishmaniose forma recidiva cútis: Lesão com cicatrização central e bordas infiltradas meses após tratamento com antimoniato de meglumina.

Fonte: Foto do autor

5 - Forma difusa ou anérgica – Forma caracterizada pela ausência de imunidade celular específica do hospedeiro contra *Leishmania*. Estes pacientes apresentam Intradermorreação de Montenegro negativa, têm dificuldade de formar granulomas, estão intensamente parasitados e não apresentam boa resposta ao tratamento. Do ponto de vista histopatológico nota-se acantose e substituição de toda a derme por denso infiltrado inflamatório constituído de macrófagos parasitados. Em alguns casos este infiltrado macrofágico está separado da epiderme por uma faixa de tecido conjuntivo (Faixa de Unna) de forma semelhante a que ocorre nas formas de hanseníase lepromatosa²⁹. Clinicamente se caracteriza pelo surgimento de múltiplas placas, nódulos, tubérculos e infiltração cutânea difusa acometendo extensas áreas da pele. As lesões são comuns na face (especialmente nariz e pavilhões auriculares) e nas extremidades, podendo ser confundidas com hanseníase forma lepromatosa. No Brasil, é mais frequente na região Norte sendo causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. No estado do Rio de Janeiro, um único caso autóctone foi descrito no município de Paraty³⁰.



Figura 5 – Múltiplas placas infiltradas no braço de criança portadora de leishmaniose difusa

Fonte: Foto do autor

Leishmaniose mucosa

A prevalência de leishmaniose mucosa não ultrapassa 5% nas áreas endêmicas do Brasil⁵. O acometimento mucoso ocorre por disseminação hemática ou por contiguidade e pode ocorrer de forma isolada, ser concomitante ou suceder a lesão cutânea. O acometimento mucoso costuma estar relacionado a *Leishmania (V.) braziliensis*. Entretanto, um estudo realizado na região Amazônica demonstrou a importância de *Leishmania (V.) guyanensis* como causadora de forma mucosa³¹. A ocorrência de leishmaniose mucosa é maior nas áreas de transmissão recente e menor nas áreas onde a endemia é mais antiga, estando relacionada aos níveis de endemicidade¹³. Acomete predominantemente a mucosa nasal seguida pela orofaringe, palato, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traquéia e árvore respiratória superior. A semi-mucosa da glândula pode ser, eventualmente, acometida^{32,33}. Nesses casos, a lesão pode ser confundida com doença sexualmente transmissível ou com carcinoma espinocelular. Em São Paulo, em um estudo realizado em pacientes portadores de SIDA, o acometimento das mucosas

ocorreu em 80% dos casos, e as lesões genitais estiveram presentes em 27% dos pacientes²⁸.



Figura 6 – Úlcera indolor acometendo sulco bálano-prepucial e glande em paciente com co-infecção *Leishmania* e HIV.

Fonte: Foto do autor

Após o tratamento ou resolução espontânea, as lesões da LC podem resultar em cicatrizes atróficas, deprimidas, com áreas de hiper e hipocromia; as cicatrizes podem ainda ser hipertróficas (com traves fibrosas) ou inaparentes²³. Geralmente a cicatriz apresenta o mesmo tamanho e formato da lesão ativa original^{34, 35}.



Figura 7 – Lesão cicatricial hipocrômica e atrófica após cura clínica de leishmaniose cutânea

Fonte: Foto do autor

A classificação de Marzochi e Marzochi²⁶ para a forma mucosa leva em conta o tempo decorrido entre o aparecimento das lesões cutâneas e mucosas e o local de inoculação da lesão.

6 – Forma mucosa tardia – Costuma ocorrer até 2 anos após o surgimento da lesão cutânea, embora existam relatos de sua ocorrência após décadas

7 – Forma mucosa concomitante – A lesão mucosa é concomitante a lesão ativa na pele

8 – Forma mucosa contígua – Tem origem a partir de lesão cutânea que se expande e acomete a mucosa por contiguidade

9 – Forma mucosa primária – Acometimento mucoso, geralmente labial ou genital, decorrente de inoculação direta pelo vetor

10 – Forma mucosa isolada ou de origem indeterminada – Nesta situação não há evidência de lesão cutânea prévia.

Muitas vezes a questão temporal entre lesões cutâneas e mucosas pode ser de difícil interpretação. Numa primeira avaliação, pacientes com LC podem apresentar lesões mucosas assintomáticas ou oligossintomáticas que podem passar despercebidas por um longo tempo, se o paciente não for avaliado por fibroscopia. É provável que, na prática diária, a piora desta lesão com o surgimento de sintomas

seja erroneamente interpretada como o momento de surgimento da lesão mucosa. Em locais de difícil acesso a assistência médica especializada, doenças mucosas de outras etiologias podem ser confundidas com leishmaniose mucosa, particularmente, em pacientes com história sugestiva de LC³⁶.

Em outro estudo foi demonstrada a presença de k-DNA de *Leishmania* na mucosa nasal, tonsilar e conjuntival de pacientes portadores de LC³⁷ sem qualquer lesão mucosa aparente.

Tratamento

Apesar dos compostos de antimônio já serem utilizados para fins medicinais desde a antiguidade³⁸, somente em 1912, Gaspar Vianna³⁹ introduziu o tártaro emético com a finalidade de tratar a leishmaniose tegumentar americana. Posteriormente, os compostos antimoniais trivalentes foram substituídos pelos antimoniais pentavalentes menos tóxicos e mais bem tolerados. Em 1936, Schmidt introduziu o gluconato de antimônio (V) sódico ou estibogluconato de sódio, conhecido comercialmente como Pentostam (Glaxo Wellcome)⁴⁰. Posteriormente, surgiu na França o N-metil glucamina, ou antimoniato de meglumina comercializado como Glucantime (Rhône-Poulenc-Rohrer). Desde 1945 os antimoniais pentavalentes têm sido escolhidos como medicamentos de primeira escolha no tratamento das diversas formas de leishmaniose. No Brasil, o Glucantime vem sendo comercializado em frascos de 5ml, contendo 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de antimônio pentavalente (Sb⁺⁵).

A estrutura química e o mecanismo de ação dos antimoniais permanecem pouco compreendidos. É provável que o antimônio pentavalente seja uma pró-droga, sendo convertido a antimônio trivalente no meio intracelular. Esta fração trivalente, apesar de ser mais tóxica para o organismo, se mostrou mais potente contra as formas promastigotas e amastigotas no interior dos macrófagos. O antimônio trivalente parece interferir no processo de β -oxidação de ácidos graxos e de glicólise do parasita, levando à uma depleção dos níveis de ATP intracelular³⁸. Além disto, a atividade anti-*Leishmania* do antimônio também parece ter uma ação indireta, induzindo uma melhora da imunidade celular, que pode ser explicada por um estímulo ao macrófago do hospedeiro⁴¹.

Após administração endovenosa ou intramuscular, o antimoniato de metilglumina é rapidamente absorvido e, praticamente, 90% do antimônio pentavalente é excretado nas primeiras 48 horas pelos rins. Entretanto, os compostos trivalentes ligam-se mais aos tecidos e em geral as hemáceas e sua eliminação está relacionada a uma fase de excreção lenta que pode durar várias semanas⁴². Embora exista um risco teórico de esquemas intermitentes induzirem resistência parasitária, a fase de excreção lenta é provavelmente a maior responsável pela ação anti-*Leishmania* e subsidia a realização de estudos com esquemas de tratamento intermitentes. Até o momento não se sabe ao certo a quantidade de antimônio que fica concentrado na pele e na mucosa⁵. Em amostras de tecidos de macacos *Rhesus* coletadas aproximadamente 60 dias após a última administração de AM foram encontradas maiores concentrações de antimônio na tireóide, seguida por fígado e baço⁴².

A última série de relatórios técnicos da Organização Mundial de Saúde relacionada ao controle da leishmaniose⁴³ recomenda o uso dos antimoniais pentavalentes por via sistêmica para o tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo com grau de evidência A (“evidência obtida através de pelo menos um ensaio clínico controlado randomizado com desenho apropriado”). No Brasil, o Ministério da Saúde⁵ recomenda que o tratamento da LC seja feito, em primeira escolha, com antimoniato de meglumina (AM), na dose de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/Kg/dia durante 20 dias, respeitando-se o limite máximo de 3 ampolas por dia. Caso não ocorra a cicatrização completa da lesão após 3 meses do término do tratamento, recomenda-se um novo ciclo de AM. Em alguns casos, a critério médico, se admite uma tolerância de até 6 meses, pois lesões nas pernas e pés costumam demorar mais para epitelizar, sugerindo que a estase venosa poderia retardar a cicatrização⁴⁴. No caso de um novo insucesso, será considerada falha terapêutica e deverá ser introduzido um medicamento de segunda escolha, anfotericina B ou pentamidina⁵.

No laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Vigileish) admite-se que mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, este deve ser interrompido e o paciente reavaliado a cada 15 dias até a epitelização das mesmas. Nos meses seguintes à epitelização, observa-se o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, quando a lesão é considerada cicatrizada. Caso não ocorra progressão contínua para a cicatrização

total, o tratamento deverá ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração⁴⁵.

O cenário atual do tratamento das leishmanioses humanas no Brasil apresenta características peculiares pela variedade dos contextos nos quais acontece a transmissão. Esta diversidade estaria relacionada às espécies de *Leishmania* e suas diferentes cepas, dos vetores, dos reservatórios e dos ecossistemas^{11, 16}. A apresentação clínica exhibe polimorfismo com espectro de gravidade variável.

É possível que as diferenças na resposta terapêutica ao AM, apresentada por indivíduos infectados em áreas de transmissão de *L. (V.) braziliensis*, possam ser explicadas por variações, ainda não bem estudadas, dentro da mesma espécie e em parte, por problemas metodológicos que impedem a comparação sistemática das diferentes experiências terapêuticas⁴⁵. Outros fatores, como a resposta imunológica do indivíduo^{45, 46, 47} certas particularidades da farmacodinâmica e farmacocinética do antimônio^{48, 40}, e a presença de resistência inerente do parasito ao antimônio^{49,50} podem influir na resposta terapêutica. A avaliação do polimorfismo genético de *Leishmania (V). braziliensis* realizada antes e após o insucesso terapêutico ou recidiva, sugere que possa haver uma diferenciação da estrutura da população parasitária original após o tratamento com AM, o que pode estar relacionado com mecanismos de resistência ao tratamento ou reativação das lesões na LTA⁵¹. O momento em que o tratamento foi instituído também pode interferir na resposta terapêutica. Lesões recentes não ulceradas, precocemente tratadas com AM apresentaram maior taxa de falha terapêutica quando comparadas a lesões ulceradas mais antigas⁵². Outros autores⁵³ observaram que lesões com menos de 02 meses de evolução estariam mais sujeitas a falha terapêutica. A idade do paciente também parece influenciar na resposta terapêutica. Um estudo realizado no Irã⁵⁴ sugere que a resposta ao tratamento com AM foi inferior em pacientes portadores de LC com menos de 15 anos de idade. Na Colômbia⁵⁵ observou-se que pacientes menores de 5 anos de idade foram significativamente mais propensos à falha terapêutica. Ao comparar a farmacocinética do antimônio entre crianças e adultos (ambos submetidos ao mesmo regime terapêutico), notou-se que as concentrações plasmáticas de antimônio nas crianças foram menores que as obtidas em adultos⁵⁶. Entre os fatores relacionados ao insucesso terapêutico, os tratamentos irregulares também parecem ser significativos⁵⁷, bem como a negatividade ao teste cutâneo

com antígenos de *Leishmania*⁵⁸. A intensidade da resposta à intradermorreação de Montenegro foi relacionada ao sucesso terapêutico. Ou seja, a cada 10 milímetros de aumento na resposta do teste ocorreu uma redução de 26% na falha ao tratamento⁵³. Em um estudo de caso-controle, desenvolvido no Peru, com estibogluconato de sódio na dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias consecutivos, a presença de lesões concomitantes-distantes, definidas como o aparecimento de mais de uma lesão, no espaço de 15 dias, em diferentes segmentos do corpo (cabeça, membros superiores, tronco e membros inferiores), apresentou forte associação com falha terapêutica⁵⁹. O mesmo estudo considerou que a infecção por *Leishmania (V) braziliensis* esteve associada a maior risco de falha no tratamento.

Efeitos adversos de natureza clínica, laboratorial ou eletrocardiográfica são comuns durante o tratamento com antimônio pentavalente. Entre os sinais e sintomas mais relatados estão: artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, anorexia, pancreatite, febre, astenia, cefaléia, tontura, palpitação, insônia, nervosismo, prurido, erupção cutânea, herpes zoster, choque pirogênico, edema e insuficiência renal aguda^{60, 61, 62, 63, 64, 65, 66}. Essas queixas são geralmente discretas ou moderadas, mas podem se tornar graves e interferir com a adesão, ou menos frequentemente, determinar a suspensão do tratamento⁶⁷. No Brasil, entre 2007 e 2012 ocorreram de 91 a 118 óbitos durante o tratamento da LTA⁶⁸. É possível que muitas destas mortes estejam relacionadas a eventos adversos relacionados ao AM

O acompanhamento laboratorial deve ser periódico e incluir realização semanal de hemograma, enzimas hepáticas, glicose, uréia, creatinina, amilase e lipase. As alterações laboratoriais mais relatadas são o aumento leve a moderado das transaminases e das enzimas pancreáticas^{64, 66, 69}. Para alguns, o antimonial pentavalente parece causar eventos adversos mais frequentemente em pacientes acima de 50 anos⁷⁰. Alterações eletrocardiográficas relacionadas ao antimonial são modificações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT^{71, 62}. Prolongamento do intervalo QT corrigido acima de 0,5 milissegundos sinaliza a possibilidade de arritmia cardíaca grave e fatal⁴³. Lawn⁶⁹ observou um relevante prolongamento do espaço QT corrigido a partir da terceira semana de tratamento em 10% de pacientes tratados com estibugluconato de sódio.

O fenômeno da persistência parasitária na leishmaniose tegumentar americana (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^{72, 73, 74}. 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 antimônio^{75, 48} baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com o uso de subdoses⁷⁶. 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 Sb⁵⁺/kg/dia) por via sistêmica^{77, 78, 79, 80, b, 81, 82, 83} quanto à terapia intralesional com antimoniato de meglumina⁴⁴, 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^{84, 85, 86, 87, 88}.

Nos últimos anos diversos ensaios clínicos foram conduzidos com a finalidade de aperfeiçoar e preencher algumas lacunas do conhecimento referentes ao tratamento desta doença. Medicamentos foram comparados^{89, 90, 91, 92, 93, 94} com placebos^{95, 96}, ou em diferentes doses⁹⁷ ou diferentes tempos de administração⁹⁸, também foram comparados com medicamentos tópicos⁹⁹; associações de medicamentos^{100, 101, 102}; tratamento de coinfeções helmínticas associadas ao AM¹⁰³, resposta de faixas etárias diferentes ao mesmo tratamento⁵⁴ e uso de medicamentos e métodos não farmacológicos para o tratamento da LC^r. Ainda que a qualidade dos ensaios clínicos para o tratamento da LTA tenha melhorado nos últimos anos¹⁰⁴, revisões sistemáticas com meta-análise demonstraram que muitos desses ensaios envolvem tamanho amostral reduzido ou fragilidades no desenho, na condução ou na análise dos dados, tornando-os inconclusivos e reduzindo sua aplicabilidade^{105, 106, 107}. Recentemente, foram publicadas recomendações para o desenho, condução, análise e relato de ensaios clínicos de tratamentos para LC, objetivando a definição de desfechos mensuráveis, reproduzíveis e com significado clínico¹⁰⁸.

O presente estudo trata-se de um ensaio clínico, cego, randomizado, fase III com o objetivo comparar esquemas de baixa dose de AM (5mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias) com esquemas de alta dose de AM (20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias). Algumas questões necessitam ser respondidas: qual é a frequência, duração e intensidade dos efeitos adversos determinadas pelo AM no tratamento da LC? Existe alguma relação de toxicidade com a dose ou esquema de AM utilizado? Neste ensaio clínico

avaliamos a toxicidade clínica, laboratorial e eletrocardiográfica de 60 pacientes tratados com esquemas de dose baixa ou alta de AM.

2. JUSTIFICATIVA:

O arsenal terapêutico contra a leishmaniose é restrito. Os medicamentos atualmente utilizados estão longe de serem ideais. São medicamentos tóxicos, de uso parenteral, cuja forma de ação permanece pouco compreendida. A falta de investimentos na pesquisa de novos fármacos se deve ao fato da leishmaniose ser uma doença que acomete predominantemente populações menos favorecidas economicamente, residentes em países em desenvolvimento, o que acarreta um baixo retorno financeiro com a comercialização destes medicamentos. Dados do DATASUS no período entre 2007 e 2010 apontam para 71 mortes atribuídas diretamente a LTA e 427 óbitos relacionados a outras causas durante o tratamento. É provável que parte destas mortes esteja direta ou indiretamente relacionada ao uso de antimoniais. Neste mesmo período foram contabilizados 2517 casos de abandono. A intensidade e a presença de efeitos adversos atribuídos à medicação são fatores que podem explicar a baixa adesão ao tratamento preconizado pelo MS. Apesar das limitações existentes, a Organização Mundial de Saúde¹ ainda recomenda o uso dos antimoniais pentavalentes por via sistêmica como medicamento de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo. A mesma recomendação é seguida pela Organização Pan-americana de Saúde¹⁰⁹ com níveis de evidência superiores aos outros medicamentos utilizados no tratamento da LC, e também pelo Ministério da Saúde do Brasil⁵.

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^{110, 111}.

Torna-se desejável a realização de estudos capazes de identificar peculiaridades regionais, assim como comparar os resultados obtidos em diferentes regiões. O Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), tem

realizado estudos com doses de AM inferiores àquelas preconizadas pelo MS. Nestes estudos os pacientes com LC foram tratados com a dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias contínuos. Os esquemas de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia por via intramuscular têm sido eficazes e bem tolerados no tratamento dos pacientes com LTA ^{78, 44, 80, 81, 77, 82, 83, 112}. O próprio Ministério da Saúde, quando estipula uma dose máxima de 3 ampolas por dia de AM (equivalentes a 1.215mg de Antimonial pentavalente) admite a possibilidade de cura da LC com doses inferiores a 10mg Sb⁵⁺/kg/dia. Pacientes obesos são tratados com doses de AM mais próximas aos esquemas de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia propostos neste estudo do que o limite superior (20mg Sb⁵⁺/kg/dia) da dose recomendada pelo MS. Este argumento ganha maior força se considerarmos que há alguns anos a dose máxima de AM preconizado pelo MS era de apenas 2 ampolas diárias (810mg Sb⁵⁺) Neste momento, a população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento, no período entre 1997 e 2007 ocorreu um aumento médio de 47,8% entre indivíduos com 60 anos ou mais¹¹³. A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos¹¹⁴, o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralguas, particularmente indesejados nesse grupo de pacientes. Diante dos problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, com dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia têm se mostrado especialmente úteis para pacientes idosos e/ou com comorbidades¹¹⁵. Pacientes tratados com esquemas alternativos na dose de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia de antimoniato de meglumina apresentaram menor concentração corporal deste medicamento, quando comparados ao esquema de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia¹¹⁶. Nos esquemas alternativos foi menor o número de efeitos adversos e de alterações laboratoriais, o que sugere haver uma relação entre dose de antimônio e toxicidade.

O reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidas pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados. Os estudos publicados sobre efetividade e segurança de esquemas alternativos com antimoniato de meglumina ^{78, 44, 79, 80, 81, 117, 82, 83} não permitiram a obtenção de resultados conclusivos, por diferentes falhas metodológicas: desenho do estudo inadequado (descritivo, tipo série de casos ou comparação de séries históricas); utilização de amostras de conveniência ou insuficientes; não inclusão de idosos; desfechos de eficácia /

efetividade não definidos ou com erro de classificação; ausência de padronização de intensidade das variáveis clínicas, laboratoriais e/ou eletrocardiográficas para avaliar segurança; publicação em revistas de baixo impacto ou pouco difundidas entre os profissionais da área de doenças infecciosas.

