



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

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

MARIA LETÍCIA FERNANDES OLIVEIRA NASCIMENTO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA
AO EMPREGO DA ANFOTERICINA B NO
TRATAMENTO DAS MODALIDADES CUTÂNEA E
MUCOSA DE LEISHMANIOSE EM PACIENTES
ATENDIDOS NUM CENTRO DE REFERÊNCIA NO
RIO DE JANEIRO ENTRE 1989 E 2012.**

Rio de Janeiro

2014

DISSERTAÇÃO DP/CDI-IPEC M.L.F.O.NASCIMENTO 2014

**Avaliação da resposta terapêutica ao emprego da
anfotericina B no tratamento das modalidades
cutânea e mucosa de leishmaniose em pacientes
atendidos num centro de referência no Rio de
Janeiro entre 1989 e 2012.**

MARIA LETÍCIA FERNANDES OLIVEIRA NASCIMENTO

Dissertação apresentada
ao Curso de Pós
Graduação em Pesquisa
Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de
Pesquisa Clínica Evandro
Chagas para obtenção do
título de Mestre em
Pesquisa Clínica em
doenças infecciosas.
Orientadores: Dra. Maria
Inês Fernandes Pimentel
Dr. Sandro Javier Bedoya
Pacheco

Rio de Janeiro

2014

MARIA LETÍCIA FERNANDES OLIVEIRA NASCIMENTO

**Avaliação da resposta terapêutica ao emprego da
anfotericina B no tratamento das modalidades
cutânea e mucosa de leishmaniose em pacientes
atendidos num centro de referência no Rio de
Janeiro entre 1989 e 2012.**

Dissertação apresentada
ao Curso de Pós
Graduação em Pesquisa
Clínica em Doenças
Infecciosas do Instituto de
Pesquisa Clínica Evandro
Chagas para obtenção do
título de Mestre em
Pesquisa Clínica em
doenças infecciosas.

Orientadores: Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel
Dr. Sandro Javier Bedoya Pacheco

Aprovada em: / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mauro Célio de Almeida Marzochi
Doutor em Saúde Pública
Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz

Prof^a. Dr^a. Maria Helena Araújo Melo
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO)

Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lira
Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz

DEDICATÓRIA

A Deus, pela fortaleza, sabedoria, ciência, entendimento e, sobretudo, pelo dom da vida.

Aos meus pais, por me ensinarem a amar a vida, a apreciar bons livros e a ter no equilíbrio a mais perfeita lei da natureza.

AGRADECIMENTOS

A distância medida entre o ser real e o ser desejado, resultado deste trabalho, fica por conta de minha autoria, que apesar dos esforços ilimitados, não o concluí com a perfeição almejada, pois humana que sou. Porém, todos os méritos devem ser divididos com aqueles que participaram e deram o melhor de si para sua realização.

Gratidão...

Aos mestres e em especial à minha orientadora Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, que destituída de qualquer afetação acadêmica, no seu vasto saber, se dispôs a dividi-lo comigo. Ao me transmitir calma e serenidade, muito me cativou com a sua paciência, compreensão e sabedoria. Foi ela que me fez ver que um passo a cada dia, na direção desejada, já é chegar e que a maturidade do trabalho é que lhe concederá perenidade. À ela, a minha admiração, amizade e eterna gratidão. Ao meu co-orientador Dr. Sandro Javier Bedoya Pacheco, que com muita experiência e otimismo, me ensinou a desvendar mistérios do mundo estatístico e epidemiológico, valorizando este trabalho e me fazendo sentir mais segura nesse universo. Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach, grande incentivador deste estudo e da produção científica do Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC/Fiocruz, pelos ensinamentos e experiência, ajudando a tornar realidade esta produção científica. Ao grande mestre e amigo, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, que acima de mestre é um exemplo na minha vida. Devo a ele, ter me encorajado a entrar no mundo científico da Fiocruz, sempre pronto a me ensinar lições acadêmicas,

mescladas com lições de vida. Fez de mim uma profissional mais completa, aliando razão e emoção.

À coordenação do Curso de Pós- Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fiocruz.

Ao Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC/Fiocruz, pela acolhida e apoio à realização deste trabalho.

À colega Liliane de Fátima Antônio, pela solicitude e amizade.

Aos pacientes atendidos no Lab VigiLeish, que tornaram possível a realização deste trabalho, contribuindo com uma parcela importante para a ampliação do conhecimento científico.

Aos professores das diversas disciplinas das quais fui discípula e admiradora ao longo desses dois últimos anos, no Centro de Estudos do IPEC/Fiocruz.

Aos meus pais, que com sábios conselhos e exemplos de vida, sempre estiveram presentes no meu percurso de buscas, conservando ainda hoje, o mesmo carinho do dia em que me vestiram o meu primeiro uniforme. A eles, o meu reconhecimento e a minha eterna gratidão. À minha irmã e à minha afilhada, Ana Clara, sempre trazendo momentos de alegria na minha vida. Ao meu namorado, pela ajuda e incentivo.

Quero deixar público, também, o meu ato de fé em Deus, com agradecimento pela felicidade de poder aliar a minha escolha profissional aos meus ideais de vida e por transformar mais um sonho em realidade.

E a todos aqueles que, mesmo não tendo sido citados, com certeza nunca serão esquecidos.

EPÍGRAFE

"Tudo vale a pena, se a alma não é pequena."

(Fernando Pessoa)

Nascimento, M L F O. **Avaliação da resposta terapêutica ao emprego da anfotericina B no tratamento das modalidades cutânea e mucosa de leishmaniose em pacientes atendidos num Centro de referência no Rio de Janeiro entre 1989 e 2012.** Rio de Janeiro, 2014. 111 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

A anfotericina B é medicamento de escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) para gestantes, quando não se obtém resposta com o antimonial ou na impossibilidade de seu uso. Duas formulações de anfotericina B são mais utilizadas: desoxicolato e lipossomal. Há poucos trabalhos relacionados ao emprego da anfotericina B na LTA. Objetivou-se descrever as indicações, eventos adversos e evolução clínica durante e após o uso das diferentes formulações de anfotericina B no tratamento de pacientes com LTA no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012. Trata-se de uma coorte não histórica com análises retrospectivas de 46 pacientes. Foram avaliados pacientes com leishmaniose cutânea (LC) e com leishmaniose mucosa (LM). Foram considerados os desfechos de cura imediata e tardia, insucesso terapêutico e doses utilizadas. Observou-se que 15,4% dos pacientes com LM utilizaram anfotericina B, em comparação com apenas 2,9% dos pacientes com LC ($p < 0,0001$). A indicação mais frequente da anfotericina B desoxicolato foi insucesso com o tratamento prévio com antimoniato de meglumina, enquanto a indicação da anfotericina B lipossomal se deveu principalmente a nefrotoxicidade relacionada à anfotericina B desoxicolato. Efeitos adversos clínicos e/ou laboratoriais foram freqüentes, entretanto o número de pacientes com efeitos adversos clínicos pela anfotericina B desoxicolato foi significativamente maior em relação aos que utilizaram anfotericina B lipossomal ($p = 0,0003$). Os tempos médios e medianos de cura imediata foram semelhantes para ambas as formulações de anfotericina nos casos de LC. Para o desfecho de cura tardia (LC e LM) com as duas formulações, os tempos médios também foram semelhantes. A mediana das doses cumulativas de anfotericina B desoxicolato esteve de acordo com as doses recomendadas pelo Ministério da Saúde (MS) para LC e para LM. Para a anfotericina B lipossomal, entretanto, a mediana das doses cumulativas foi abaixo da recomendação do MS no caso da LM, e de acordo com a recomendação do MS para a LC. Esse estudo levou a uma melhor compreensão da resposta terapêutica da anfotericina B para tratamento da LTA e poderá servir como subsídio para melhorar os protocolos relacionados ao emprego deste fármaco no Brasil.

Palavras Chave: 1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Leishmaniose cutânea. 3. Leishmaniose mucosa. 4. Anfotericina B desoxicolato. 5. Anfotericina B lipossomal. 6. Terapia.