A necessidade de se comparar efetividade e segurança entre os esquemas de tratamento com antimoniato de meglumina atualmente recomendados no Brasil para o tratamento da LTA e esquemas alternativos com doses baixas de antimônio, motivou a elaboração deste trabalho. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IPEC em Outubro de 2007 (anexo 1) e registrado no Clinicaltrials.gov com número NCT01301924 (anexo2). Os parâmetros de toxicidade clínica, laboratorial e eletrocardiográficos foram adaptados do AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences¹¹⁸ (anexos 3 e 4). Trata-se de um ensaio clínico, cego, randomizado, fase III, com instrumentos padronizados para coleta de dados (anexos 5, 6, 7, 8, 9 e 10) e executado por médicos e pesquisadores familiarizados com a boa prática clínica. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexos 11 e 12). O tipo de desenho do estudo aumenta a força de evidência dos resultados aqui descritos e tem como principal benefício a possibilidade de subsidiar a utilização de doses de antimônio mais baixas, potencialmente menos tóxicas e de menor custo, viabilizando o tratamento da LTA em um grande número de brasileiros, incluindo pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), atualmente com restritas opções terapêuticas.

3. OBJETIVOS:

3.1. Objetivo Geral

Comparar a eficácia e segurança da dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias com 5mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea.

3.1. Objetivos Específicos

- 1 – Comparar eficácia considerando cura imediata, representada por epitelização com 120 dias de seguimento.
- 2 – Comparar eficácia considerando cura tardia, representada por completa cicatrização com 360 dias de seguimento.
- 3 – Avaliar a cura definitiva representada por ausência de recidivas ou aparecimento de lesões mucosas por até 720 dias de seguimento.
- 4 – Comparar os critérios de cura clínica aqui adotados com aqueles estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- 5 - Comparar a frequência e gravidade de efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos.
- 6 - Comparar a frequência e intensidade da toxicidade pancreática.

4. ARTIGOS:

4.1 – ARTIGO 1:

Clinical Infectious Diseases

A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial of low dose versus high dose of meglumine antimoniate for American cutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial of low dose versus high dose of meglumine antimoniate for American cutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil
Short Title:	Clinical trial leishmaniasis treatment
Article Type:	Major Article
Corresponding Author:	Marcelo Rosandiski Lyra, M.D Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC) Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC) Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ)
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Marcelo Rosandiski Lyra, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Marcelo Rosandiski Lyra, M.D Sonia Regina Lambert Passos, Phd Mauricio Naoto Saheki, M.D Maria Inês Fernandes Pimentel, Phd Sandro Javier Bedoya-Pacheco, Phd Claudia Maria Valete-Rosalino, Phd Erica de Camargo Ferreira Vasconcellos, Phd Mariza Matos Salgueiro, M.D Fatima Conceição-Silva, Phd Madelon Novato Ribeiro, M.D Ginelza Peres Lima dos Santos, Phd Liliane de Fátima Antonio, M.D Cintia Xavier de Mello, M.D Aline Fagundes da Silva, Phd Mauro Celio de Almeida Marzochi, Phd Armando de Oliveira Schubach, Phd
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Background: Antimonials are the first choice drugs for cutaneous leishmaniasis, although doses are controversial. Methods: A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial aimed to compare efficacy through early (epitelialization up to 120 days), late (cicatrização up to 360 days) and definite cure (no relapse or mucosal lesion up to 720 days) besides clinical, laboratorial and eletrocardiographic toxicity with two

	<p>meeglumine antimoniate schedules. Sixty patients were allocated in high-dose (20mg Sb5+/kg/day during 20 days) or low-dose (5mg Sb5+/kg/day during 30 days) groups. Results: High- and low-dose groups respectively presented early cure: 90.0% and 86.7%; mean epithelialization time: 58.7 and 54.9 days; late cure - intention-to-treat: 76.7% and 73.3%, and per-protocol: 84.6% and 75.9%. Forty-four from 53 patients who presented early cure progressed to late cure. Clinical, laboratory and electrocardiographic adverse effects (AE) considered together were more frequent and severe in high-dose group (average 7.9 and 4.7; relative risk RR=2.22; 95% confidence interval CI 1.22-4.06; p=0.0045). Clinical AE grade 2 and 3 were more frequent in high-dose group (RR=6.5; CI 1.60-26.36; p=0.001). Laboratory AE tended to be more frequent (RR=1.39; 95% CI 0.99-1.93, p=0.05) and were more severe (RR=4.67; 95% CI 1.9-4.59; p=0.0016) in high-dose group. Ten patients had their treatment temporarily interrupted due to corrected QT interval \geq 0.46 seconds. Conclusion: Low-dose antimony regimen was safer and could be regarded as an acceptable alternative in patients unable to tolerate or who have contraindications to the standard high-dose treatment, due to its better tolerability. However, non-inferiority hypothesis was not proved.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Carlos Henrique N Costa, Phd principal investigator, University of Piau chncosta@gmail.com Extensive experience in conducting scientific studies related to Leishmaniasis</p> <p>Valdir S Amato , Phd São Paulo University-HC-FMUSP valdirsa@netpoint.com.br Extensive experience in conducting scientific studies related to Leishmaniasis</p> <p>Jackson Mauricio L Costa , Phd Principal Investigator, Universidade Federal da Bahia-UFBA jcosta@bahia.fiocruz.br Extensive experience in conducting research related to leishmaniasis</p> <p>Gustavo S Romero, Pdh director of the University Hospital of Brasília, Brasília University (UNB) gromero@unb.br Extensive experience in conducting research related to leishmaniasis Diretor do Hospital Universitário de Brasília no período de agosto de 2008 a abril de 2011. Atualmente é Professor Associado da Faculdade de Medicina e pesquisador do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília</p>
Opposed Reviewers:	<p>not applicable not applicable</p> <p>not applicable</p>

*Cover Letter

[Click here to download Cover Letter: Cover_LetterCID.doc](#)

Cover Letter

To: The Editor of Clinical Infectious Disease

There is an expanding field of research focusing on alternative schemes of antimony and new drugs to treat American tegumentary leishmaniasis (ATL). In this setting, recent guidelines convey that clinical trials are urgently needed. Although the alternative low dose antimony treatment has been used for the past 30 years, the available evidence is scarce. To our knowledge, this is the second published randomized trial comparing low dose and high dose pentavalent antimony (Sb⁵⁺) to treat ATL.

We submit for your consideration the article: **“A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial of low dose versus high dose of meglumine antimoniate for American cutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil.”**

This is an original material and has not been published previously. This clinical trial has not been and will not be submitted for publication elsewhere so long as it is under consideration by the Clinical Infectious Disease.

The authors have no conflict of interest, and funding agencies that supported the study did not influence its design or conduction.

All authors reviewed and approved this article and contributed significantly to the work. The main author (Marcelo Rosandiski Lyra) agrees to serve as the primary correspondent with the editorial office and to make decisions regarding the release of information in the case. All authors agree with any changes that are required to be made by the corresponding author.

We hope you consider our article for publication in this prestigious journal.

Best regards,

Author's Current Address:

Marcelo Rosandiski Lyra _____
Address; Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas (IPEC), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
Brazil. Zip code: 21040-360. Tel: +5521-3865-9541 Fax: +5521-3865-9541
E-mail: marcelolyradermato@hotmail.com; marcelo.lyra@ ipec.fiocruz.br

Armando de Oliveira Schubach _____
Address; Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto de Pesquisa Clínica
Evandro Chagas (IPEC), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
Brazil. Zip code: 21040-360. Tel: +5521-3865-9541 Fax: +5521-3865-9541
E-mail: armando.schubach@ipec.fiocruz.br; aschubach@yahoo.com

Rio de Janeiro, November 26, 2013

*Manuscript, including title page

[Click here to download Manuscript, including title page: Artigo_ 26nov13.doc](#)

Title: A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial of low dose versus high dose of meglumine antimoniate for American cutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil

Authors: Marcelo Rosandiski Lyra¹, Sônia Regina Lambert Passos^{2,7}, Maria Inês Fernandes Pimentel¹, Sandro Javier Bedoya-Pacheco¹, Claudia Maria Valette Rosalino^{1,3}, Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos¹, Mauricio Naoto Saheki¹, Mariza Matos Salgueiro¹, Liliane de Fátima Antonio¹, Madelon Novato Ribeiro¹, Ginelza Peres Lima dos Santos¹, Cintia Xavier de Mello¹, Aline Fagundes da Silva¹, Fatima Conceição-Silva⁴, Mauro Celio de Almeida Marzochi^{1,5}, Armando de Oliveira Schubach^{1,5,6}

Affiliations: ¹ Laboratory for Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, ² Clinical Epidemiology Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, ³ Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Faculty of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, ⁴ Laboratory of immunology, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, ⁵ Fellow researcher of National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), ⁶ Fellow researcher (“Scientist of our State”) of Carlos Chagas Filho Foundation of Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ), ⁷ Fellow researcher (“Young Scientist of our State”) of Carlos Chagas Filho Foundation of Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ).

Key words: American tegumentary leishmaniasis, therapy, clinical trial, meglumine antimoniate, side effects/toxicity.

Running title: Low-dose Sb⁵⁺ treatment of leishmaniasis

Corresponding author; Marcelo Rosandiski Lyra, Md, Laboratory for Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil Email: marcelolyradermato@hotmail.com; marcelo.lyra@ipeec.fiocruz.br;

Alternate corresponding author Armando de Oliveira Schubach, Phd, Laboratory for Leishmaniasis Surveillance, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil E-mail: armando.schubach@ipeec.fiocruz.br

Summary: Low dose antimony treatment has been used for the past 30 years, but the available evidence is scarce. To our knowledge, this is the second published randomized trial comparing low dose and high dose pentavalent antimony (Sb^{5+}) to treat ATL.

Abstract

Background: Antimonials are the first choice drugs for cutaneous leishmaniasis, although doses are controversial. **Methods:** A randomized, controlled, blind, non-inferiority trial aimed to compare efficacy through early (epithelialization up to 120 days), late (cicatrization up to 360 days) and definite cure (no relapse or mucosal lesion up to 720 days) besides clinical, laboratorial and electrocardiographic toxicity with two meglumine antimoniate schedules. Sixty patients were allocated in high-dose (20mg Sb^{5+} /kg/day during 20 days) or low-dose (5mg Sb^{5+} /kg/day during 30 days) groups. **Results:** High- and low-dose groups respectively presented early cure: 90.0% and 86.7%; mean epithelialization time: 58.7 and 54.9 days; late cure - intention-to-treat: 76.7% and 73.3%, and per-protocol: 84.6% and 75.9%. Forty-four from 53 patients who presented early cure progressed to late cure. Clinical, laboratory and electrocardiographic adverse effects (AE) considered together were more frequent and severe in high-dose group (average 7.9 and 4.7; relative risk RR=2.22; 95% confidence interval CI 1.22–4.06; $p=0.0045$). Clinical AE grade 2 and 3 were more frequent in high-dose group (RR=6.5; CI 1.60–26.36; $p=0.001$). Laboratory AE

tended to be more frequent (RR=1.39; 95% CI 0.99–1.93, $p=0.05$) and were more severe (RR=4.67; 95% CI 1.9–4.59; $p=0.0016$) in high-dose group. Ten patients had their treatment temporarily interrupted due to corrected QT interval ≥ 0.46 seconds. **Conclusion:** Low-dose antimony regimen was safer and could be regarded as an acceptable alternative in patients unable to tolerate or who have contraindications to the standard high-dose treatment, due to its better tolerability. However, non-inferiority hypothesis was not proved.

Clinical trial registration. <http://clinicaltrials.gov> - Identifier: NCT01301924.

Introduction:

American tegumentary leishmaniasis (ATL) is caused by protozoa of the genus *Leishmania* transmitted by the bite of sandflies. In 2012, 24,539 cases of ATL were reported in Brazil [1]. *Leishmania braziliensis* is the causative agent implicated in the state of Rio de Janeiro.

No single treatment is applicable to all existing forms of leishmaniasis. Brazilian Health Ministry recommends treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) with meglumine antimoniate (MA) 10-20mg Sb⁵⁺ per kilogram of weight per day during 20 days [2]. Clinical, laboratory [3, 4] and electrocardiographic [4] adverse effects (AE) are frequent, may difficult adherence and impair treatment. Therefore, therapeutic regimens should be established for each endemic area, based on their effectiveness, toxicity, administration difficulties and cost [5].

Clinical studies in Rio de Janeiro, with prolonged follow-up of patients, suggest that therapeutic schedules with 5mg Sb⁵⁺/kg/day [6, 7, 8] are effective and less toxic, and may be particularly useful in elderly patients or those presenting co-morbidities [9].

Recent systematic reviews [10-12] about the treatment of ATL pointed to some methodological flaws: inadequate study design; insufficient samples; no inclusion of elders;

absence of standard measurement variables to assess safety. In this clinical trial we evaluated the efficacy and clinical, laboratory and electrocardiographic toxicity of 60 patients with CL treated with high- or low-dose of MA.

Methods:

This is a controlled, randomized, blinded, phase III non-inferiority trial of low-dose (5mg Sb⁵⁺/kg/day) versus high-dose (20 Sb⁵⁺/kg/day) groups with MA (Glucantime® - Aventis-Pharma - São Paulo, batch number: 604898, donated by the Brazilian Health Ministry) intramuscularly for CL. It was approved by the Research Ethics Committee of Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil (number 0055.0.0009.000-07). The study was performed between 2008 and 2013. Patients above 13 year-old with CL, infected in Rio de Janeiro, with positive results for *Leishmania* spp through one or more methods (scraping technique, histopathology, culture, immunohistochemistry, polymerase chain reaction for *Leishmania* spp) and no previous treatment with MA were included. Exclusion criteria were: mucous membranes lesions of ATL, pregnant women, patients on immunosuppressive therapy, presence of basal clinical changes [level ≥ grade 3]; laboratory abnormalities [level ≥ grade 2] or baseline corrected QT (cQT) ≥ 0.46 seconds (grade 3 level).

The 60 enrolled patients, after signing an informed consent, were randomly assigned to one of two treatment groups: High-dose - 20mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 days; low-dose - 5mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days (**figure 1**). The maximum daily dose of antimony did not exceed 1,215mg Sb⁵⁺/kg, as recommended by the Brazilian Health Ministry [2]. Skin lesions were evaluated and measured by dermatologists every 10 days from the start of treatment up to 50 days, and on the following 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months. Primary efficacy outcome (late cure) was complete healing of all lesions at day 360 (defined as complete epithelialization, along

with absence of crusts, desquamation, infiltration and erythema) in the modified intention-to-treat (mITT) and per protocol (PP) population. Secondary outcomes were: epithelialization at day 120 (early cure); no relapse and no mucous membrane lesion up to 720 days (definite cure); and safety (assessed through clinical, laboratory and electrocardiographic AE). Patients with epithelialization of the lesions up to day 120 and who continued presenting progressive improvement toward cicatrization were not re-submitted to treatment. Patients were systematically asked about any clinical symptom and underwent physical examination by a single investigator according to a standard form to collect data during and after treatment. Laboratorial exams and electrocardiogram were performed in pre-treatment, every 10 days up to 50 days from the start of the treatment, and one month later (80 days of follow up). Adverse Effects were evaluated as related to MA when considered as definitively, probably or possibly related to the drug [13]. Severity of clinical, laboratory and electrocardiographic AE was graded as mild (G1), moderate (G2), severe (G3) or risk of death (G4) according to the "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences" [13]. Patients with treatment interruption above 10 days due to AE grade ≥ 3 had their treatment permanently discontinued in the clinical trial and were evaluated according to mITT.

Our hypotheses for sample size calculations were based on a previous study [7]. We assumed that the efficacy of the 20-day treatment of MA at a dose of 20 mg Sb⁵⁺/kg/day would be 95% and the efficacy difference as compared to 30 days of MA at 5 mg Sb⁵⁺/kg/day would not exceed a delta (Δ) of 15%. This margin was evaluated as conservative, since it was much lower than one half of the 95% confidence interval (CI) lower bound of the standard high dose pooled treatment effect in two historical placebo controlled studies of CL by *Leishmania (Viannia) braziliensis* [7, 14]. A sample size of 30 patients per group would be needed to determine non-inferiority with a

power of 80%, an alpha level of 5% (one-sided test) and an expected 10% loss to follow-up.

The analyses for the primary and secondary endpoints were on a mITT basis, supplemented by PP analysis of the primary endpoint. Missing data in mITT analysis were handled using the last-observation-carried-forward method pre-specified by the protocol. The following hypothesis is presented: $H_0: P(\text{high}) - P(\text{low}) \geq \Delta$ Versus $H_1: P(\text{high}) - P(\text{low}) < \Delta$; where $P(\text{high})$ is the cure rate observed in the high-dose group, $P(\text{low})$ is the cure rate observed in the low-dose group and Δ defines the margin of non-inferiority. Non-inferiority of low dose compared with high dose would be demonstrated if the upper limit of the one-sided 95% CI for the risk difference between treatments did not exceed the 15% pre-specified margin, equivalent to a one-sided test with an α value of 0.05. Categorical data were compared through χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate. McNemar's test was used to compare paired proportions. Continuous data with normal distribution were compared through Student's t test; whereas Mann-Whitney, Kruskal Wallis or Wilcoxon signed-rank tests were applied to variables with non-normal distribution, as appropriate. Significance was considered as a probability of type 1 error less than 0.05. Statistical analysis were performed using SPSS version 19.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA), Stata version 12.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA) and StatXact-8 (Cytel Inc, Cambridge, MA, USA).

Medication dispensing and adherence monitoring were independently performed in the IPEC Pharmacy Service. Random allocation of patients was drafted by the epidemiologist using the software Win-Pepi with 12-patient blocks, totalizing 30 per group. The allocation sequence was concealed in one opaque and sealed envelope. Data bank manager preserved confidentiality through coding groups for analysis by an epidemiologist. The code was revealed in the presence of 2 external monitors.

Results:

Among the 60 studied patients, mean age was 39 years (range 15-70 years); males predominate (68.3%). Patient distribution among treatment groups was homogeneous regarding socio-demographics and clinical characteristics (**table 1**). Patients allocated to low-dose regimen tended to have higher total lesion area and ulceration area on baseline, although the difference was not significant ($p>0.05$). No protocol violation was observed in the study.

Efficacy

From the 60 included patients, 8 abandoned treatment, from which 5 before (**figure 1**) and 3 after 1 year of follow-up (1 from high-dose and 2 from low-dose group). All of these patients had epithelialized lesions. In **table 2** we observed early and late cure according to the treatment group (mITT and PP analysis). Patients who presented treatment failures were successfully treated with MA (two intralesional injections - $n=3$; or $5\text{mg Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$ during 20 days - $n=1$), but two patients cured with liposomal amphotericin B. No patient relapsed nor had mucous membrane involvement during the study period with a 2-year follow-up. From 53 patients that presented epithelialization up to 120 days, 44 (83.4%) evolved to late cure without any further treatment.

Safety

When clinical, laboratory and electrocardiographic AE were considered together, we observed that these AE were more frequent in the high-dose group, as compared to the low-dose group (average 7.9 and 4.7, respectively; $p=0.007$). High-dose group presented a relative risk (RR) of 2.22 (95% CI 1.22-4.06) of presenting more severe (grade 2, 3 or 4) AE ($p=0.0045$).

The comparison of patients that did not present or that presented AE grade 1 with those with AE grade 2, 3 or 4 demonstrated a significant association between high-dose group and severity of clinical (RR=6.5; 95% CI 1.60-26.36; $p=0.001$) and laboratory (RR=4.67; 95% CI

1.49-14.59; $p=0.0016$); but not with electrocardiographic AE (RR=1.00; 95% CI 0.51-1.97; $p=1.0$) (**figure 2**).

Clinical adverse effects. In high-dose group 93% and in low-dose group 77% ($p=0.07$) of the patients presented clinical AE. Clinical AE for each patient tended to be more frequent in high-dose group (**table 3**). Two patients from high-dose group definitely discontinued treatment due to severe clinical AE (drug eruption and arthralgia), however both cured without additional treatment.