Nascimento, M L F O. [Assessment of therapeutic response to the use of amphotericin B in the treatment of modalities cutaneous and mucosal leishmaniasis in patients attending a reference center in Rio de Janeiro between 1989 and 2012.] Rio de Janeiro, 2014. 111 p. Masters dissertation [Master's Degree on Clinical Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Amphotericin B is the drug of choice for the treatment of American tegumentary leishmaniasis (ATL) in the case of pregnant women and when there is therapeutic failure with the antimony or in the case of impossibility of its use. The most used formulations of amphotericin B are deoxycholate and liposomal. There are few studies in the literature related to the use of amphotericin B in ATL. This study aims to describe the indications, adverse events and clinical outcome during and after the use of different formulations of amphotericin B in the treatment of patients with ATL in the Laboratório de Vigilância em Leishmanioses, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil, between January 1989 and December 2012. This is a non-historical cohort with a retrospective analysis of 46 patients. It was analyzed patients with cutaneous leishmaniasis (CL) and mucosal leishmaniasis (ML). They were analyzed considering the outcomes of immediate cure or late cure, therapeutic failure and doses used. We observed that 15.4% of patients with ML used amphotericin B, compared with only 2.9% of patients with CL ($p < 0.0001$). The most frequent indication of amphotericin B deoxycholate referred to failure with prior treatment with meglumine antimoniate and regarding liposomal amphotericin B, was nephrotoxicity due to amphotericin B deoxycholate. The occurrence of clinical and/or laboratory adverse effects was common. There was a statistically significant difference ($p = 0.0003$) between the number of patients with clinical adverse effects due to amphotericin B deoxycholate, compared to those who used liposomal amphotericin B. In cases of CL, average and median times for immediate cure were similar for both formulations of amphotericin. Regarding the outcome of late cure (CL and ML), average times were also similar to patients who used or deoxycholate or liposomal amphotericin B. The median cumulative doses of amphotericin B deoxycholate were in accordance with the recommended doses by the Brazilian Ministry of Health to CL and ML. For liposomal amphotericin B, however, the median cumulative dose was below the recommendation of the Brazilian Ministry of Health in the case of ML, and according to the recommendation for CL. This study led to a better understanding of the therapeutic response of amphotericin B for the treatment of ATL patients and might serve to subsidize the improvement of the protocols related to the use of this drug in Brazil.

Keywords: 1.American tegumentary leishmaniasis. 2. Cutaneous leishmaniasis. 3. Mucosal leishmaniasis. 4.Deoxycholate amphotericin B 5. Liposomal amphotericin B 6. Therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1- Fluxograma do uso de anfotericina B para tratamento de LTA em pacientes incluídos no estudo. 38
- Figura 2- Formulações de anfotericina B utilizadas em pacientes tratados no LabVigiLeish 40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição dos fármacos usados para tratamento de LTA em pacientes atendidos no LabVigiLeish até dezembro de 2012, conforme as formas clínicas.	34
Tabela 2-	Medidas descritivas das variáveis: idade, IDRM e tempo de evolução da doença, considerando LC e LM.	35
Tabela 3-	Distribuição do uso das formulações de anfotericina, analisada por grupos de pacientes.	36
Tabela 4-	Distribuição de frequências das indicações do uso de anfotericina B desoxicolato.	40
Tabela 5-	Distribuição de frequências das indicações de uso de anfotericina B lipossomal.	42
Tabela 6-	Distribuição das formulações de anfotericina para tratamento de LTA, em relação aos efeitos adversos clínicos de baixa e moderada gravidade.	43
Tabela 7-	Distribuição do uso das formulações de anfotericina, conforme o grau de toxicidade clínica e laboratorial (Ausente, Grau 1, Grau 2, Grau 3, Grau 4).	44
Tabela 8-	Efeitos adversos clínicos e laboratoriais, conforme grupos especiais e outros pacientes,	45

	relacionados às formulações de anfotericina.	
Tabela 9-	Distribuição da frequência dos efeitos adversos, em relação às formulações de anfotericina B utilizadas.	47
Tabela 10-	Medidas descritivas da variável dose cumulativa quanto às formas clínicas nas duas formulações de anfotericina B utilizadas.	48
Tabela 11-	Dose cumulativa e dose cumulativa/kg para a formulação lipossomal, relacionadas ao tratamento de LC e LM.	48
Tabela 12-	Medidas descritivas das variáveis: cura imediata e cura tardia, nas formulações de anfotericina B.	49

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1-	Distribuição de pacientes, por gênero e formas clínicas, atendidos no LabVigileish até dezembro/2012.	32
Gráfico 2-	Distribuição de pacientes, por gênero e formas clínicas, que utilizaram anfotericina B para tratamento de LTA até dezembro/2012.	33
Gráfico 3-	Distribuição das formas clínicas de LTA em pacientes atendidos no LabVigileish e que utilizaram anfotericina B.	36
Gráfico 4-	Opção terapêutica de anfotericina B, por ordem de escolha.	37

LISTA DE SIGLAS

AM – antimoniato de meglumina

Anfo B – anfotericina B

Anti-TNF α – anti fator de necrose tumoral alfa

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CA - California

DAIDS – *Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome*

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DNA – ácido dextrorribonucleico