Laboratory adverse effects. Forty-three patients (71.7%) presented laboratory AE, 25 (83.3%) in high-dose and 18 (60%) in low-dose group (RR=1.39; 95% CI 0.99-1.93; $p=0.05$). The most frequent laboratory alterations in high- and low-dose groups were respectively: hyperlipasemia (70.4%; 44.4%); increase of alanine transaminase (40.0%; 13.3%) or aspartate transaminase (33.3%; 13.3%) serum levels; hyperamylasemia (20%; 16.6%). Eight patients temporarily discontinued treatment due to severe laboratory AE: seven due to hyperlipasemia (six from high- and one from low-dose group), and one presented neutropenia (low-dose group). One from these six high-dose group patients died due to causes unrelated to the antimonial treatment.

Eletrocardiographic adverse effects. The most frequent electrocardiographic alteration was enlargement of the cQT. Ten patients (16.7%) had to temporarily suspend treatment due to $cQT \geq 0.46$ seconds, however there was no significant difference between groups.

Discussion

In this clinical trial we compared efficiency and clinical, laboratory and electrocardiographic toxicity of MA in doses of 20 and 5 mg Sb^{5+} /kg/day for CL treatment. Low-dose treatment was much safer than high-dose treatment, although non-inferiority of low-dose regimen was not fully established for both the pre-specified primary outcomes of mITT and PP

populations, as compared with the high-dose regimen. However, our results suggest that non-inferiority could be proven with a larger sample.

In the last years, several clinical trials for the treatment of ATL were developed. Different medicines were compared [15-19], drug was compared with placebo [20], drugs at various doses [21] or treatment with distinct time durations were evaluated [22]. In addition, topical medications [23], drug combinations [24, 25] and the use of drugs and non-pharmacological methods in the treatment of CL [26, 27] were compared. Although quality of clinical trials improved [12], systematic reviews and meta-analyzes suggest methodological flaws in these trials: small sample size, or weaknesses in the design, conduction or analysis of the data, turning them inconclusive and/or reducing their applicability [10-12]. Recently recommendations for the design, conduction and analysis of clinical trials in the treatment of CL were published, aiming to define measurable, reproducible and clinically significant outcomes [28].

Since the mid-1980s, low-dose regimen has been employed at our institution in Rio de Janeiro, to treat patients with cutaneous and mucosal leishmaniasis [6-8]. The rationale behind it is intuitively attractive relying on its expected non-inferior efficacy, less toxicity, improved compliance and reduced costs [6, 21].

Although previous studies have suggested that low-dose regimen is as effective as the standard high-dose regimen, evidence is scarce and based mainly on case reports and observational studies [29, 30]. To our knowledge, this is the second published randomized trial to assess the efficacy of low-dose regimen and compare it with the high-dose treatment in ATL [7].

The establishment of criteria for defining cure and standardization of concepts is fundamental to the understanding of any disease and adoption of public health policies [28]. In Brazil, the used definition of cure is: healing of lesion (complete epithelialization, absence of

infiltration and erythema) 90 days after the end of treatment [2]. However, these criteria should not be inflexible. Lesions in the legs of diabetic patients or in those with venous insufficiency may take longer to achieve epithelialization, and this delay can result in unnecessary retreatment.

In this study, cure rates were similar in both treatment groups and did not differ substantially from other reports [22, 31, 32]. However, according to the strict criteria established in Brazil, we would have 67% failure rate at day 120 of follow-up (approximately 90 days after the end of treatment), although almost all these patients presented only mild infiltration and/or erythema. Considering a longer time (360 days) to reach complete healing, this “failure” would decrease to 25%. Furthermore, some of the 6 patients who dropped follow-up and had epithelialized lesions (although considered unsuccessful in mITT analysis and excluded from the PP analysis) did not return to the outpatient clinic possibly because they evolved to complete healing. The healing process is dynamic, it comprises the progressive formation of crusts, epithelialization of the lesion, followed by successive disappearance of desquamation, infiltration, and eventually erythema, when the lesion is finally considered healed (definite cure). The interpretation of these phenomena is subjective and depends on the criteria used by the appraiser.

Our group have demonstrated that the in situ pattern of cellularity of the inflammatory reaction observed in active lesions changes slowly even after clinical healing. Analysis of 1-year-old scars showed slight reduction of the inflammatory reaction, suggesting that the host–parasite balance was only established after that period [33]. The results described here suggest a potential benefit from the flexibilization of the criteria for cure. The epithelialization at day 120 indicates a good prognosis and suggests that the progressive improvement in the process of complete healing appears to be more important than a previously strictly established time schedule for evaluating

healing.

Clinical, laboratory and electrocardiographic AE when analyzed together were more frequent and more severe in the high-dose group. Other authors [34] also observed lower frequency of AE and laboratory alterations, as well as lower plasma and skin Sb^{5+} concentration, in patients receiving 5mg Sb^{5+} /kg/day when compared to those treated with 20mg Sb^{5+} /kg/day. These data suggest that there is a probable association between antimony dose and toxicity.

The most frequently reported clinical AE in the treatment of ATL with MA are musculoskeletal pain [16], gastrointestinal disorders and headache, usually mild to moderate. They may though become severe and interfere with adhesion or, less often, lead to the treatment discontinuation [11]. In this study, clinical AE were frequent in patients of both groups, while moderate to severe AE were more frequent in the high-dose group.

The most frequent laboratory abnormalities in this study were mild to moderate increase in liver and pancreatic enzymes. Other authors have found similar results [3, 4, 35]. Laboratory AE were more serious and rather more frequent in patients from the high-dose group. Eight patients needed to discontinue treatment due to laboratory AE; temporary suspension of MA allowed the normalization of these alterations, and the reintroduction of the drug was possible in 7 cases. Hyperlipasemia was the most common and the most serious laboratory abnormality observed. Some authors agree that serum lipase is more sensitive and specific than serum amylase as a marker of early pancreatic toxicity [36]. From the 7 patients who had treatment suspension due to grade 3 hyperlipasemia, 6 were treated with high dose. Eight patients with simultaneous elevation of AST and ALT were in high-dose group.

Electrocardiographic changes related to antimony include arrhythmias or ventricular repolarization alterations, with flattening or inversion of T-wave, and enlargement of cQT [37].

In this trial, the enlargement of cQT was the main cause of temporary interruption of treatment. However, the majority of patients could complete therapy, after reintroduction of the drug. Enlargement of cQT above 0.50 seconds points to the possibility of a severe cardiac arrhythmia and death [38]. Lawn [4] observed significant prolongation of cQT from the third treatment week on in 10% of the patients treated with sodium stibogluconate.

We did not observe differences in the frequency and intensity of AE regarding age. Greater number of AE in patients over 50 years treated with 10 to 20mg Sb⁵⁺/kg/day were previously observed [39]. Elders are more likely to have comorbid conditions and degenerative diseases. Vasconcellos [9] treated successfully 44 patients above 60 years old with ATL with an intermittent schedule of 5mg Sb⁵⁺/kg/day. Among those, 39 had chronic diseases, 29 were taking specific medications and 33 had some clinical or laboratory alteration before treatment. In the present study, patients with severe abnormal clinical, electrocardiographic or laboratory baseline alterations were previously excluded, which may explain our results regarding age.

One patient in the high-dose group died due to bacterial sepsis in another hospital, during the interruption of the treatment due to hyperamylasemia and hyperlipasemia grade II and III, respectively; although data retrieved from her medical records would not allow to attribute the death cause to pancreatitis, that link cannot be totally discarded.

In Brazil, 730 deaths were related to ATL between 2007 and 2012 [1]. Probably some of these deaths are directly or indirectly related to the use of MA. In this same period, 3,534 cases of abandonment of treatment, which is likely to be associated with the occurrence of AE, were recorded. Despite these limitations, systemic MA remains the first choice treatment for ATL, with levels of evidence superior to other drugs [2, 38, 40]. Low-dose antimony regimen could be regarded as an acceptable alternative in patients unable to tolerate or who have contraindications

to the standard high-dose treatment, due to its safety and tolerability, although the non-inferiority hypothesis was not formally proven in this trial. In addition, the process of progressive improvement of the cutaneous lesions up to complete healing should be valued rather than a previously strictly established time schedule to evaluate healing.

Funding. This work was supported by Evandro Chagas Clinical Research Institute/Oswaldo Cruz Foundation (IPEC/FIOCRUZ); and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq); and Carlos Chagas Filho Foundation of Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ); and Strategic Support Programme for Health Research (PAPES/FIOCRUZ). The funding sources had no role in study design or data collection, analysis, or interpretation

Acknowledgments. We wish to thank all the study participants and the following research staff: Michele Aparecida Ferreira Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Monique Reis da Fonseca, Tânia Salgado de Sousa Torraca, Frederico Pereira Bom Braga, Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro, Ana Cristina da Costa Martins, Mariana Reuter Palmeiro, Leonardo Pereira Quintella, Marli Blois da Silva Moreira and Rosana Blois da Silva Moreira.

Conflict of Interest. The authors have declared that no competing interests exist.

Author Contributions. Conceived and designed the experiments: M.R.L, S.R.L.P, A.dO.S. Performed the experiments: M.R.L, M.N.S, M.I.F.P, M.M.S, E.dC.F.eV, M.N.R, G.P.Ld.S, C.M.V.R, L.dF.A. Analyzed the data: S.R.L.P, M.N.S, S.J.B, Contributed reagents materials/ analysis tools: C.X.dM, A.F.dS, F.C-S. Wrote the paper: M.R.L, M.N.S, Critical revision for important intellectual content and final approval of article: M.I.F.P, M.C.dA.M, A.dO.S.

References

- 1 - Brazilian Ministry of Health. Information System of Notifiable Diseases (SINAN). Leishmaniose tegumentar americana - casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, 2013. SINAN NET. Available at:
<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>.
Accessed on July 30, 2013.
- 2 - Brazilian Ministry of Health. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. 2nd ed. Brasilia, DF: Brazilian Ministry of Health; **2010**.
- 3 - Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC 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 – 64.
- 4 - Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJ. 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: 264 – 9.
- 5 - Sundar.S, Chakravarty. J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother*, **2013**; 14(1): 53 – 63.
- 6 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg*, **1997**; 57(6): 651– 655.
- 7 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Pirmez C, Gonçalves-Costa SC. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol*, **1997**; 45(6): 496 – 499.
- 8 - Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS et al. Retrospective study of 151 patients with

- cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniat. *Rev Soc Bras Med Trop*, **2005**; 38: 213 – 217.
- 9 - Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valette-Rosalino CM et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc*, **2010**; 58: 614 – 616.
- 10 - González U, Pinart M, Reveiz L et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, **2010**; 51(4): 409 – 419.
- 11 - Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop*, **2011**; 118: 87 – 96.
- 12 - Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero GAS, Yadon ZE. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLOS One*, **2013**; 8(4): e61843.
- 13 - National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, **1992**" Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services.
- 14 - Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, **1992**; 165: 528 – 534.
- 15 - Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH et al.. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. A randomized and controlled trial. *PLOS Neglect Trop Dis*, **2010**; 4(12): e912.
- 16 - Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Talhari CC et al Randomized controlled clinical trial to Access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by

- Leishmania (*Viannia*) *guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, **2011**; 84(2): 255 – 260.
- 17 - Neves LO, Talhari AC, Gadelha EPN et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol*. **2011**; 86(6): 1092 – 1101.
- 18 - Motta JOC, Sampaio RNR. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *JEADV*, **2012**; 26: 331 – 335.
- 19 - Rubiano LC, Miranda MC, Arenas SM et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*, **2012**; 205: 684 – 692.
- 20 - Adam I, Hagelnur AA. Artesunate plus sulfamethoxypyrazine/pyrimethamine for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a double-blind, placebo controlled clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2009**; 34: 380 – 393.
- 21 - 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. Brasília, DF: Universidade de Brasília. **2009**; 260.
- 22 - Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, Double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of Sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Inf Dis*, **2002**; 35(3): 261 – 267.
- 23 - Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol*, **2003**; 28(1): 13 – 16.
- 24 - Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*, **2006**; 45: 819 –

821.

- 25 - Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Siadat AH, Nilforoushan Z, Firouz A. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis*, **2008**; 45: 287 – 291.
- 26 - Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR et al A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous Sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLOS Neglect Trop Dis*, **2010**; 4(3): e628.
- 27 - Soto J, Rojas E, Guzman M et al Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, **2013**; 56(9): 1255 – 1260.
- 28 - Olliaro P, Vaillant M, Arana B et al, Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLOS Neglect Trop Dis*, **2013**; 7(3): e2130.
- 29 - Amato VS, de Oliveira LS, Silva AC, Machado FR, Amato JG, et al. A case of mucocutaneous leishmaniasis treated with success with a low dose of pentavalent antimonial]. *Rev Soc Bras Med Trop*, **1998**; 31: 221 – 224.
- 30 - Oliveira-Neto MPd, Mattos MdS. Successful therapeutic response of resistant cases of mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony. *Rev Soc Bras Med Trop*, **2006**; 39: 376 – 378.
- 31 - Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLOS Neglect Trop Dis*, **2012**; 6(6): e1656.
- 32 - Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg*, **2011**; 84(4): 539 – 542.

- 33 – Morgado FN, Schubach AO, Vasconcellos ECF et al. Signs of an in situ inflammatory reaction in scars of human American tegumentary leishmaniasis. *Parasite Immunol*, **2010**; 32: 285 – 295.
- 34 - Justa Neves DB da, Caldas ED, Sampaio RNR. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis – relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Trop Med Int Health*, **2009**; 14(12): 1515 – 1522.
- 35 - Gasser RA, Jr., Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD . Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, **1994**; 18: 83 – 90.
- 36 - Working Party of the British Society of G, Association of Surgeons of Great B, Ireland, Pancreatic Society of Great B, Ireland, Association of Upper GI SoGB, Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis, **2005**; 54(3): iii1-9.
- 37 - Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (Sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*, **1985**; 34: 702 – 709.
- 38 - World Health Organization. Leishmaniasis: Access to medicines, **2013**. Available at: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> Accessed on Oct 09, 2013.
- 39 - Diniz DS, Costa ASV, Escalda PMF. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador valadares, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, **2012**; 45 (5): 597 – 600.
- 40 - Organizacion Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Americas: Recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPAS; **2013**.

Figure 1. Trial flow diagram

Figure 1 subnotes: mITT stands for modified intention-to-treat, PP stands for per protocol.

Figure 2. Distribution of clinical, laboratory and electrocardiographic adverse effects for intensity and treatment group

Figure 2 subnotes: High-dose group stands for 20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 days; Low-dose group stands for 5 mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days.

Table 1. Baseline characteristics of patients according to antimony dose group**Table 2. Response to treatment Primary endpoints (late cure) and Secondary endpoints (early cure) according to antimony dose group****Table 3. Clinical adverse events observed in 10% or more patients in any group of treatment**

Table 1

Table 1. Baseline characteristics of patients according to antimony dose group

Variable	High-dose group (N=30) †	Low-dose group (N=30) ††
Age - mean year	39.2±16.7	38.6±15.7
Gender - n (%)		
Male	21 (70.0)	20 (66.7)
Female	9 (30.0)	10 (33.3)
Race or ethnic group – n (%)		
White	14 (46.7)	12 (40.0)
Black	3 (10.0)	5 (16.7)
Mulatto	13 (43.3)	13 (43.3)
Geographic region - n (%)		
Metropolitan of Rio de Janeiro	18 (60)	20 (66.7)
Coastal lowlands	4 (13.3)	4 (13.3)
Central Fluminense	3 (10)	2 (6.7)
North Fluminense	4 (13.3)	3 (10)
South Fluminense	1 (3.3)	1 (3.3)
Weight – kg	71.4±14.8	72.7±14.5
Duration of illness – weeks	16.6±14.5	16.2±12.5
No. of lesions per patient	1.4±1.1	1.8±1.3
Location - n/N (%)		
Face	14/44 (31.8)	7/55 (12.7)

Torso	1/44 (2.3)	10/55 (18.2)
Upper limbs	14/44 (31.8)	20/55 (36.4)
Lower limbs	15/44 (34.1)	18/55 (32.7)
Lymph node involvement	8 (26.7)	6 (20.0)
Risk factors - n (%)		
Hypertension	10 (33.3)	11 (36.7)
Diabetes	4 (13.3)	1 (3.3)
Alcoholism	13 (43.3)	10 (33.3)
Smoking	11 (36.7)	10 (33.3)
ELISA median optic density : cut-off ratio	2.6 (1.3)	2.5 (1.2)
Montenegro skin test		
Positivity – n/N	23/24 (95.8)	24/27 (88.9)
Median (range) – mm	16.7±8.0	14.2±8.7

*There were no significant differences between the two groups; **Plus-minus values are means ± standard deviation (SD); †High-dose group stands for 20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 days; †† Low-dose group stands for 5 mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days

Table 2

Table 2. Response to treatment Primary endpoints (late cure) and Secondary endpoints (early cure) according to antimony dose group.

	High-dose group	Low-dose group	Risk difference	Upper limit 90% CI	p-value
	n/N (%)	n/N (%)	%	90% CI	
Primary endpoints at day 360					
Intention to treat	23/30 (76.7%)	22/30 (73.3%)	3.3%	21.9%	0.15*
Per protocol	22/26 (84.6%)	22/29 (75.9%)	9.2%	26.7%	0.28*
Secondary endpoints					
Epithelization at day 120	27/30 (90.0%)	26/30 (86.7%)	--	--	0.69
Mean time to epithelization – days	58.7	54.9	--	--	0.58
Mean time to complete cicatrization – days	207.4	196.3	--	--	0.58

*Non-inferiority analysis delta of 15%; †High-dose group stands for 20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 days; †† Low-dose group stands for 5 mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days

Table 3

Table 3 – Clinical adverse events observed in 10% or more patients in any group of treatment.

	Patients low-dose group - 20mgSb ⁵⁺ /kg/day		Patients low-dose group - 5mgSb ⁵⁺ /kg/day	
	All grades n (%)	Grade 2 or 3	All grades n (%)	Grade 2 or 3
Asthenia	18 (60,0)	4 (13,3)	6 (20,0)	0
Arthralgia	17 (56,6)	7 (23,3)	13 (43,3)	0
Headache	15 (50,3)	2 (6,66)	9 (30,0)	1 (3,33)
Myalgia	14 (46,6)	4 (13,3)	6 (20,0)	0
Anorexia	14 (46,6)	0	6 (20,0)	0
Pain in injection site	13 (43,3)	2 (6,66)	6 (20,0)	0
Nausea	10 (33,3)	1 (3,33)	10 (33,3)	0
Abdominal pain	9 (30,0)	1 (3,33)	6 (20,0)	0
Vomiting	8 (26,6)	1 (3,33)	4 (13,3)	0
Fever	7 (23,3)	0	3 (10,0)	0
Chills	6 (20,0)	0	5 (16,6)	0
Pharmacodermy	6 (20,0)	1 (3,33)	4 (13,3)	1 (3,33)
Dyspnea	5 (16,6)	0	0	0
Constipation	3 (10,0)	0	4 (13,3)	0
Diarrhea	3 (10,0)	0	3 (10,0)	0
Others	7 (23,3)	2 (6,66)	3 (10,0)	0

*Patients who presented the same adverse effect more than once were counted only a single episode (that of greatest intensity).

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

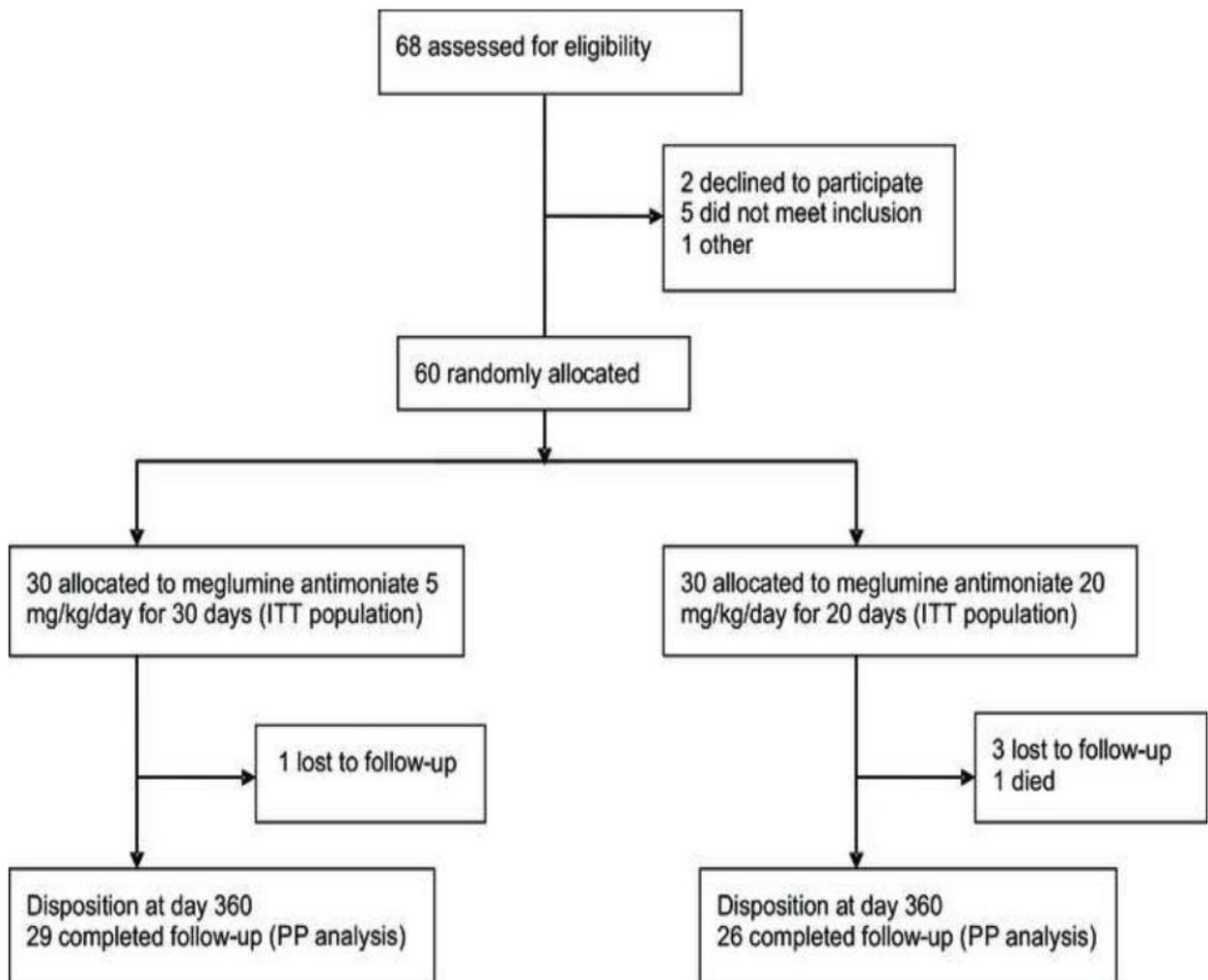
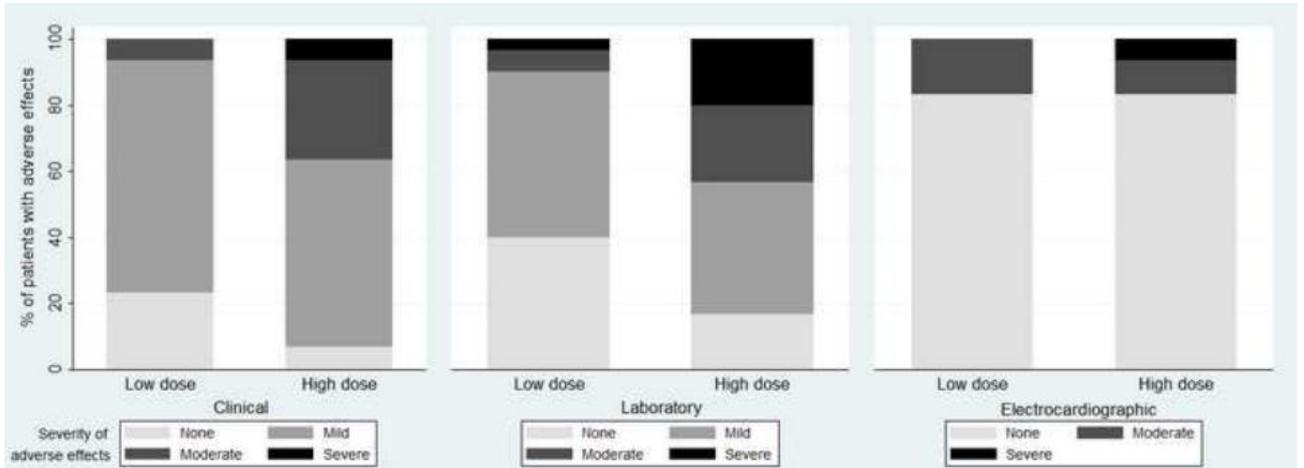


Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)



4.2 ARTIGO 2

American Journal of Tropical Medicine & Hygiene



The American Journal of
Tropical Medicine and Hygiene

Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis

Journal:	<i>American Journal of Tropical Medicine & Hygiene</i>
Manuscript ID:	AJTMH-13-0241
Manuscript Type:	Original Research Paper
Date Submitted by the Author:	03-May-2013
Complete List of Authors:	<p>Lyra, Marcelo; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Passos, Sonia; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Laboratory of Clinical Epidemiology</p> <p>Pimentel, Maria; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Bedoya-Pacheco, Sandro; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Vaite-Rosalino, Claudia; Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Vigilância em Leishmanioses</p> <p>Ferreira e Vasconcellos, Erica; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Saheki, Mauricio; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Salgueiro, Mariza; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>dos Santos, Ginelza; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Ribeiro, Madelon; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>Conceição-Silva, Fatima; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) Oswaldo Cruz Institute (IOC), Laboratório de Imunoparasitologia</p> <p>Madeira, Maria; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)</p> <p>da Silva, Jorge Luiz; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Laboratório de análises clínicas</p> <p>Silva, Aline; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical</p>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH) Schubach, Armando; Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Evandro Chagas Clinical Research Institute, Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH)
Key Words:	Leishmaniasis, Therapy/Treatment, Clinical Studies, Drug Studies, Infectious Diseases

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Peer Review

1
2
3 LRH: LYRA AND OTHERS

4
5 RRH: PANCREATITIS AND ANTIMONIALS IN LEISHMANIASIS

6
7
8
9
10 **Title** – Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in
11 a clinical trial for cutaneous leishmaniasis
12

13
14
15
16
17 **Authors:** Marcelo Rosandiski Lyra, Sonia Regina Lambert Passos,

18
19
20 Maria Inês Fernandes Pimentel, Sandro Javier Bedoya-Pacheco,

21
22
23 Cláudia Maria Valete-Rosalino, Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos,

24
25
26 Mauricio Naoto Saheki, Mariza de Matos Salgueiro, Ginelza Peres Lima dos Santos,

27
28
29 Madelon Novato Ribeiro, Fatima Conceição-Silva, Maria de Fátima Madeira,

30
31
32 Jorge Luiz Nunes da Silva, Aline Fagundes da Silva, Armando de Oliveira Schubach

33
34 *Instituto de Pesquisas Evandro Chagas – IPEC – FIOCRUZ – RJ - Brazil;*

35
36 *Fellow researcher (“Jovem Cientista do Nosso Estado”) of Fundação Carlos Chagas Filho*
37 *de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) - Brazil;*

38
39 *Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ;*

40
41
42 *Instituto Oswaldo Cruz – FIOCRUZ - Brazil;*

43
44 *Fellow researcher of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico*
45 *(CNPq) - Brazil;*

46
47
48 *Fellow researcher (“Cientista do Nosso Estado”) of Fundação Carlos Chagas Filho de*
49 *Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) - Brazil*

50
51
52
53 **Key words:** Cutaneous leishmaniasis, Therapy, Clinical trial, Meglumine antimoniate,

54
55
56
57
58
59
60 Pancreatitis.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract:

Introduction: American tegumentary leishmaniasis is an infectious disease caused by *Leishmania* parasites. **Objective:** To investigate pancreatic toxicity with different schedules of treatment with meglumine antimoniate (MA) in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis (CL). **Methods:** Sixty patients were allocated in 4 different therapeutic groups: 20mg or 5mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 or 30 continuous days, or in 2 or 3 series of 10 days interspersed with a 10-day interval. Serum amylase/lipase and physical examination were performed in the search for adverse effects. **Results:** Hyperlipasemia occurred in 57.4% and hyperamylasemia in 18.3% patients. Patients treated with MA 20mg Sb⁵⁺ presented a 4.0 risk ratio (p=0.006) of developing moderate or severe hyperlipasemia. The attributable fraction was 75% for this group. Thirty patients presented abdominal pain, nausea, vomiting or anorexia but only half of those had hyperlipasemia. **Conclusion:** These findings suggest the importance of the search for less toxic therapeutic schedules for CL treatment.

INTRODUCTION

Leishmaniasis is endemic in Brazil and other regions worldwide, with an estimated incidence of 1.5 million cases yearly.¹ Besides high morbidity coefficients, American tegumentary leishmaniasis (ATL) has received attention because of its expansion into urban centers.^{2,3} In Rio de Janeiro, almost all cases of ATL are caused by *Leishmania braziliensis*.⁴ The possibility of infection is a function of the density of Phlebotomineae, sources of infection for these vectors, and susceptible human and animal populations.^{5,6}

Sodium stibogluconate and meglumine antimoniate (MA) are pentavalent antimony (Sb⁵⁺) derivatives used in the treatment of ATL and they are assumed to be similar in efficacy and toxicity. Regular treatment with pentavalent antimonials (10-20mg Sb⁵⁺/kg/day) may result in several effects such as arthralgia, myalgia, transient elevation of hepatocellular enzyme levels, and ECG changes. Other more severe adverse events include acute renal

1
2
3 failure, leucopenia and pancreatitis, sometimes leading to the permanent discontinuation of
4 the treatment with these drugs. In this context, less toxic alternative schedules, i.e., MA 5mg
5
6
7 Sb⁵⁺/kg/day^{7,8,9} have demonstrated to be particularly useful in older patients and those with
8
9 co-morbidities.¹⁰

11
12 Bradley et al¹¹ defined acute pancreatitis (AP) as an acute inflammatory process of the
13 pancreas with variable involvement of regional tissues or remote organ systems, associated
14 with raised pancreatic enzymes levels in blood and/or urine; AP can vary from asymptomatic
15 laboratory abnormalities (hyperamylasemia and / or hyperlipasemia) to severe clinical
16 manifestations or death. Other authors^{12,13} defined an AP diagnosis as the presence of two or
17 more of the following characteristics: abdominal pain, typical imaging features as found on
18 tomography or magnetic resonance imaging, or at least three times increase of serum amilase
19 and/or lipase levels, considering the reference values. However, there is no agreement
20 regarding the exact serum amylase or lipase levels required for a diagnosis of AP.¹⁴

21
22 Drug-induced pancreatitis has been described,¹⁵ and represented 2%–5% of reported cases
23 of AP in the general population.^{12,16} After the initial reports proposing an association between
24 acute pancreatitis and antimonial therapy,^{17,18} it has been suggested that nausea, vomiting and
25 abdominal pain, long recognized adverse effects of the antimonial compound, could be
26 related to pancreatic disorders.^{19,20}

27
28 Although pancreatic toxicity (PT) have also been described in ATL²⁰ almost all cases of
29 AP with pentavalent antimonials initially reported were adults with visceral leishmaniasis,²¹
30 and most of them were also renal transplant recipients^{22,23} or were infected with HIV.²⁴⁻²⁷
31 Most of these patients had been receiving other toxic drugs to the pancreas in combination
32 with antimony, a fact that probably increased toxicity.^{17,28} However, some of the patients who
33 developed pancreatitis were not taking potentially toxic drugs, were not alcohol drinkers,
34 showed normal triglyceride levels, and their biliary tract was normal upon abdominal
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 ultrasound examination²⁸⁻³². The mechanism by which the pentavalent antimony determines
4
5 pancreatic toxicity remains unknown.^{1,33-34}
6

7
8 Some questions are still unanswered: what is the real frequency of the pancreatic toxicity
9
10 related to antimonial therapy? Is there any correlation with the dose of pentavalent
11
12 antimonial? We therefore investigated PT in 60 patients included in a clinical trial for
13
14 cutaneous leishmaniasis (CL) treated with 20mg Sb⁵⁺/kg/day or 5mg Sb⁵⁺/kg/day, continuous
15
16 or intermittent doses of MA.
17

18 19 20 METHODS 21

22
23 Patients with CL have been enrolled in a controlled, randomized, blinded, phase III
24
25 clinical trial of equivalence among the standard treatment regimen and alternative ones with
26
27 MA (Glucantime ® - Aventis-Pharma - São Paulo, batch number: 604898) intramuscularly.
28
29 The drugs were donated by the National Health Ministry. The trial was registered on
30
31 ClinicalTrials.gov - Identifier: NCT01301924. Blinding was maintained during data analysis.
32
33 The study was performed at the Leishmaniasis Surveillance Laboratory (VIGILEISH),
34
35 Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ),
36
37 Brazil, between 2008 and 2012. Patients with CL above 12 years old, infected in Rio de
38
39 Janeiro, with positive results for *Leishmania* through one or more methods (scraping
40
41 technique, histopathology, culture, immunohistochemistry and polymerase chain reaction –
42
43 PCR) and absence of previous treatment with MA were included. Exclusion criteria were:
44
45 pregnant women, patients on immunosuppressive therapy, presence of basal changes whose
46
47 clinical severities were equivalent to adverse effects (AE) level \geq grade 3 (G3) or laboratory
48
49 abnormalities equivalent to AE level \geq grade 2 (G2). The severity of AE (clinical and
50
51 laboratory) was adapted from "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse
52
53 Experiences, 1992"³⁵.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The 60 enrolled patients, after signing an informed consent, were randomly assigned to one of four treatment groups: Group A - 20mg Sb⁵⁺ / kg / day for 20 continuous days, Group B - 20mg Sb⁵⁺ / kg / day intermittently in two sets of 10 days interspersed with a 10-day interval, Group C - 5mg Sb⁵⁺ / kg / day for 30 continuous days, and Group D - 5mg Sb⁵⁺ / kg / day intermittently in three sets of 10 days interspersed with 10-day intervals. The maximum daily dose of antimony did not exceed 1,215mg Sb⁵⁺ / kg, as recommended by the Brazilian Health Ministry⁴. Patients were randomized in blocks of 12, with three patients distributed in each group, amounting to 15 per group. Data from all included patients were analyzed according to intention to treat.

Patients were asked about abdominal pain, nausea, vomiting or anorexia and underwent physical examination with abdominal palpation and measurement of serum amylase and lipase in pre-treatment, every 10 days during treatment and one month after completion of treatment. Considering reference levels PT was defined as any level of increased serum lipase or amylase³⁵ (Table 1).

Clinical AE were evaluated by a single researcher according to a standard form to collect data. We only evaluated data of AE as related to MA when they were considered as definitive or probable related to the drug, defined as: 1) Definitive - relationship with temporal introduction or discontinuation of MA followed by a known response of the suspected drug. 2) Probable - relationship with temporal introduction of MA followed by a known drug response, which could have been produced by other unrelated event.

We estimated that a sample size of 60 patients would be necessary to detect a 25% difference on the frequency of clinical and laboratory adverse effects related to pancreatic toxicity between patients treated with 20 mg Sb⁵⁺ (high dose; groups A + B) and 5 mg Sb⁵⁺ (low dose; groups C + D) taking into account a power of 80% and a significance level of 0.05. All statistical analysis was performed using SPSS version 19.0 (IBM Corp, Armonk,

1
2
3 NY, USA), Stata version 12.0 (Stata Corp, College Station, TX, USA) and StatXact-8 (Cytel
4
5 Inc, Cambridge, MA, USA).
6

7 8 9 RESULTS 10

11
12 Among the 60 studied patients, mean age was 39 years, ranging from 15 to 70 years;
13
14 males predominate (68.3%). Patient distribution among treatment groups was homogeneous
15
16 regarding gender, age and educational level. Fifty percent presented some gastrointestinal
17
18 manifestation compatible with pancreatitis: anorexia (35.0%), nausea (28.3%), vomiting
19
20 (16.7%) and abdominal pain (13.3%). The most frequent reported symptoms (86.7%) were
21
22 considered mild, while 13.3% had moderate intensity. The frequency of these symptoms was
23
24 higher in the high dose group (A + B) than in the low dose group (C + D), although not
25
26 statistically significant.
27
28

29
30 Hyperamylasemia was present in 11 (18.3%) patients: 10 with grade I and 1 grade II.
31
32 Hyperamilasemia was always accompanied by hyperlipasemia, however it was not
33
34 significantly associated to any of the studied variables: age, gender, high or low doses,
35
36 continuous or intermittent doses. We were unable to perform serum lipase dosage in 6
37
38 patients (3 in high and 3 in low dose groups). Among the 54 patients that underwent dosage
39
40 of lipase, 31 (57.4%) patients had hyperlipasemia: 16 grade I, 8 grade II and 7 grade III.
41
42 According to the security protocols of the study, 7 patients with grade III hyperlipasemia had
43
44 to temporarily discontinue treatment, among them 1 patient had received treatment with 5mg
45
46 Sb^{5+} /kg/day and 6 patients with 20 mg Sb^{5+} /kg/day. One of these six patients died.
47
48

49
50 Elevated serum lipase was frequent in both treatment groups 20mg Sb^{5+} /kg/day
51
52 (70.4%) and 5mg Sb^{5+} /kg/day (44.4%). The group who received 20 mg Sb^{5+} /kg/day have
53
54 shown more frequently increase of serum lipase (RR = 1.58) (p=0.054). There were no
55
56
57
58
59
60

1
2
3 associations between the presence of hyperlipasemia and: gender; therapeutics schedules
4 (intermittent or continuous); or age (> 50 years), as shown in Table 2.
5
6

7 We found a significant association between high dose and intense hyperlipasemia,
8 with grade II or III (moderate/severe) being 3.0 times more frequent in patients treated with
9 high dose (20mg Sb⁵⁺/kg/day) compared to low dose of MA. Attributable fraction (AF) was
10 75% for high dose. Other variables as age, gender, and therapeutic schedules (continuous or
11 intermittent) were not significantly associated with hyperlipasemia severity (Table 3).
12
13
14
15
16
17

18 Among 30 patients with gastrointestinal complaints compatible with AP, 50% had not
19 any increase of serum lipase. There was no statistical association between hyperlipasemia and
20 clinical symptoms. On the other hand, among 15 patients with increased lipase grade II or III
21 we found gastrointestinal complaints in eight (57.1%), although there was no statistical
22 significance between groups.
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 DISCUSSION

34
35 In this trial, we observed PT associated to the use of MA in half of the studied patients
36 with CL, suggesting that this adverse effect could be more frequent than usually reported.³⁶
37
38 Several studies relate PT with the use of pentavalent antimonials in the treatment of
39 leishmaniasis, however most are case reports series or uncontrolled studies.³⁷⁻³⁹
40
41
42
43
44

45 Increased serum lipase was the most common and the most severe laboratory abnormality
46 observed, although hyperamilasemia was not significantly associated to any of the studied
47 variables. Other authors agree that serum lipase is more sensitive and specific than serum
48 amylase as a marker of early pancreatic toxicity.^{14,41} In the presence of AP, serum lipase
49 levels rise earlier and remain elevated for longer than serum amylase.⁴² Despite this obvious
50 advantage, the high cost of measurement of serum lipase has limited its routine use.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 A risk ratio (RR) of 1.59, with a borderline p-value (0.054) and a confidence interval of
4 0.97 to 2.58 could lead to the interpretation that patients treated with 20mg Sb⁵⁺/kg/day
5 would be at a greater risk of developing hyperlipasemia than patients treated with 5mg
6 Sb⁵⁺/kg/day MA regimens. A larger sample could reach statistical significance.
7
8

9
10
11 When evaluating only those patients with increased serum lipase levels II or III
12 (moderate or severe), patients who received 20 mg Sb⁵⁺/kg/day had even higher risk of such
13 adverse event. The fact that 6 of the 7 patients who discontinued treatment due to increased
14 serum lipase grade III had been treated with 20mg Sb⁵⁺/kg/day reinforces this hypothesis.
15
16
17

18
19
20 In the intermittent schedules, temporary suspension of MA during the 10-day interval was
21 accompanied by a reduction of the altered pancreatic enzymes, which may have prevented
22 such patients to evolve into higher enzyme levels. Theoretically, this phenomenon would
23 configure an advantage of the intermittent regimens.
24
25
26
27

28
29 Gastrointestinal manifestations associated to antimonial treatment were reported.^{29,43}
30 Although in the present study half of the patients complained of gastrointestinal symptoms,
31 we did not found statistical association with hyperlipasemia. Gasser et al, studying different
32 forms of leishmaniasis treated with sodium stibogluconate 20mg Sb⁵⁺/kg/day demonstrated
33 that 98% of the patients with chemical pancreatitis had also hyperamylasemia and/or
34 hyperlipasemia, and 47% of them were symptomatic.²⁰ Similarly, Lawn et al³⁷ found
35 hiperamylasemia with sodium stibogluconate in 67% of ATL patients and a threefold
36 amylase increase in 19% of the patients. However, the mechanism of pancreatic disorders
37 during administration of MA or sodium stibogluconate for the treatment of leishmaniasis has
38 not been well established.^{19-20, 40}
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

51 One patient treated with 20mg Sb⁵⁺/kg/day died due to bacterial sepsis in another
52 hospital, during the treatment interruption due to hyperamylasemia grade II and
53 hyperlipasemia grade III. Although data retrieved from her medical records failed to attribute
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 the cause of death to pancreatitis, that link cannot be discarded. In all other six cases that
4 interrupted treatment, normalization of serum amylase and lipase occurred during the period
5
6
7 of interruption or at the end of the treatment.
8

9
10 It is possible that only the most severe cases of pancreatitis with clinical complaints
11 are routinely diagnosed in primary health care units. The use of intermittent schedules with
12
13
14 5mg Sb⁵⁺/kg/day, with lower pancreatic toxicity, may represent an advantage in developing
15
16 countries where the dosage of amylase and lipase is not largely available in primary health
17
18 care units. In Brazil, where the ATL patients are usually treated with 10 to 20mgSb⁵⁺/kg/day,
19
20 about 90 deaths during treatment with MA are recorded annually.⁴⁴ Probably several of these
21
22 deaths are related to drug toxicity and some of them could occur by pancreatitis induced by
23
24 MA. This emphasizes the importance of the search for less toxic alternative therapeutic
25
26 schedules for the treatment of CL in developing countries.
27

28
29 One main force of these results is the robustness of the design of study, a randomized
30
31
32 blinded clinical trial, executed by trained personal in good clinical practice using
33
34
35 standardized instruments to collect data. Although sample size was restricted to univariate
36
37 analysis this does not avoid to find a significant difference among the studied groups.