Elisa – ensaio imunoenzimático

Espaço QT – espaço entre as ondas Q e T no eletrocardiograma

EUA – Estados Unidos da América

etc – e outras coisas mais

et al – e colaboradores

FDA – *Food and Drugs Administration*

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

g – grama

°C – grau Celsius

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IDRM – intradermorreação de Montenegro

IFI – imunofluorescência

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

kg – quilograma

LabVigiLeish – Laboratório de Vigilância em Leishmaniose

LC – Leishmaniose cutânea

l – litro

LCM – Leishmaniose cutaneomucosa

LM – Leishmaniose mucosa

LTA – Leishmaniose tegumentar americana

LV – Leishmaniose visceral

mg – miligrama

ml – mililitro

mm – milímetro

mEq - miliequivalente

MS – Ministério da Saúde

n – número da amostra

NIH - *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA*

OMS – Organização Mundial de Saúde

Onda T – onda T do eletrocardiograma

p – p-valor ou nível descritivo

PCR – reação da polimerase em cadeia

% - por cento

RR – risco relativo

Sb⁵⁺ - antimônio pentavalente

SINAM – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*

T helper 1 – linfócito T auxiliar do tipo 1

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	1
1.1.AS LEISHMANIOSES	1
1.2.LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA	2
1.2.1.Aspectos clínicos e classificação da LTA	4
1.3.TRATAMENTO DA LTA	8
1.3.1.Antimoniais pentavalentes	8
1.3.2.Anfotericina B	12
1.3.2.1.Anfotericina B desoxicolato	14
1.3.2.2.Anfotericina B lipossomal	16
1.4.EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM LTA	18
2.JUSTIFICATIVA	23
3.OBJETIVOS	25
3.1.OBJETIVO GERAL	25
3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4.MÉTODOS	27
4.1.DESENHO DO ESTUDO	27
4.2.CASUÍSTICA	27
4.3.MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS	29
5.RESULTADO	31
6.DISSCUSSÃO	50
7.CONCLUSÃO	59
8.BIBLIOGRAFIA	61
ANEXO A	73
ANEXO B	80
ANEXO C	84
ANEXO D	88

1. INTRODUÇÃO

1.1 AS LEISHMANIOSES

As leishmanioses compreendem um grupo de doenças causadas por diferentes espécies de parasitas do gênero *Leishmania*, transmitidas através da picada das fêmeas de insetos conhecidos como flebotomíneos. São antroponoses com incidência estimada de 2.000.000 de casos por ano distribuídos em 88 países, sendo 500.000 casos de leishmaniose visceral, e 1.500.000 casos de leishmaniose cutânea. Representam grave problema de saúde pública, ocupando um lugar de destaque como uma das doenças infectoparasitárias de maior importância (OMS, 2010). Segundo a OMS, a ocorrência das leishmanioses está relacionada a diversos fatores sócio-demográficos, tais como, migração, desnutrição, condições precárias de habitação, analfabetismo e deficiência do sistema imunológico; e a alterações ambientais como desmatamento; construção de barragens; mudanças nos sistemas de irrigação e urbanização (OMS, 2010).

Ao considerar fatores como a variação geográfica dos agentes etiológicos e dos vetores, as diferentes manifestações clínicas, bem como diversos aspectos epidemiológicos, nota-se que as leishmanioses apresentam-se de maneira distinta no Velho e no Novo Mundo. Neste último, as leishmanioses dividem-se em leishmaniose

visceral (LV), causada pelas espécies viscerotrópicas que determinam quadros que afetam primariamente o sistema fagocítico-mononuclear e leishmaniose tegumentar americana (LTA) causada pelas espécies dermatrópicas que determinam manifestações cutâneas e/ou mucosas (OMS, 2010). No Novo Mundo, pela possibilidade de desenvolvimento de lesões mucosas, na dependência do agente etiológico, a leishmaniose dermatrópica recebe comumente o nome de LTA.

A infecção humana por *Leishmania* produz uma variedade de manifestações clínico-patológicas que são atribuídas a uma complexa interação entre a resposta imunológica do paciente e as características de virulência das espécies infectantes. Podem expressar-se como uma forma subclínica ou pela presença de lesões únicas ou múltiplas na pele (LC), lesões nodulares não ulcerativas (leishmaniose cutânea difusa), lesões ulcerosas e destrutivas no tecido conjuntivo das mucosas oral, nasal, faríngea e/ou laríngea (leishmaniose cutâneomucosa [LCM] ou mucocutânea) ou ainda infecção visceral, acometendo baço, fígado, medula óssea, gânglios linfáticos (MARSDEN & JONES 1985).