38
39 Although the increase in serum amylase and lipase are referred to have good accuracy
40
41 for the diagnosis of AP,¹⁴ other authors^{12,13} suggest the inclusion of clinical parameters and
42
43 imaging methods to define AP diagnosis. Subsequent studies with implementation of imaging
44
45 methods like computerized tomography and magnetic resonance imaging would allow a
46
47 better understanding of pancreatitis / pancreatic toxicity induced by MA in patients with
48
49
50 ATL.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 FINANCIAL SUPPORT: This project is funded in part by IPEC/FIOCRUZ, CNPq, FAPERJ,
4 and Programa Estratégico de Apoio à Pesquisa em Saúde (PAPES)/FIOCRUZ. The funding
5 sources had no role in study design or data collection, analysis, or interpretation.
6
7
8
9
10

11 AUTHOR'S CURRENT ADDRESS:

12
13
14 Marcelo Rosandiski Lyra, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação
15 Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail:
16 marcelolyradermato@hotmail.com
17

18
19
20 Sonia Regina Lambert Passos, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC),
21 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
22 Brazil. Fellow researcher (“Jovem Cientista do Nosso Estado”) of Fundação Carlos Chagas
23 Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) – Brazil. E-mail:
24 sonia.lambert@ipec.fiocruz.br
25

26
27
28 Maria Inês Fernandes Pimentel, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC),
29 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
30 Brazil. E-mail: maria.pimentel@ipec.fiocruz.br
31

32
33
34 Sandro Javier Bedoya-Pacheco, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC),
35 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
36 Brazil. E-mail: sandro.bedoya@ipec.fiocruz.br
37

38
39
40 Cláudia Maria Valet-Rosalino, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC),
41 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
42 Brazil; and Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Brazil. E-mail:
43 claudia.valete@ipec.fiocruz.br
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: erica.vasconcellos@ipec.fiocruz.br

Mauricio Naoto Saheki, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: mauricio.saheki@ipec.fiocruz.br

Mariza de Matos Salgueiro, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: mariza.salgueiro@ipec.fiocruz.br

Ginelza Peres Lima dos Santos, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: ginelza.santos@ipec.fiocruz.br

Madelon Novato Ribeiro, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: mjrfarmacia@yahoo.com.br

Fatima Conceição-Silva, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: fconcei@ioc.fiocruz.br

Maria de Fátima Madeira, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: fatima.madeira@ipec.fiocruz.br

Jorge Luiz Nunes da Silva, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: jorge.silva@ipec.fiocruz.br

Aline Fagundes da Silva, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ, Brazil. E-mail: aline.fagundes@ipec.fiocruz.br

Armando de Oliveira Schubach, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC),
 Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Av. Brasil 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro, RJ,
 Brazil. Fellow researcher of Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
 Tecnológico (CNPq) - Brazil; Fellow researcher (“Cientista do Nosso Estado”) of Fundação
 Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) – Brazil.
 E-mail: armando.schubach@ipecc.fiocruz.br

Address for reprint:

marcelolyradermato@hotmail.com

REFERENCES

1. World Health Organization. Leishmaniasis: Burden of disease magnitude.
 Available:http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/print.html. Accessed March 1, 2011
2. Marzochi MC, Marzochi KB, 1994. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthrozoosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publica 10 Suppl 2*: 359--375.
3. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC, 2008. Mucosal leishmaniasis . Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop 105*: 1--9.
4. Brazilian Ministry of Health, 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, DF: Brazilian Ministry of Health. Brasil.
5. Brandão SP, Brito ME, Carvalho FG, Ishikawa EA, Cupolillo E, Floeter-Winter L, Shaw JJ, 2003. Wild and synantropic hosts of *Leishmania (Viannia) brasiliensis* in the endemic cutaneous leishmaniasis locality of Amaraji, Pernambuco State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg 97*: 291-- 296.
6. Costa JM , 2005 . Epidemiology of leishmaniasis in Brazil . *Gaz Med Bahia 75*: 3--17.

- 1
2
3 7. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C, 1997. A
4 low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis:
5 extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg* 57: 651--655.
6
7
- 8
9 8. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C, 1997.
10 Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5
11 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris)*
12 45: 496--499.
13
14
- 15 9. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF,
16 Grimaldi G, Jr., 2000. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-
17 methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*
18 42: 321--325.
19
20
- 21 10. de Camargo Ferreira EVE, de Oliveira Schubach A, Valet-Rosalino CM, de Souza
22 Coutinho R, Conceicao-Silva F, de Matos Salgueiro M, Rosandiski Lyra M, Soares
23 Moreira J, Azeredo-Coutinho RB, Fernandes Pimentel MI, Roberto Mortari S, de
24 Fatima Madeira M, Pereira Quintella L, Baptista C, de Almeida Marzochi MC, 2010.
25 American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an
26 intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc*
27 58: 614--616.
28
29
- 30 11. Bradley EL, 3rd, 1993. A clinically based classification system for acute pancreatitis.
31 *Ann Chir* 47: 537-41.
32
33
- 34 12. Barreto SG, Tiong L, Williams R, 2011. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of
35 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 12: 581--585.
36
37
- 38 13. VanWoerkom R, Adler DG, 2009. Acute Pancreatitis: Review and Clinical Update.
39 Hospital Physician 9-19. Available at:
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 http://www.turnerwhite.com/memberfile.php?PubCode=hp_jan09_acute.pdf Accessed
4
5 March 02, 2013.
6
7
8 14. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain, Ireland,
9 Pancreatic Society of Great Britain, Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain, Ireland, 2005.
10 UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 54 Suppl 3: iii1--9.
11
12
13
14 15. Mallory A, Kern F, Jr., 1980. Drug-induced pancreatitis: a critical review.
15
16 *Gastroenterology* 78: 813--820.
17
18
19 16. Trivedi CD, Pitchumoni CS, 2005. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin*
20 *Gastroenterol* 39: 709--716.
21
22
23 17. Halim MA, Alfurayh O, Kalin ME, Dammas S, al-Eisa A, Damanhour G, 1993.
24 Successful treatment of visceral leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in a
25 renal transplant recipient after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate. *Clin*
26 *Infect Dis* 16: 397--399.
27
28
29
30 18. Broeckaert-van Orshoven A, Michielsen P, Vandepitte J, 1979. Fatal leishmaniasis in
31 renal-transplant patient. *Lancet* 2: 740--741.
32
33
34
35 19. de Lalla F, Pellizzer G, Gradoni L, Vespignani M, Franzetti M, Stecca C, 1993. Acute
36 pancreatitis associated with the administration of meglumine antimonate for the
37 treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 16: 730--731.
38
39
40
41 20. Gasser RA, Jr., Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD, 1994.
42 Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of
43 leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 18: 83--90.
44
45
46
47 21. Kuyucu N, Kara C, Bakirtac A, Tezic T, 2001. Successful treatment of visceral
48 leishmaniasis with allopurinol plus ketoconazole in an infant who developed
49 pancreatitis caused by meglumine antimonate. *Pediatr Infect Dis J* 20: 455--457.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
22. Berenguer J, Gomez-Campdera F, Padilla B, Rodriguez-Ferrero M, Anaya F, Moreno S, Valderrabano F, 1998. Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) in transplant recipients: case report and review. *Transplantation* 65: 1401--1404.
23. Llorente S, Gimeno L, Navarro MJ, Moreno S, Rodriguez-Girones M, 2000. Therapy of visceral leishmaniasis in renal transplant recipients intolerant to pentavalent antimonials. *Transplantation* 70: 800--801.
24. Laguna F, Adrados M, Alvar J, Soriano V, Valencia ME, Moreno V, Polo R, Verdejo J, Jimenez MI, Martinez P, Martinez ML, Gonzalez-Lahoz JM, 1997. Visceral leishmaniasis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16: 898--903.
25. Laguna F, Lopez-Velez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, Medrano FJ, Sanz J, Pico G, Gomez-Rodrigo J, Pasquau J, Alvar J, 1999. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 13: 1063--1069.
26. Delgado J, Macias J, Pineda JA, Corzo JE, Gonzalez-Moreno MP, de la Rosa R, Sanchez-Quijano A, Leal M, Lissen E, 1999. High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 61: 766--769
27. Cortes E, Ribera E, Cucurull E, de Otero J, Ocana I, Pahissa A, 1995. [Acute pancreatitis due to antimonials in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection]. *Med Clin (Barc)* 104: 578--580.
28. Delgado J, Macias J, Pineda JA, Corzo JE, Gonzalez-Moreno MP, de la Rosa R, Sanchez-Quijano A, Leal M, Lissen E, 1999. High frequency of serious side effects

- 1
2
3 from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of
4 visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J*
5 *Trop Med Hyg* 61 (5): 766--769
6
7
8
9
10 29. Laguna F, Soriano V, Gonzalez-Lahoz JM, 1994. Misdiagnosis of pancreatitis in
11 patients receiving treatment with pentavalent antimonial agents. *Clin Infect Dis* 19:
12 978--979.
13
14
15
16 30. Barthet M, Brunet P, Bernard JC, Dussol B, Rodor F, Jouglard J, Berland Y, Sahel J,
17 1994. [Acute pancreatitis during treatment with meglumine antimoniate (Glucantime)].
18 *Gastroenterol Clin Biol* 18: 90--2.
19
20
21
22 31. McCarthy AE, Keystone JS, Kain KC, 1993. Pancreatitis occurring during therapy with
23 stibogluconate: two case reports. *Clin Infect Dis* 17: 952--953.
24
25
26
27 32. Domingo P, Ferrer S, Kolle L, Munoz C, Sambeat MA, 1995. Treatment of Indian
28 Kala-azar with pentavalent antimony. *Lancet* 345: 584--585.
29
30
31
32 33. Berman JD, 1988. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical
33 efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 10: 560--586.
34
35
36 34. Hepburn NC, 2000. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 363--370.
37
38
39 35. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS, 1992. "AIDS
40 Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Bethesda, MD US
41 Department of Health and Human Services.
42
43
44
45 36. Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R, 2000. [Comparative assessment of the
46 efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the
47 treatment of localized cutaneous leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 535--543.
48
49
50
51 37. Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJ, 2006. Electrocardiographic and
52 biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100:
4 264--269.
5
6
7
8 38. McCarthy AE, Keystone JS, Kain KC, 1993. Pancreatitis occurring during therapy with
9 stibogluconate: two case reports. *Clin Infect Dis* 17: 952--953.
10
11
12 39. Barthet M, Brunet P, Bernard JC, Dussol B, Rodor F, Jouglard J, Berland Y, Sahel J,
13 1994. [Acute pancreatitis during treatment with meglumine antimoniate (Glucantime)].
14 *Gastroenterol Clin Biol* 18: 90--2.
15
16
17
18 40. Reymond JM, Desmeules J, 1998. Sodium stibogluconate (pentostan) overdose in a
19 patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ther Drug Monit* 20: 714--716.
20
21
22 41. Jones HG, Jardine N, Williamson J, Puntis MC, Morris-Stiff GJ, 2012. Patients with
23 non-diagnostic hyperamylasaemia must be investigated and managed as per acute
24 pancreatitis. *JRSM Short Rep* 3: 7.
25
26
27
28
29 42. Smotkin J, Tenner S, 2002. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. *J Clin*
30 *Gastroenterol* 34: 459--462.
31
32
33 43. Saldanha AC, Romero GA, Merchan-Hamann E, Magalhaes AV, Macedo Vde O, 1999.
34 [A comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine
35 antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. I. The efficacy and safety]. *Rev*
36 *Soc Bras Med Trop* 32: 383--387.
37
38
39
40
41 44. Brasil Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação -
42 SINAN, 2010 (Information System of Notifiable Diseases). Leishmaniose tegumentar
43 americana - casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de
44 Notificação - SINAN NET. Available at:
45 <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/lta/bases/ltabnet.def>
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Degrees of clinical toxicity and laboratory abnormalities adapted from "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992"

		Toxicity degree			
		Grade 1 - mild	Grade 2 - moderate	Grade 3 - severe	Grade 4 - potentially life threatening
Signs and symptoms	Sign or symptom transient or mild without activity		Activity limitation mild to moderate, may require medical care or treatment	Important activity limitation, need for medical care or treatment, possible hospitalization	Extreme activity limitation, great need for medical care and treatment and probable hospitalization
	Amylase	> 1.0 - 1.5 x ULN*	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN
	Lipase	> 1.0 - 1.5 x ULN	> 1.5 - 2.0 x ULN	> 2.0 - 5.0 x ULN	> 5.0 x ULN

Reference levels in IPEC laboratory: amylase, 25 – 115 U/L; lipase, 73 – 287U/L (*ULN = Upper Limit of Normal

Reference Level)

Table 2. Association between hyperlipasemia and therapeutic schedules with meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis, age and gender.

Variable	Hyperlipasemia n/N (%)	RR	95%CI	RD (SE)
Used dose				
20mg Sb ⁵⁺ /kg/day	19/27 (70.4)	1.58 [*]	0.97 – 2.58	0.26 (0.13)
5mg Sb ⁵⁺ /kg/day	12/27 (44.4)	1		
Therapeutics				
Intermittent	17/26 (65.0)	1.31	0.82 – 2.08	0.15 (0.13)
Continuous	14/28 (50.6)	1		
Age				
≥ 50	10/17 (58.8)	1.03	0.64 – 1.69	0.02 (0.15)
15 – 49	21/37 (56.8)	1		
Gender				
Male	21/35 (60.0)	1.15	0.69 – 1.89	0.07 (0.14)
Female	10/19 (52.6)	1		

*p = 0.054 Risk Ratio (RR) with 95% Confidence Intervals (95% CI) and Risk Difference (RD) with standard error (SE).

All other variables showed p > 0.05

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 3. Association between degree of hyperlipasemia and therapeutic schedules with meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis, age and gender.

Variable	Hyperlipasemia*		RR	95% CI	RD	AF
	Grades II or III	n/N (%)				
Used dose						
20mg Sb ⁵⁺ /kg/day	12/27 (44.4)		4.00**	1.27 – 12.60	0,33	75%
5mg Sb ⁵⁺ /kg/day	3/27 (11.1)		1			
Therapeutics						
Intermittent	10/26 (38.5)		2,15	0.85 – 5.47	0,21	54%
Continuous	5/28 (17.9)		1			
Age						
≥ 50	5/17 (29.4)		1.09	0.44 – 2.72	0.02	8%
15 – 49	10/37 (27.0)		1			
Gender						
Male	10/35 (28.6)		1.09	0.43 – 2.72	0.022	8%
Female	5/19 (26.3)		1			

*Grade II: moderate and grade III: Severe; RR: Risk Ratio; 95% CI: 95% Confidence Intervals;

RD: Risk Difference; AF: Attributable Fraction.

** p = 0.006

All other variables showed p > 0.05

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

5. CONCLUSÃO:

1. A hipótese de não inferioridade entre os esquemas não foi comprovada. Entretanto, a não inferioridade dos esquemas de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia em relação à dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia quanto às taxas de cura imediata e tardia poderia ser alcançada com um maior número amostral.

2. A epitelização com 120 dias de seguimento parece ter sido um indicador de bom prognóstico para cura tardia e a progressiva melhora no sentido da cicatrização pareceu ser um critério de cura mais adequado que um tempo pré-definido para a cicatrização total

3. Não foi observada nenhuma recidiva até 720 dias após o término do tratamento.

4. Quando avaliados conjuntamente, os efeitos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos foram mais frequentes e mais graves nos pacientes tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia.

5. Os efeitos adversos clínicos de intensidade moderada a grave foram mais frequentes nos pacientes tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia.

6. Os efeitos adversos laboratoriais foram mais frequentes e mais graves nos pacientes tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia.

7. A toxicidade cardíaca foi a principal causa de interrupção temporária do tratamento em ambos os grupos.

8. O alargamento do espaço QTc $\geq 0,46$ ms foi a alteração eletrocardiográfica mais frequente para suspensão temporária do tratamento, entretanto não houve diferença entre os grupos.

9. A toxicidade pancreática foi observada em metade dos pacientes estudados, entretanto não houve associação significativamente estatística entre sintomas gastrointestinais e hiperlipasemia.

10. A hiperlipasemia se mostrou o marcador mais precoce, sensível e específico de toxicidade pancreática.

11. Embora com resultados limítrofes, não houve diferença de risco de desenvolver hiperlipasemia entre os grupos tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia ou 5mg Sb⁵⁺/kg/dia, entretanto, o aumento de lipase moderado a grave, foi 3 vezes mais frequente entre os pacientes tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia.

6. REFERÊNCIAS

- 1 - World Health Organization. 2013a. Leishmaniasis. Access to medicines. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> Acesso em 10/05/2013.
- 2 - Shaw JJ, Laison R. Leishmaniasis in Brazil XI: Observations of morphplogy of Leishmania of the braziliensis and Mexicana complexes. J.Trop.Med.Hyg (S.1), V 79, p 9-13, 1976
- 3 – Laison, R. The american leishmaniasis; some observation on their ecology and epidemiology. Trans.R.Soc.Trop.Med.Hyg.(S1), V77, p.569-596, 1983.
- 4 - Brazilian Ministry of Health, 2006. Secretaria de Vigilância em Saúde Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana. Diagnóstico clínico e diferencial Brasília, DF: Brazilian Ministry of Health. Brasil.
- 5 - Brazilian Ministry of Health, 2010. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, DF: Brazilian Ministry of Health. Brasil.
- 6 - BRASIL. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf. Acesso em 09/05/2013.
- 7 - BRASIL. DATASUS. Leishmaniose Tegumentar Americana – casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan Net. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>. Acesso em 30/04/2013.
- 8 - BRASIL. Ministério da Saúde. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes

Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2011. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_coeficiente_deteccao_lta_entr_e_1990_e_2011.pdf. Acesso em 09/05/2013.

9 - Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publ.* 1994; 10 (supl 2): 359 – 375.

10 - Baptista C, Schubach AO, Madeira MF, Leal CA, Pires MQ, Oliveira FS, Conceição-Silva F, Rosalino CM, Salgueiro MM, Pacheco RS. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. *Experim Parasitol.* 2009; 42: 317 – 322.

11 – Schriefer A, Schriefer A.L.F, Goes-Neto A et all. Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemecity for American tegumentary leishmaniasis. *Infection and Immunity.* 2004, 72: 508-514.

12 - Marzochi MCA, Schubach AO, Marzochi KBF. (Org.) Fátima Conceição Silva, Carlos Roberto Alves - Livro: Leishmanioses do Continente Americano. Capítulo: Estado da Arte no tratamento da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. (Ainda em fase de impressão). Editora Fiocruz.

13 - Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MI, nceição-Silva F, Schubach AO, Marzochi MCA. Endemic tegumentar leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemecity and number of cases of mucosal disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2011; 84 (6): 901 – 905.

14 - Coutinho SG, Oliveira MP, Da-Cruz AM, De-Luca PM, Mendonça SCF, Bertho AL, Soong L&McMahon-Pratt. T-cell responsiveness of American cutaneous leishmaniasis patients to purified *Leishmani pifanoi* amastigota antigens and

Leishmania braziliensis promastigote antigens: Immunologic patterns associated with cure. *Experimental Parasitology*. 1996; 84:144-155.

15 - Convit J, Fernandez UCT, Tapia FJ, Cacere-Dittmar G, Castés M & Rondón AJ. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Transaction of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993; 87: 444-448.

16 -Teixeira MJ, Fernandez JD, Teixeira CR, Andrade BB, Pompeu ML, da Silva JS, Brodskin CI, Barral-Netto M, Barral A. Distinct *Leishmania braziliensis* Isolates Induce Different paces of Chemokine Expression Patterns. *Infection and immunity* 2005; 1191-1195.

17 - Schriefer A, Guimarães LH, Machado PRL, Lessa M, Lessa HA, Lago E, Ritt G, Góes-Neto A, Ana L.F. Schriefer ALF, Riley LW, Carvalho EM. Geographic Clustering of Leishmaniasis in Northeastern Brazil. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 15, No. 6, June 2009

18 - Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin R. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest*. 1993; 91: 1390 - 1395.

19 - Morgado FN, Schubach AO, Rosalino CMV, Quintella LP, Santos G, Salgueiro MM, Conceição-Silva F. Is the in situ inflammatory reaction an important tool to understand the cellular immune response in American tegumentary leishmaniasis? *Br J Dermatol*. 2008; 158: 50 – 58.

20 - Belkaid Y, Von Stebut E, Mendez S, Lira R, Caler E, Bertholet S, Udey MC, Sacks D. CD8+ T cells are required for primary immunity in C57BL/6 mice following low-dose, intradermal challenge with *Leishmania major*. *J Immunol*. 2002; 168: 3992 – 4000.

21 - D-Cruz, A. M.; Pirmez, Claude, In: J.R. Coura. (Org.). *Leishmaniose tegumentar americana. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias (Livro)*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ed., 2005. V. 1, p. 697-712.

- 22 - Brodskin CI, Barral A, Boaventura V, Carvalho E, Barral-Netto M. Parasito-driven in vitro lymphocyte cytotoxicity against autologous infected macrophages from mucosal leishmaniasis. *Journal of immunology*, 159: 4467-4473, 1997
- 23 - Pessoa SB, Barreto MP. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação. Rio de Janeiro, 1948, 527 p.
- 24 - Quintella LP, Cuzzi T, Madeira MF, Okamoto T, Schubach AO. Immunoperoxidase technique using an anti-*Leishmania (L.) chagasi* hyperimmune serum in the diagnosis of culture-confirmed American tegumentary leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2009; 51 (92): 83 – 86.
- 25 - Quintella LP, Passos SRL, Miranda LHM, Cuzzi T, Barros MBL, Valle ACF, Galhardo MCG, Madeira MF, Carvalho MHGF, Schubach AO. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. *Br J Dermatol*. 2012; 167: 837 – 846.
- 26 - Marzochi, M.C.A; Marzochi, K.B.F Proposta de uma classificação clínica simplificada para leishmanioses tegumentares no novo mundo. *Ver. Soc.Bras.Med.Trop. (S.1)*, V.26, p.91, 1994
- 27 - Rosa MEA, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: clinical, immunological, and therapeutic aspects. *Drug Dev Res*. 2011; 72: 437 – 441.
- 28 - Lindoso JAL, Barbosa RN, Posada-Vergara MP, Duarte MIS, Oyafuso LK, Amato VS, Goto H. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *British Journal of Dermatology*. 2009; 160: 311 – 318.
- 29 – *Dermatologia Tropical 1997 (LIVRO)* Sinésio Talhari, René Garrido Neves. Cap. 39 (leishmaniose cutânea difusa – Achileia Lisboa Bittencourt), pag. 53-54
- 30 - Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, Schubach A, Cupolillo E, Quintella LP, Madeira MF, Pacheco RS, Valete-Rosalino CM, Mendonça SC. First report of

diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonenses* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101: 735 – 737.

31 - Guerra JA, Prestes SR, Silveira H, Coelho LI, Gama P, Moura A, Amato V, Barbosa Md, Ferreira LC. Mucosal Leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 8;5(3):e980. doi: 10.1371/journal.pntd.0000980.

32 - Schubach A, Cuzzi-Maya T, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C, Oliveira-Neto MP. Leishmaniasis of glans penis. *J.Eur Acad Dermatol Venerol.* 1998 May; 10 (3):226-8

33 – Cabello I, Caraballo A, Millán Y. Leishmaniasis in the genital area. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2002 Apr; 44 (2):105-7

34 - Marsden PD, Tada MS, Barreto AC, Cuba CC. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1984; 78: 561 – 562.

35 - Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha AC, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva CM, Serra Neto A. [Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania Vianna braziliensis* in cutaneous lesions]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1990; 23: 205 – 208.

36 – Boaventura VS, de Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, de Oliveira CI, Barral-Netto M, Barral A. Short report: The value of the otorhinolaryngologic exam in correct mucocutaneous leishmaniasis diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 81 (3) 2009, 384-386.

37 - Figueroa RA, Lozano LE, Romero IC, Cardona MT, Prager M, Pacheco R, Diaz YR, Tellez JÁ, Saravia NG. Detection of *Leishmania* in unaffected mucosal Tissues of patients with cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)* species. *Journal of Infectious Diseases.* 2009; 200: 638-46.

38 - Rath S, Trivelin LA, Imbrunite TR, Tomazela DM, de Jesús MN, Marzal PC. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Quim. Nova*, Vol. 26, No. 4, 550-555, 2003.

39 - Vianna, G. O.; *Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia* 1912, 4, 426.

40 - Marsden PD. Pentavalent Antimonials: old drugs for new diseases. *Rev Soc Bras Med*. 1985; 18: 187- 198.

41 - Lima EB, Porto C, Motta JCO, Sampaio RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. *An Bras Dermatol*. 2007;82(2):111-24.

42 - Vieira FA. Estudos sobre o comportamento do antimoniato de meglumina no corpo humano e em macacos *Rhesus*. Tese (doutorado). PUC-Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, maio de 2008, 46p.

43 - World Health Organization. WHO Technical Report Series 949. Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 22-26 March 2010. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf Acesso em 13/10/13.

44 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-Costa SC, Pirmez C. A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg*. 1997a; 57 (6): 651-655.

45 - Mendonça SC, Coutinho SG, Amendoeira RR, Marzochi MC, Pirmez C 1986. Human American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania b. braziliensis*) in Brazil: lymphoproliferative responses and influence of therapy. *Clin Exper Immunol* 64: 269-276.

45 - Romero GAS, Hueb M, D'Oliveira Jr A, Schubach A. Simpósio sobre tratamento das leishmanioses. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001; 34: 58 – 68.

46 - Mendonça SC, Souza WJ, Nunes MP, Marzochi MC, Coutinho SG 1988. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. Mem Inst Oswaldo Cruz 83: 347-355.

47 - Conceição-Silva F, Dorea RC, Pirmez C, Schubach A, Coutinho SG 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: 221-226.

48 - Berman JD, Chulay JD, Hendricks LD, Oster CN. Susceptibility of clinically and sensitive and resistant *Leishmania* to pentavalent antimony in vitro. Am J Trop Med Hyg. 1982; 31: 459-65.

49 - Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. Am J Trop Med Hyg. 1992; 47: 117 – 126.

50 - Hadighi R, Mohebbi M, Boucher P, Hajjaran H, Khamesipour A, Ouellette M. Unresponsiveness to glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. PLOS Med. 2006; 3 (5): e 162.

51 - Baptista C, Schubach AO, Madeira MF, Miranda LFC, Pinto AGS, Barros JHS, Conceição-Silva F, Pimentel MIF, Pacheco RS. Evaluation of genetic polymorphism of *Leishmania (V.) braziliensis* isolates obtained from the same patient before and after therapeutic failure or reactivation of cutaneous lesions. J Trop Med. 2012; 808132, 5 p.

52 - Unger A , O'Neal S, Machado PRL, Guimarães LH, Morgan DJ, Schriefer A, Bacellar O, Glesby MJ , Carvalho EM Association of Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis Prior to Ulcer Development with High Rate of Failure in Northeastern Brazil. Am. J. Trop. Med. Hyg., 80(4), 2009, pp. 574–579

53 - Antonio LF. 2012. Resposta à Intradermoreação de Montenegro e ocorrência de falha terapêutica na forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana: um

estudo de caso controle. Dissertação de Mestrado. IPEC/ Fiocruz, Rio de Janeiro, 75.

54 - Layegh P, Rahsepar S, Rahsepar AA. Systemic meglumine antimoniate in acute cutaneous leishmaniasis: children versus adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011; 84 (4): 539 – 542.

55 - Palacios R, Osorio LE, Grajalew LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64(3-4): 187-193.

56 - Cruz, A., et al., Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *JID* 195: 602-608, 2007.

57 - Rodrigues, AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. [Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39(2): 139-145.

58 - Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Lima-e-Costa MF. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. *Bull World Health Organ.* 2000; 78 (8): 968 – 974.

59 - Valencia C, Arévalo J, Dujardin JC, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, Zimic M. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLOS Neglect Trop Dis.* 2012; 6 (6): e1656.

60 - Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet.* 1983; 2: 569.

61 - Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Review Infect Dis.* 1988; 10: 560 – 586.

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

63 - Gasser RA, Jr., Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD, 1994. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 18: 83-90.

64 - Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(5): 878-879.

65 - McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with Sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis.* 1995; 21: 710.

66 - Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Grogl M, Benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN. Safety and Efficacy of Intravenous Sodium Stibogluconate in the Treatment of Leishmaniasis: Recent U.S. Military Experience. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27:1457–64.

67 - Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, Andrade CA. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop.* 2011; 118: 87 – 96.

68 – Brasil. Ministério da Saúde, Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN, 2010 (Information System of Notifiable Diseases). Leishmaniose tegumentar americana - casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN NET. Available at: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>
Accessed April 2, 2011

69 - Lawn SD, Armstrong M, Chilton D, Whitty CJ, 2006. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous

and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 100: 264-9.

70 - Diniz DS, Costa ASV, Escalda PMF. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45 95): 597 – 600.

71 - Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (Sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg*. 1985; 34: 702 – 709.

72 - Schubach AO, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araújo ML, Oliveira AL, Pacheco RS, Momen H, Conceição-Silva F, Coutinho SG, Marzochi KB 1998. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg* 58: 824-827.

73 - Schubach AO, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Sartori A, de Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Araujo ML, Souza WJ, Haddad F, Perez Mde A, Pacheco RS, Momen H, Coutinho SG, de Almeida Marzochi MC, Marzochi KB, da Costa SC 2001. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96: 987-996.

74 - Mendonça MG, De Brito ME, Rodrigues EH, Bandeira V, Jardim ML, Abath FG 2004. Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of american cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure? *J Infect Dis* 189: 1018-1023.

75 - Herwaldt BL, Arana BA, Navin TR. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*. 1992; 165: 518 – 527.

76 - Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg*. 1992; 47: 117 – 126.

77 - Schubach AO. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados [Mestrado]. Medicina Tropical. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ; 1990. Tese. 141 p.

78 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sb^V) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Memorias Inst Oswaldo Cruz*. 1996; 91 (2): 207-209.

79 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil--an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol*. 1997c; 36: 463-468.

80 - Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Pirmez C, Gonçalves-Costa SC. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5mg/kg/day) and high dosage (20mg/kg/day) antimony regimens. *Pathologie Biologie* 1997b; 45 (6): 496-499.

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

82 - Schubach AO, Miekeley N, Mortari SR, Moreira JS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Campos FV, Marzochi KBF, Marzochi MCA. Estudos sobre o metabolismo de antimônio e de suas espécies químicas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana com baixas doses de antimônio. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35: 102- 103.

83 - Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Francesconi-do-Vale AC, Passos SRL, Marzochi MCA. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38: 213-217.

- 84 - Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F, Bienzle U 1991. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 85: 214-216.
- 85 - Sharquie KE 1995. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. *J Dermatol* 22: 732-737.
- 86 - Claros P, Wienberg P, Gonzalez MA, Claros A, Claveria MA, Lopez P 1996. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 47: 67-70.
- 87 - Tallab TM, Bahamdah KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K, el Sherbini AH, Karkashan E, Khare AK, Jamal A 1996. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol* 35: 594-597.
- 88 - Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, Cruz M, Gracia L, Villaroel D, Alavi I, Toledo J, Berman J. Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56 (9): 1255 – 1260.
- 89 - Armijos RX, Weigel MM, Calvopiña M, Mancheno M, Rodriguez R. Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatment versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop*. 2004; 91 (2): 153 – 160.
- 90 - Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villas-Boas L, Rocha AT, Schriefer A, Sousa RS, Talhari A, Penna G, Carvalho EM. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. A randomized and controlled trial. *PLOS Neglect Trop Dis*. 2010; 4 (12): e912
- 91 - Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Talhari CC, Silva RM, Yamashita EPG, Penna GO, Machado PRL, Talhari S. Randomized controlled clinical trial to Assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by

Leishmania (Viannia) guyanensis in Manaus, Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84 (2): 255 – 260.

92 - Neves LO, Talhari AC, Gadelha EPN, Silva Jr RM, Guerra JAO, Ferreira LCL, Talhari S. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. An Bras Dermatol. 2011; 86 (6): 1092 – 1101.

93 - Motta JOC, Sampaio RNR. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. JEADV 2012, 26, 331–335.

94 - Rubiano LC, Miranda MC, Arenas SM, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, Prager M, Osorio L, Rojas MX, Pérez M, Nicholls RS, Saravia NG. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. JID. 2012; 205: 684 – 692.

95 - Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. Am J Trop Med Hyg. 2001; 65 (5): 466 – 470.

96 - Adam I, Hagelnur AA. Artesunate plus sulfamethoxypyrazine/pyrimethamine for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a double-blind, placebo controlled clinical trial International Journal of Antimicrobial Agents 34 (2009) 380–393.

97 - Ampuero, JS. Eficácia e segurança da dose baixa de antimônio pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado. Tese (doutorado). Universidade de Brasília, Brasília, 2009, 248 p.

98 - Wortmann G, Miller RS, Oster C, Jackson J, Aronson N. A randomized, Double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of Sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. Clin Inf Dis. 2002; 35 (3): 261 – 267.

- 99 - Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28 (1): 13 – 16.
- 100 - Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimoniate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis.* 1998; 26 (1): 56 – 58.
- 101 - Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 819 – 821.
- 102 - Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Ansari N, Siadat AH, Nilforoushan Z, Firouz A. A comparative study between the efficacy of systemic meglumine antimoniate therapy with standard or low dose plus oral omeprazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Vector Borne Dis.* 2008; 45: 287 – 291.
- 103 - Tracey Newlove, Luiz H. Guimarães, Daniel J. Morgan, Leda Alcântara, Marshall J. Glesby, Edgar M. Carvalho, and Paulo R. Machado. Antihelminthic Therapy and Antimony in Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Co-Infected with Helminths and *Leishmania braziliensis** *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 84(4), 2011, pp. 551–555 doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0423.
- 104 - Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero, GAS, Yadon ZE. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLOS ONE.* www.plosone.org. 1 April 2013. Volume 8. Issue 4. e61843.
- 105 - González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JÁ. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD004834.

106 - González U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, Alvar J. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 (4): 409 – 419.

107 – Almeida O L S, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):497-506. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura.

108 - Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, Lapujade O, Buffet P, Alvar J. Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 March; 7(3): e2130. Published online 2013 March 21. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130 PMID: PMC3605149 ArticlePubReaderPDF–1.8M

109 – Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Leishmaniasis en las Américas – Recomendaciones para el tratamiento – pg 6, 2013

110 - Hepburn NC 2000. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 25: 363-370.

111 - Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy: Shyam Sundar & Jaya Chakravarty Banaras Hindu University, Institute of Medical Sciences, Department of Medicine, Varanasi, India *Expert Opin. Pharmacother.* (2013) 14(1).

112 - Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997; 92 (supl. I): 223.

113 - Carvalho JAM, Garcia RA 2003. [The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 725-733.

114 - Giatti L, Barreto SM 2003. [Health, work, and aging in Brazil]. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 759-771.

115 - Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, Lyra MR, Moreira JS, Azeredo-Coutinho RB, Pimentel MIF, Mortari R, Madeira MF, Quintella LP, Baptista C, Marzochi MCA. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 614 – 616.

116 - Justa Neves DB da, Caldas ED, Sampaio RNR. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis – relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Tropical Medicine and International Health.* Volume 14 no 12 pp 1515–1522, december 2009.

117 - Azeredo-Coutinho RB, Mendonca SC 2002. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 3: 477-481.

118 - National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS, 1992. "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Bethesda, MD US Department of Health and Human Services.

7. ANEXOS

Anexo 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido



Ministério da Saúde

HQCBIV
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 053/2007

Protocolo 0055.0.009.000-07

1. Identificação:

Título do Projeto: "Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina".

Pesquisador Responsável: Armando de Oliveira Schubach.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz.

Data de Apresentação ao CEP: 25/09/2007.

2. Sumário:

Trata-se de um ensaio clínico controlado com o tratamento padrão, randomizado duplo-cego e de fase III, com 76 pacientes com Leishmaniose mucosa (LM) e 264 com Leishmaniose cutânea (LC) atendidos no Centro de Referência em Leishmaniose-IPEC/Fiocruz. Os indivíduos elegíveis e que concordarem em participar serão alocados aleatoriamente em um dos dois grupos de tratamento: LM ou LC. Os indivíduos com LC e contra-indicação ao tratamento sistêmico serão tratados por via intralesional (IL). Tem como objetivo principal comparar os esquemas com antimoniato de meglumina recomendados no Brasil para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) com esquemas alternativos. Objetivos específicos: 1) comparar a efetividade e segurança de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias e de 5mg por 30d, contínuos os de forma intermitente, no tratamento da leishmaniose cutânea (LC); 2) comparar a efetividade e segurança de 20mg Sb⁵⁺/kg/d por 30d e de 5mg contínuos até a cura no tratamento da leishmaniose mucosa (LM); 3) descrever a efetividade e a segurança da via intralesional (IL) no tratamento da LC em pacientes com contra-indicação de terapia sistêmica; 4) descrever a efetividade e a segurança da via IL no tratamento de pacientes com LC que interromperam a terapia sistêmica por reação adversa; 5) descrever a efetividade e segurança de 5mg de forma intermitente no tratamento de pacientes com LM que interromperam a terapia contínua, com 20mg ou com 5mg, por reação adversa; 6) avaliar a adesão dos pacientes com LTA aos diferentes tratamentos propostos com antimoniato de meglumina; 7) Descrever o metabolismo do Sb nos diferentes esquemas; 9) comparar a resposta imune celular *in vitro* às cepas de referência (de *L. brasiliensis* e de *L. amazonensis*) e aos parasitos isolados dos respectivos pacientes na época do diagnóstico e, quando for o caso, na época da reativação e 10) caracterizar fenotípica e genotipicamente isolados de *Leishmania* e verificar a sensibilidade ao antimônio *in vitro* pré-tratamento e, quando for o caso, pós-recidiva. O principal benefício potencial deste ensaio, consiste na possibilidade de subsidiar a utilização de doses de antimônio mais baixas, potencialmente menos tóxicas e de menor custo, para o tratamento da leishmaniose tegumentar que afeta

Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina

incluindo pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatas, nefropatas e hepatopatas). Este projeto contém 11 subprojetos.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Este projeto é financiado parcialmente com recursos aprovados pelo edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT 25/2006.

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 17 de outubro de 2007.

Assinatura do Coordenador:

Dr.^a Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPAC / FIOCRUZ

ANEXO 2 - Registro do Clinicaltrials.gov

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt
09/18/2013

Comparison of Low and High Antimonial Dosage in American Cutaneous Leishmaniasis

This study is currently recruiting participants.

Verified by ASchubach, Oswaldo Cruz Foundation, September 2013

Sponsor:	Oswaldo Cruz Foundation
Collaborators:	Rio de Janeiro State Research Supporting Foundation (FAPERJ) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Oswaldo Cruz Foundation
Information provided by (Responsible Party):	ASchubach, Oswaldo Cruz Foundation
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01301924

► Purpose

"Phase III clinical trial for American tegumentary leishmaniasis. Equivalence between the standard and alternative schemes with meglumine antimoniate" has begun in October 2008 at the Laboratory of Leishmaniasis Surveillance at Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), FIOCRUZ, aiming to compare efficacy and safety of the standard recommended schedule with alternative regimens of meglumine antimoniate in the treatment of American tegumentary leishmaniasis (ATL). It is a study with blind evaluation by the doctors and the responsible for statistical analysis. Patients diagnosed with ATL, eligible for the trial are randomly allocated into one of the schemes with meglumine antimoniate and monitored before, during and after it. There is no single regimen applicable to all forms of leishmaniasis around the world. Therapeutic regimens applied to treat people living in other geographic areas result in mixed outcomes. Ideally, the most appropriate regimens should be established for each endemic area, based on its efficacy, toxicity, difficulties of administration and cost. Given the problems and limitations of the use of pentavalent antimonials (Sb5+) at 20 mg Sb5+ / kg / day, less toxic alternative regimens, i.e. 5mg Sb5+/kg/day and intralesional therapy, deserve to be better evaluated. The

treatment of ATL must heal skin lesions and prevent late mucosal lesion development. The indication of high doses of Sb5+ is based on the evidence that there could be induction of resistance with use of subdoses. However, clinical studies with extended follow-up in Rio de Janeiro have suggested that regular low doses (5mg Sb5+ / kg / day) in a systemic way as well as intralesional therapy with meglumine antimoniate may constitute effective schemes, achieving cure rates similar to higher doses, with lower toxicity, ease of implementation and lower cost. Published studies on efficacy and safety of alternative schemes with meglumine antimoniate failed to provide conclusive results, for various methodological biases. The need to compare the effectiveness and safety between treatment schemes with meglumine antimoniate currently recommended in Brazil for the treatment of ATL and alternative schemes with low doses of antimony is the motive for this study in Rio de Janeiro.

Condition	Intervention	Phase
Cutaneous Leishmaniasis	Drug: Meglumine antimoniate	Phase 2/Phase 3

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Single Blind (Caregiver), Randomized, Safety/Efficacy Study

Official Title: Phase III Clinical Trial for American Tegumentary Leishmaniasis: Equivalence Between the Standard and Alternative Schemes With Meglumine Antimoniate

Further study details as provided by ASchubach, Oswaldo Cruz Foundation:

Primary Outcome Measure:

- Effectiveness of meglumine antimoniate treatment [Time Frame: 6 years] [Designated as safety issue: No]
To compare the effectiveness of meglumine antimoniate at a dose of 5 mg or 20 mg Sb5+ / kg / day in the treatment of patients with cutaneous leishmaniasis.

Secondary Outcome Measures:

- Safety of meglumine antimoniate treatment [Time Frame: 6 years] [Designated as safety issue: Yes]
To compare the safety of meglumine antimoniate at a dose of 5 mg or 20 mg Sb5+ / kg / day in the treatment of patients with cutaneous leishmaniasis.

Estimated Enrollment: 264

Study Start Date: October 2008

Estimated Study Completion Date: July 2016

Primary Completion Date: June 2013

Arms	Assigned Interventions
Active Comparator: High dose High dose: 20 days of 20 mg/kg/day meglumine antimoniate	Drug: Meglumine antimoniate Meglumine antimoniate is stored and ministered under actual conditions employed by health services in Brazil. Each patient will be included in one of the treatment groups with meglumine antimoniate IM: High dose: 20 days of 20 mg/kg/day antimoniate

Arms	Assigned Interventions
	<p>meglumine. Low dose: 30 days of 5 mg/kg/day antimoniate meglumine.</p> <p>Other Names: High dose Low dose</p>
<p>Experimental: Low dose Low dose: 30 days of 5 mg/kg/day meglumine antimoniate</p>	<p>Drug: Meglumine antimoniate Meglumine antimoniate is stored and ministered under actual conditions employed by health services in Brazil. Each patient will be included in one of the treatment groups with meglumine antimoniate IM:</p> <p>High dose: 20 days of 20 mg/kg/day antimoniate meglumine. Low dose: 30 days of 5 mg/kg/day antimoniate meglumine.</p> <p>Other Names: High dose Low dose</p>

1. Introduction. Pentavalent antimonials are first line drugs for the treatment of leishmaniasis. WHO and Brazilian Ministry of Health recommend treating patients with cutaneous leishmaniasis (CL) with doses of 20mg/kg/day, IM or IV, for three to four weeks. In the Reference Centre on Leishmaniasis - IPEC - FIOCRUZ, the dose of 5mg/kg/day IM has been effective and well tolerated in the treatment of CL. CL is treated for 30 continuous or intermittent days, in series of 10 days interspersed with periods of 10 days without medication, with a lower incidence of adverse effects and lower treatment dropout rates. The evolution of the lesions is usually similar to that observed with continuous treatment. In all cases patients should be monitored with clinical examination, electrocardiogram (EKG), blood count, liver, renal and pancreatic function tests. Some side effects can be observed, although they not necessarily lead to discontinuation of treatment. EKG most frequent abnormalities are heart rhythm and disturbances of ventricular repolarization: flattening or inversion of T wave and adjusted QT space widening.
2. Background: Ideally, the most appropriate antimoniate therapeutic regimens should be established for each area, based on their efficacy and toxicity, without ignoring the difficulties of administration and cost. The treatment of CL must achieve healing of skin lesions and prevention of late mucosal involvement. The recognition, recommendation and acceptance of new regimens should be preceded by demonstration of their superiority to currently recommended treatments. We aim to compare the effectiveness and safety among treatment schemes with meglumine antimoniate currently recommended in Brazil for the treatment of CL and the alternative scheme with low dose of antimony.
3. Objectives. 3.1. General Objective. To compare the effectiveness and safety of 20 days of 20 mg/kg/day meglumine antimoniate with 30 days of 5 mg/kg/day meglumine antimoniate in the treatment of patients with CL.

3.2. Specific Objectives. 3.2.1. To evaluate non-inferiority of low dose group as compared to the high dose antimonial therapy for CL.

3.2.2. To compare the effectiveness immediately and up to two years after treatment, of the different groups of antimonial therapy for CL.

3.2.3. To compare the frequency and severity of clinical, laboratory and EKG adverse events between different antimonial treatment groups.

3.2.4. To compare the frequency and severity of adverse events between elderly and young people among the groups.

3.2.5. To compare the frequencies of epithelialization achieved on days 20, 30 and 50 of treatment in each patient.

3.2.6. To compare the time in days up to the epithelialization of the lesions according to location above and below the knees, controlling for concomitant vascular insufficiency.

4. Subjects and methods.

4.1. Study design: Controlled clinical trial with standard treatment, randomized, single-blind, phase III.

4.2. Description of interventions: Meglumine antimoniate (Aventis, São Paulo, Brazil) is stored and ministered under actual conditions employed by the health services in Brazil. Each patient will be included in one of two treatment groups with meglumine antimoniate IM: a) 20 days of 20 mg/kg/day meglumine antimoniate, b) 30 days of 5 mg/kg/day meglumine antimoniate. There will be no cross-over between the groups for the purpose of this study. The data from those patients who require permanent discontinuation of a scheme will be assessed in the group that were randomized, ie, by modified intention to treat. Analysis will be performed by modified intention to treat and per protocol.

4.3. Sampling plan. 4.3.1 Sample size. The comparison of the effectiveness between the four schemes should reveal similar results for the following outcomes: a) frequency of good initial response; b) time (days) until the epithelialization of all lesions; c) time (days) to achieve the complete healing of all lesions; d) frequency of late response (two years of follow-up according to schedule); e) frequency of reactivation after treatment (up to 2 years of follow-up). With a significance level of 5% and 80% power to calculate the sample sizes to compare the groups; initially, a 60-total of patients will be required for non-inferiority analysis with a margin of 15%. For equivalence analysis, a 264-total of patients will be required.

4.4 Allocation strategy (randomization). Individuals eligible (see eligibility criteria) and who agree to participate (by signing an informed consent) will be randomly assigned to one of two treatment groups, according to order of arrival until the completion of the total groups.

4.5. Eligibility Criteria (see item: Eligibility Criteria). 4.6. Outcomes. 4.6.1 Effectiveness outcomes: Definition. a) Initial therapeutic response - presence or no of complete epithelialization of all lesions until day 110. b) Late therapeutic response - the presence or no of the following elements in the progression to healing: - disappearance of crusts until day 140; -disappearance of desquamation until day 230; - disappearance of infiltration until day 320; -disappearance of erythema until day 410; - no appearance of mucosal damage until day 770; - recurrence of any stage prior to that achieved and maintained in two observations with an interval of at least two weeks. 4.6.2 Safety outcomes (adverse events): definition, intensity and relationship to study drug. An adverse event (AE) is any effect, adverse or unexpected, evidenced by the investigator or reported by patients, beginning during the drug use or until 30 days after stopping it. The investigation of AE shall be made for both spontaneous recall and question by the physician according to a standardized form on days 10, 20, 30, 50, 60 and 80. The classification of the severity of adverse events (clinical, laboratory and electrocardiographic) will take place according to "AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992". The causal relationship to study drug (= AE) will

be evaluated by the investigator and classified as follows: a) Definite (Highly Likely); b) Probable; c) Possible; d) Remote (Probably not); e) Definitely not.

4.7. Management of adverse effects. The AE will be noted in the appropriate form and shall contain: a description of the adverse effect, its intensity, relation with the investigated drug, start date, completion date, duration and conduct taken.

4.8. Masking. We chose to perform the measurements of outcomes of interest (effectiveness) and adverse events (clinical) by a physician who is not aware of what is the regimen used by the patient. It is intended to minimize measurement biases of the different outcomes according to treatment regimen to which each patient belongs. The results of laboratory tests are provided by the clinical pathology laboratory without information about the treatment group. The manager of database preserves the secrecy of this information by coding the groups for analysis for the epidemiologist(s).

4.9. Criteria for definitive discontinuation of study treatment: a) Interrupt driven by clinical, laboratory or EKG AE Grade 4; b) Interruption exceeding 10 days attributed to clinical, laboratory or EKG adverse event Grade <3; c) Spontaneous cessation of the use of prescribed medication beyond five consecutive doses, due to fault of the administration (noncompliance).

4.10. Criteria for study withdrawal: a) definitive interruption of treatment; b) Pregnancy; c) introduction of immunosuppressive drugs or potentially toxic; d) intercurrent disease, unrelated to study drug, but with demonstrations equivalent or superior to clinical grade 3 AE; e) poor initial or late therapeutic response; f) patient withdrawal to continue the study.

4.11. Procedures for confidentiality break. The randomization codes used for allocation of numbering and allocation of patients may be revealed in cases of necessity of the study.

4.12. Monitoring the study. The parameters (outcomes) of effectiveness and safety will be monitored according to the timetable for implementation. The principal investigator and coordinators will supervise the field work, controlling for quality deviation and this Protocol. Important items to be monitored: adherence to the Protocol (follow-up losses will be minimized through active search), appropriate records of outcomes and adverse events; adequacy of stored products; quality of procedures for laboratory tests; minimization of missing data; periodic transmission of data for data entry. Written reports of field will be retained for consideration by the committees. Report of serious adverse events to the CEP/IPEC and decision to interrupt the test. External Committee: a committee of outside monitoring of the trial shall be constituted, consisting of three members, experts in the treatment of CL and execution of clinical trials. The committee will carry out audits of documentation and activities relevant to the clinical trial, controlling for possible protocol breaks.

4.13 Control of storage of medications. The ampoules required for complete treatment of the whole sample will be stored in the Pharmacy of IPEC. A trained team professional will include the patients, in day 1 consultation, following the randomization list.

4.14. Data Analysis Plan. Data analysis will be carried out following the principle of intention to treat. The data from those patients who require permanent discontinuation of a scheme will be analyzed according to the group for what they had been allocated initially, not being re-assigned to another group to resumption of treatment (no cross-over between the groups for the purpose of this study). We will describe the simple frequencies of categorical variables and measures of central tendency and dispersion of continuous quantitative variables for each antimony scheme. The proportion of dichotomous outcome of presence or absence of scarring in each group will be compared to the standard (chi-square) and through analysis of survival the time in days until reaching healing (log-rank statistic). The healing frequencies are compared by ratio test type chi-square, the

median time to healing through comparison test of means (Student's t type) three or more (ANOVA) and survival analysis for outcomes that involve time in days, if necessary will be used nonparametric tests. To evaluate the efficacy and safety are also estimated the relative risk (RR) and the absolute risk reduction (ARR) and relative risk reduction (RRR). For paired comparison of proportions of healing on days 20, 30 and 50 will be employed the Mann-Whitney test 5. Ethical considerations. 6.1 Risks and benefits. The main potential benefit of this test is the possibility of subsidizing the use of lower doses of antimony, potentially less toxic and less costly. The risks consist of general adverse events, which will be thoroughly scrutinized and treated according to the schedule attached. This project was submitted to the Research Ethics Committee (CEP/IPEC) and CONEP. All patients sign an informed consent. This project follows the recommendations contained in the resolution 196/96 of the National Health Council.

5.2. Informed consent. In plain language and explaining the objectives, risks, benefits and identifying those responsible for research.

6. Expected Results. We hope that low dose is non inferior to the high dose antimonial treatment and that the different schemes are equivalent in effectiveness, and with diverse toxicities.

7. Financial support. This project is supported in part with funds approved by MCT/CNPq / MS-SCTIE-DECIT 25/2006.

► Eligibility

Ages Eligible for Study: 13 Years and older

Genders Eligible for Study: Both

Eligibility Criteria.

Inclusion criteria:

1. Cutaneous leishmaniasis with parasitological diagnosis by one or more of the following methods: direct examination (scraping or imprint), histopathology, culture, immunohistochemistry, or PCR.
2. History of exposure in an endemic area of Rio de Janeiro
3. Absence of prior treatment with meglumine antimoniate

Exclusion criteria:

1. women who do not use contraceptives or do it inadequately
2. pregnant
3. under 13
4. prior treatment with meglumine antimoniate
5. use of immunosuppressive therapy (steroids, cancer chemotherapy) or medicines for tuberculosis or leprosy.
6. presence of changes in baseline clinical adverse effect level equivalent to > G3
7. presence of changes in baseline laboratory adverse effect level equivalent to > G2
8. presence of baseline electrocardiographic changes equivalent to an adverse effect level > G4 and / or baseline QTc > 0.46 ms (equivalent to AS level G1).

► Contacts and Locations

Contacts

Armando O Schubach, MD., (55)(21)38659673 armando.schubach@ipec.fiocruz.br
 PhD
 Maria Inês F Pimentel, MD., (55)(21)38659541 vigileish@ipec.fiocruz.br
 PhD

Locations

Brazil

Oswaldo Cruz Foundation - IPEC/FIOCRUZ Recruiting
 Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

Investigators

Study Director: Armando O. Schubach, MD, PhD IPEC/FIOCRUZ

► More Information

Oswaldo Cruz Foundation is responsible for a range of activities which include research development; production of vaccines, drugs, reagents, etc; quality control of products and services; education and the implementation of social programs.

<http://www.fiocruz.br>

Evandro Chagas Clinical Research Institute (IPEC), FIOCRUZ

<http://www.ipec.fiocruz.br>

Publications:

Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, Noriega I, Ugarte H, Dedet JP. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992 Jan-Feb;86(1):31-3.

de Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002 Sep-Oct;35(5):477-81.

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

Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R. [Comparative assessment of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis] *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 Nov-Dec;33(6):535-43. Portuguese.

Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, Fox KA. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. *QJM.* 1994 Aug;87(8):465-72.

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

Marzochi MC, Marzochi KB. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publica.* 1994;10 Suppl 2:359-75. Epub 2004 Mar 19.

McBride MO, Linney M, Davidson RN, Weber JN. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin Infect Dis*. 1995 Sep;21(3):710. No abstract available.

Oliveira Neto MP, Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and low doses of antimony (Sbv) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996 Mar-Apr;91(2):207-9.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil--an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *Int J Dermatol*. 1997 Jun;36(6):463-8.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg*. 1997 Dec;57(6):651-5.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. *Pathol Biol (Paris)*. 1997 Jun;45(6):496-9.

Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res*. 1999 Mar;32(3):297-301.

Rodrigues ML, Costa RS, Souza CS, Foss NT, Roselino AM. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999 Jan-Feb;41(1):33-7.

Sampaio RN, de Paula CD, Sampaio JH, Furtado Rde S, Leal PP, Rosa TT, Rodrigues ME, Veiga JP. [The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40 mg Sb V/kg/day, 12/12 hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis] *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997 Nov-Dec;30(6):457-63. Portuguese.

Schubach Ade O, Marzochi KB, Moreira JS, Schubach TM, Araújo ML, Vale AC, Passos SR, Marzochi MC. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005 May-Jun;38(3):213-7. Epub 2005 May 4.

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

Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet*. 1983 Sep 3;2(8349):569. No abstract available.

Responsible Party: ASchubach, Senior Researcher, Oswaldo Cruz Foundation
 Study ID Numbers: low dosage CL
 Health Authority: Brazil: Ministry of Health
 Brazil: Ethics Committee

ANEXO 3 - GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA

Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma passageiro leve; limitação de atividade; necessitar cuidado médico ou tto.	Moderado: limitação de atividade moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de de importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; hospitalização	Risco de vida potencial: limitação de extrema atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provavel/ hospitalização
ALERGIA	prurido exantema	sem urticária /angioedema localizado	urticária /angioedema generalizado	anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	sensibilidade ou eritema	enduração <10cm ou inflamação	enduração >10 cm ou flebite ou ulceração	necrose
FARMACODERMIA	eritema, prurido	exantema máculo-papular difuso ou seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento

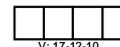
ANEXO 4 - PARÂMETROS DE TOXICIDADE LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICA (Adult AIDS Clinical Trials Group August, 1992).

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 – < LLN	2.0 – 2.9 g/dL	< 2.0 g/dL	
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
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<0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, sintomáticas podendo necessitar cuidado médico ou tto ou 0,46s≤QTc<0,50s	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização ou QTc≥0,50s

ANEXO 5 - AVALIAÇÃO NA 1ª CONSULTA



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



PRIMEIRA CONSULTA	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

IDENTIFICAÇÃO - ID

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

ID3- Sexo: Masculino Feminino ID4- Naturalidade:

ID5- Sabe ler/escrever: Sim Não

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

HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA - HE

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

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

HE2- Região provável da infecção:

- Sul Sudeste Centro-oeste Nordeste Norte IGN

HE3- Estado provável da infecção: IGN

HE4- Município/Estado RJ:

- IGN Outro estado → HE4.1- Especifique:

HE5- Bairro/município do RJ:

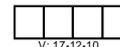
- IGN Guaratiba
 Bangu Santíssimo
 Campo grande Senador Camará
 Jacarepaguá Senador Vasconcelos
 Taquara Vargem Grande
 Curicica Outro município → HE5.1- Qual:
 Realengo

36110





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

HISTÓRIA CLÍNICA - HC

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

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

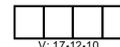
- HPP1- Alergia?
- Sim Não → HPP1.1- Especifique:
- HPP2- Câncer?
- Sim Não → HPP2.1- Especifique:
- HPP3- Cardiopatia grave?
- Sim Não → HPP3.1- Especifique:
- HPP4- Hipertensão arterial sistêmica? Sim Não
- HPP5- Diabetes mellitus?
- Sim Não → HPP5.1- Especifique:
- HPP6- Hepatopatia grave?
- Sim Não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

36110





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

HPP10- Doença reumática ativa?

Sim Não → HPP10.1- Especifique:

HPP11- Cirurgia?

Sim Não → HPP11.1- Especifique:

HPP12- Tuberculose? Sim Não

HPP13- Em atividade? Sim Não NA

HPP14- HIV/AIDS? Sim Não IGN

HPP15- Doenças neurológica?

Sim Não → HPP15.1- Especifique:

HPP16- Transtorno psiquiátrico?

Sim Não → HPP16.1- Especifique:

HPP17- Internação psiquiátrica?

Sim Não → HPP17.1- Especifique:

HPP18- Farmacodermia?

Sim Não → HPP18.1- Especifique:

HISTÓRIA SOCIAL - HS

HS1- Tabagismo? Sim, atual Sim, anterior Não

HS1.1- Cigarros/dia? NA IGN

HS1.2- Tempo de uso em meses?

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

Código 999 p/ IGN

HS2.1- Dose semanal? NA IGN

HS2.2- Tempo de uso em meses?

AVALIAÇÃO CLÍNICA

ANAMNESE HDA

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

AH2- Cefaléia? Sim Não

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

AH2.2- Duração (dias):

AH3- Febre? Sim Não

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

AH3.2- Duração (dias):

AH4- Calafrios? Sim Não

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

AH4.2- Duração (dias):

AH5- Tosse? Sim Não

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

AH5.2- Duração (dias):

AH6- Dispnéia? Sim Não

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

AH6.2- Duração (dias):

AH7- Dor torácica? Sim Não

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

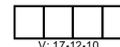
AH7.2- Duração (dias):

36110





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

AH8- Emagrecimento não intencional? Sim Não

AH8.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH8.2- Duração (dias):

AH8.3- > 10% do peso habitual em 6 meses: Sim Não

AH9- Astenia? Sim Não

AH9.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH9.2- Duração (dias):

AH10- Anorexia? Sim Não

AH10.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH10.2- Duração (dias):

AH11- Náusea? Sim Não

AH11.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH11.2- Duração (dias):

AH12- Vômitos? Sim Não

AH12.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH12.2- Duração (dias):

AH13- Dor abdominal? Sim Não

AH13.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH13.2- Duração (dias):

AH14- Constipação? Sim Não

AH14.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH14.2- Duração (dias):

AH15- Diarréia? Sim Não

AH15.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH15.2- Duração (dias):

AH16- Artralgia? Sim Não

AH16.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH16.2- Duração (dias):

AH17- Mialgia? Sim Não

AH17.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH17.2- Duração (dias):

AH18- Manifestações linfáticas? Sim Não

AH18.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH18.2- Duração (dias):

SINAIS VITAIS - SV

SV1- Peso (em kg)? ,

SV2- Frequência respiratória (irm)?

SV3- Frequência cardíaca (bpm)?

SV4- Pressão arterial? / mmHg

SV5- Altura (em cm)?

EXAME FÍSICO

SINAIS CLÍNICOS

SC1- Estado geral? Bom Alterado

SC1.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC2- Icterícia? Sim Não

SC2.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC3- Olhos? Sim Não

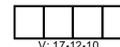
SC3.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

36110





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

SC23- Linfonodos submandibular? Sim Não

SC23.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC24- Linfonodos axilar? Sim Não

SC24.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC25- Linfonodos supraclavicular? Sim Não

SC25.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC26- Linfonodos inguinal/femural? Sim Não

SC26.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC27- Generalizado? Sim Não

SC27.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

Se alteração clínica, grau equivalente a evento adverso: G1 G2 G3 G4 (colocar maior grau observado)

ELETROCARDIOGRAMA - ECG

ECG1- Eletrocardiograma? Normal NR

ECG1.1- QTC: , medida

ECG1.2- Ritmo Cardíaco: Regular Irregular

ECG1.4- - Descreva outras anormalidades:

Se alteração ECG, grau equivalente a evento adverso: G1 G2 G3 G4 (colocar maior grau observado)

INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO

IM1- Intradermorreação de montenegro? Não reator Fraco reator Forte reator NR

IM1.1- Leitura 48h em mm:

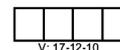
Completar inclusão com preenchimento da Ficha Laboratorial!



ANEXO 6 - ACOMPANHAMENTO CLÍNICO



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

AVALIAÇÃO CLÍNICA

ANAMNESE HDA

AH- Sinais e sintomas presentes? Sim Não

AH1. Se afirmativo, tipo de sinais e/ou sintomas:

AH1.1- Cefaléia? Sim Não

AH1.1a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.2- Febre? Sim Não

AH1.2a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.3- Calafrios? Sim Não

AH1.3a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.4- Tosse? Sim Não

AH1.4a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.5- Dispnéia? Sim Não

AH1.5a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.6- Dor torácica? Sim Não

AH1.6a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.7- Astenia? Sim Não

AH1.7a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.8- Anorexia? Sim Não

AH1.8a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.9- Náusea? Sim Não

AH1.9a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.10- Vômitos? Sim Não

AH1.10a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.11- Dor abdominal? Sim Não

AH1.11a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.12- Constipação? Sim Não

AH1.12a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.13- Diarréia? Sim Não

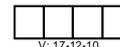
AH1.13a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

1551





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

AH1.14- Artralgia? Sim Não

AH1.14a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.15- Mialgia? Sim Não

AH1.15a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.16- Manifestações linfáticas? Sim Não

AH1.16a- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

AH1.17- Novos sinais e sintomas? Sim Não

AH1.17a- Descreva a anormalidade:

SINAIS VITAIS - SV

SV1- Peso (em kg)? ,

SV2- Frequência respiratória (irm)?

SV3- Frequência cardíaca (bpm)?

SV4- Pressão arterial? / mmHg

EXAME FÍSICO

SINAIS CLÍNICOS

SC1- Estado geral? Bom Alterado

SC1.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC2- Icterícia? Sim Não

SC2.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC3- Olhos? Sim Não

SC3.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC4- Aparelho respiratório? Sim Não

SC4.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC5- Coração? Sim Não

SC5.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC6- Sistema Arterial? Sim Não

SC6.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC7- Sistema Venoso? Sim Não

SC7.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC8- Insuf. Venosa? Sim Não

SC8.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC9- Abdômen? Sim Não

SC9.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC10- Hepatomegalia? Sim Não

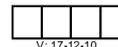
SC10.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

SC11- Esplenomegalia? Sim Não

SC11.1- Se afirmativo grau de alteração? G1 G2 G3 G4

1551





LESÃO NÚMERO 3: Sim Não

L3- Localização anatômica (LA)?

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Face | <input type="checkbox"/> Braço | <input type="checkbox"/> Genitália |
| <input type="checkbox"/> Pescoço | <input type="checkbox"/> Antebraço | <input type="checkbox"/> Nariz |
| <input type="checkbox"/> Tórax anterior | <input type="checkbox"/> Mão | <input type="checkbox"/> Pavilhão auricular |
| <input type="checkbox"/> Dorso | <input type="checkbox"/> Coxa | <input type="checkbox"/> Glabella |
| <input type="checkbox"/> Lombar | <input type="checkbox"/> Perna | <input type="checkbox"/> Lábios |
| <input type="checkbox"/> Abdome | <input type="checkbox"/> Pé | <input type="checkbox"/> Pododáctilo |
| <input type="checkbox"/> Glúteos | <input type="checkbox"/> Couro cabeludo | <input type="checkbox"/> Quirodáctilo |

L3.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L3.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L3.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L3.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L3.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L3.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L3.7- Característica da lesão (CL)?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ulcerada | <input type="checkbox"/> Eritemato-escamosa |
| <input type="checkbox"/> Infiltrativa ou placa | <input type="checkbox"/> Goma |
| <input type="checkbox"/> Ulcero-vegetante | <input type="checkbox"/> Pustulosa |
| <input type="checkbox"/> Pápulo-tuberosa | <input type="checkbox"/> Placa infiltrada e ulcerada |
| <input type="checkbox"/> Nodular | <input type="checkbox"/> Cicatriz |
| <input type="checkbox"/> Verrucosa | |
| <input type="checkbox"/> Outras | <input type="text"/> |

L3.8- Acometimento linfático?

- Adenomegalia satélite Linfangite Linfangite + gomas centrípetas Adenomegalia outra localização Não

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L3.9- Fase da lesão:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> G0- Cicatrização | <input type="checkbox"/> GIII- Descamação |
| <input type="checkbox"/> GI- Eritema | <input type="checkbox"/> GIV- Crosta |
| <input type="checkbox"/> GII- Infiltração | <input type="checkbox"/> GV- Úlcera |

L3.10- Intensidade:

- Leve
 Moderada
 Intensa

LESÃO NÚMERO 4: Sim Não

L4- Localização anatômica (LA)?

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Face | <input type="checkbox"/> Braço | <input type="checkbox"/> Genitália |
| <input type="checkbox"/> Pescoço | <input type="checkbox"/> Antebraço | <input type="checkbox"/> Nariz |
| <input type="checkbox"/> Tórax anterior | <input type="checkbox"/> Mão | <input type="checkbox"/> Pavilhão auricular |
| <input type="checkbox"/> Dorso | <input type="checkbox"/> Coxa | <input type="checkbox"/> Glabella |
| <input type="checkbox"/> Lombar | <input type="checkbox"/> Perna | <input type="checkbox"/> Lábios |
| <input type="checkbox"/> Abdome | <input type="checkbox"/> Pé | <input type="checkbox"/> Pododáctilo |
| <input type="checkbox"/> Glúteos | <input type="checkbox"/> Couro cabeludo | <input type="checkbox"/> Quirodáctilo |

L4.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L4.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L4.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L4.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L4.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

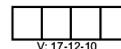
L4.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:



ANEXO 8 - ACOMPANHAMENTO DERMATOLÓGICO



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

ACOMPANHAMENTO DERMATOLÓGICO	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

AD1- Novas lesões cutâneas? Sim Não

AD2- Número de novas lesões?

AD3- Queixas das lesões anteriores? Dor Ardência Prurido Não

CARACTERÍSTICAS E EVOLUÇÃO DAS 5 LESÕES

LESÃO NÚMERO 1: Sim Não

L1- Localização anatômica (LA)?

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Face | <input type="checkbox"/> Braço | <input type="checkbox"/> Genitália |
| <input type="checkbox"/> Pescoço | <input type="checkbox"/> Antebraço | <input type="checkbox"/> Nariz |
| <input type="checkbox"/> Tórax anterior | <input type="checkbox"/> Mão | <input type="checkbox"/> Pavilhão auricular |
| <input type="checkbox"/> Dorso | <input type="checkbox"/> Coxa | <input type="checkbox"/> Glabela |
| <input type="checkbox"/> Lombar | <input type="checkbox"/> Perna | <input type="checkbox"/> Lábios |
| <input type="checkbox"/> Abdome | <input type="checkbox"/> Pé | <input type="checkbox"/> Pododáctilo |
| <input type="checkbox"/> Glúteos | <input type="checkbox"/> Couro cabeludo | <input type="checkbox"/> Quirodáctilo |

L1.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L1.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L1.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L1.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L1.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L1.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L1.7- Característica da lesão (CL)?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ulcerada | <input type="checkbox"/> Eritemato-escamosa |
| <input type="checkbox"/> Infiltrativa ou placa | <input type="checkbox"/> Goma |
| <input type="checkbox"/> Ulcero-vegetante | <input type="checkbox"/> Pustulosa |
| <input type="checkbox"/> Pápulo-tuberosa | <input type="checkbox"/> Placa infiltrada e ulcerada |
| <input type="checkbox"/> Nodular | <input type="checkbox"/> Cicatriz |
| <input type="checkbox"/> Verrucosa | |

Outras

L1.8- Acometimentolinfático?

- Adenomegalia satélite Linfangite Linfangite + gomas centrípetas Adenomegalia outra localização Não

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L1.9- Fase da lesão:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> G0- Cicatrização | <input type="checkbox"/> GIII- Descamação |
| <input type="checkbox"/> GI- Eritema | <input type="checkbox"/> GIV- Crosta |
| <input type="checkbox"/> GII- Infiltração | <input type="checkbox"/> GV- Úlcera |

L1.10- Intensidade:

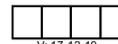
- Leve
 Moderada
 Intensa

8953





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

LESÃO NÚMERO 5: Sim Não

L5- Localização anatômica (LA)?

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Face | <input type="checkbox"/> Braço | <input type="checkbox"/> Genitália |
| <input type="checkbox"/> Pescoço | <input type="checkbox"/> Antebraço | <input type="checkbox"/> Nariz |
| <input type="checkbox"/> Tórax anterior | <input type="checkbox"/> Mão | <input type="checkbox"/> Pavilhão auricular |
| <input type="checkbox"/> Dorso | <input type="checkbox"/> Coxa | <input type="checkbox"/> Glabella |
| <input type="checkbox"/> Lombar | <input type="checkbox"/> Perna | <input type="checkbox"/> Lábios |
| <input type="checkbox"/> Abdome | <input type="checkbox"/> Pé | <input type="checkbox"/> Pododáctilo |
| <input type="checkbox"/> Glúteos | <input type="checkbox"/> Couro cabeludo | <input type="checkbox"/> Quirodáctilo |

L5.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L5.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L5.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L5.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L5.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L5.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L5.7- Característica da lesão (CL)?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ulcerada | <input type="checkbox"/> Eritêmató-escamosa |
| <input type="checkbox"/> Infiltrativa ou placa | <input type="checkbox"/> Goma |
| <input type="checkbox"/> Ulcero-vegetante | <input type="checkbox"/> Pustulosa |
| <input type="checkbox"/> Pápulo-tuberosa | <input type="checkbox"/> Placa infiltrada e ulcerada |
| <input type="checkbox"/> Nodular | <input type="checkbox"/> Cicatriz |
| <input type="checkbox"/> Verrucosa | |

Outras _____

L5.8- Acometimento linfático?

- Adenomegalia satélite Linfangite Linfangite + gomas centrípetas Adenomegalia outra localização Não

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L5.9- Fase da lesão:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> G0- Cicatrização | <input type="checkbox"/> GIII- Descamação |
| <input type="checkbox"/> GI- Eritema | <input type="checkbox"/> GIV- Crosta |
| <input type="checkbox"/> GII- Infiltração | <input type="checkbox"/> GV- Úlcera |

L5.10- Intensidade:

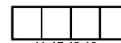
- Leve
 Moderada
 Intensa



ANEXO 9 - EVENTOS ADVERSOS



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

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

Sim Não

Obs:

Intensidade: G1 = Leve G2 = Moderada G3 = Grave G4 = Risco de vida
(preencher "NÃO" apenas se, após 30 dias do término do tratamento, não houver efeitos adversos)

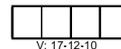
1. Evento: <input type="text"/>	Consulta dia: <input type="text"/>	Data de Início: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Data de Término: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Intensidade: <input type="checkbox"/> G1 <input type="checkbox"/> G2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

1212





FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V: 17-12-10

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

1212



ANEXO 10 - AVALIAÇÃO LABORATORIAL



AVALIAÇÃO LABORATORIAL Data: / / Coleta dia: Pront.:

Responsável: N° e código do ensaio: -

RESULTADOS DA AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Albumina (g/dl): result .

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

TGO (U/l): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

TGP (U/l): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

FA (U/l): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

γ gt (U/l): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Amilase: result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Lipase: result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Glicose (mg/dl): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Uréia (mg/dl): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Creatinina (mg/dl): result .

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Potássio (mEq/L): result .

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Plaquetas ($\text{mm}^3 \times 10^3$): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Neutrófilos ($\text{mm}^3 \times 10^3$): result

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Hemoglobina (g/dl): result .

Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

Alteração laboratorial equivalente a efeito adverso (inclusão) / Efeito adverso (acompanhamento).

Colocar maior grau alcançado: Normal/Não G1 G2 G3 G4 Não realizado

61599



ANEXOS 11 E 12 - TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento livre e esclarecido

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

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

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

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

Ensaio clínico fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

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

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) recomenda tratar os pacientes com LTA com antimoniato de meglumina em altas doses (20mg por kilograma de peso por dia) durante 20 a 30 dias, respeitando o limite máximo de 3 ampolas diárias.. Entretanto, alterações nos rins, coração, fígado, pâncreas e no sangue são freqüentes. Além de dores nas juntas e desconforto no local de aplicação das injeções por via intramuscular.

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish) do IPEC, Fiocruz, uma dose baixa de antimoniato de meglumina (5 mg por kilograma de peso por dia) tem se

revelado eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA. Os pacientes com a forma cutânea são tratados por 30 dias. Os pacientes com forma mucosa são tratados continuamente, por um mínimo de 30 dias, preferencialmente sem interrupção, até a cicatrização das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento. Pacientes idosos ou com outras doenças associadas são tratados com doses baixas em séries de 10 dias com intervalos de 10 dias sem medicação. Pacientes que apresentem contra-indicação para receber o tratamento por via intramuscular ou que apresentem sinais de intoxicação durante o tratamento, poderão ser tratados com uma ou duas aplicações de antimoniato de meglumina diretamente na lesão de pele.

Nossa experiência acumulada sugere que os esquemas de tratamento alternativos apresentam os mesmos bons resultados que o esquema padrão recomendado pelo MS, porém, com menos efeitos adversos. Entretanto, somente após a conclusão deste estudo, poderemos sugerir ao MS que altere as recomendações para o tratamento da LTA.

Agora que o seu diagnóstico de LTA foi confirmado, você está sendo convidado a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Avaliar a resposta ao tratamento da LTA com o uso de diferentes doses ou formas de aplicação de antimoniais
- ✓ Descrever o comportamento dos antimoniais no corpo humano de acordo com os diferentes esquemas de tratamento
- ✓ Comparar a resposta imunológica de pacientes tratados com os diferentes esquemas
- ✓ Caracterizar os isolados de *Leishmania* e verificar a sensibilidade ao antimonial

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 que a indicação do seu tratamento para forma cutânea de LTA, com antimoniato de meglumina por via intramuscular, seja feita por sorteio para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 20 dias contínuos; 2) dose alta em 2 séries de 10 dias; 3) dose baixa por 30 dias contínuos; 4) dose baixa em 3 séries de 10 dias. Caso haja alguma contra-indicação para você receber

qualquer desses esquemas ou intolerância com necessidade de interromper um esquema iniciado, o tratamento será realizado com uma ou duas aplicações da medicação, com um intervalo de duas semanas, diretamente na lesão de pele. Em caso de forma mucosa você poderá ser sorteado para um dos seguintes grupos: 1) dose alta por 30 dias; 2) dose baixa diariamente até a cura. Caso haja alguma intolerância com necessidade de interromper um dos esquemas iniciado, o tratamento será realizado com dose baixa em séries de 10 dias com intervalos de descanso, seguidamente até a cura. Os médicos que irão avaliar o seu tratamento não saberão qual o esquema utilizado e você não saberá se estará tratando com dose alta ou baixa, para não serem influenciados no julgamento.

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.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; e relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, mesmo fora do seu agendamento, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino ou Dra. Maria Inês Pimentel nos telefones acima. Caso você apresente qualquer problema 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.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais: O medicamento antimoniato de meglumina costuma causar efeitos indesejáveis, não deve 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").

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 não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se que este estudo contribua para que o acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

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

Termo de consentimento livre e esclarecido

INSTITUIÇÃO: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz

COORDENADOR DA PESQUISA: Armando de Oliveira Schubach

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

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

NOME DO PROJETO DE PESQUISA:

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

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

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

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

No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? Como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? Quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta?

Que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? Qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? Quais as melhores formas de tratamento? Que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

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

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

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

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

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizados neste estudo. Também será necessária a sua autorização: 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como

finalidade a melhor compreensão da doença, o desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa. Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

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

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para o Dr. Armando de Oliveira Schubach, Dra. Fátima Conceição-Silva ou Dra. Mariza Salgueiro nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Seus animais com suspeita de LTA poderão ser atendidos gratuitamente pela médica veterinária Dra. Tânia Maria Valente Pacheco no Serviço de Zoonoses do IPEC.

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

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

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho

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

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

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento antimoniato de meglumina por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do antimoniato de meglumina.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12

meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

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

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

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

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

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

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

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

Formas de ressarcimento:

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

Benefícios esperados:

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

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

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

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

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

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