1.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) apresenta amplo espectro clínico e diversidade epidemiológica (MS, 2010). Nos últimos 10 anos as áreas endêmicas se ampliaram com reflexos no número de casos em cada uma delas (OMS, 2010).

A LTA encontra-se distribuída amplamente por todo território brasileiro (GONTIJO & CARVALHO 2003, VIEIRA-GONÇALVES et al. 2008, MS 2010),

desde a Amazônia até os estados do Sul, sendo que as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentam a maior incidência, particularmente entre os habitantes das áreas rurais. No Rio de Janeiro, a LTA é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peridomiciliar (MARZOCHI & MARZOCHI 1994).

É considerada pelo Ministério da Saúde (2010) uma das doenças prioritárias devido ao grande número de casos registrados anualmente, ao risco de provocar deformidades nos indivíduos acometidos e ao fato de ser uma doença ocupacional em grande parte dos casos, capaz de afetar as condições psicológicas (SILVA & LOPES, 2004), sociais e econômicas do indivíduo acometido (MS, 2010). 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 habitantes, afetando todas as unidades da federação (MS, 2010). Nos últimos anos, o número de casos no país diminuiu consideravelmente. Em 2011, o número total de casos de LTA no Brasil foi de 15.731 (MS, 2013a) e o coeficiente de detecção foi de 11,1 casos por 100.000 habitantes (MS, 2013b). Segundo o DATASUS, 2013, no estado do Rio de Janeiro foram notificados 80 casos autóctones de LTA neste mesmo ano (DATASUS, 2013).

Os exames diagnósticos parasitológicos e de detecção molecular da *Leishmania* têm utilização restrita aos centros de referência, especialmente o de detecção molecular, seja pelo alto custo ou pela complexidade técnica (GONTIJO & CARVALHO, 2003; MS, 2010). A intradermorreação de Montenegro (IDRM) é um teste complementar presumitivo, sendo o mais utilizado para auxiliar o diagnóstico rotineiro nos pacientes suspeitos de LTA devido à sua alta sensibilidade, facilidade de aplicação e baixo custo. Na rede básica de saúde, quando associada à presença de lesão tegumentar suspeita, a IDRM é na maioria das vezes o único exame disponível.

1.2.1 Aspectos clínicos e classificação da LTA

O paciente com LTA geralmente apresenta uma evolução crônica, podendo ser acometida a pele bem como mucosas, principalmente das vias aerodigestivas superiores.

Marzochi & Marzochi (1994) propuseram uma classificação clínica, considerando as formas de resposta do hospedeiro a partir da picada do vetor, localização das lesões e evolução clínica, e envolvendo as diferentes formas e apresentações da infecção e seus respectivos agentes etiológicos. Esta classificação divide as formas clínicas da LTA em modalidade cutânea (compreendendo as apresentações localizada, disseminada e difusa), modalidade mucosa (com as formas tardia, de origem indeterminada e primária), modalidade cutaneomucosa (abrangendo formas concomitante e contígua), modalidade ganglionar e forma inaparente (subclínica). Outros autores dividem a LTA em formas cutânea, cutaneomucosa e difusa (GONTIJO & CARVALHO, 2003) conforme a *Leishmania* envolvida e a resposta imunológica do paciente.

De acordo com a resposta imunológica do paciente, a infecção por *Leishmania* pode ser subclínica; pacientes provenientes de área endêmica de LTA podem apresentar IDRMs e sorologias positivas, mesmo na ausência de cicatriz de LC prévia ou de lesão mucosa ativa (SILVA 2007, FAGUNDES et al. 2007).

A úlcera típica da LC é indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos; em geral, lesão única ou múltiplas, com formato arredondado ou ovalado; medindo até alguns centímetros de tamanho; base eritematosa, infiltrada e de

consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras, normalmente com escassa secreção purulenta. Na presença de infecção bacteriana associada, pode haver dor e exsudato seropurulento que, ao dessecar-se em crostas, recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera (PESSOA & BARRETO, 1948)

A ocorrência de lesões muito numerosas é incomum, sendo a leishmaniose disseminada definida pelo surgimento de 10 ou mais lesões cutâneas polimórficas (ulceradas, papulosas ou de aparência acneiforme) afetando partes não contíguas do corpo, podendo chegar a centenas de lesões; em até 44% destes casos, coexistem lesões mucosas (MS, 2010; ROSA & MACHADO, 2011).

Mais raramente, pode ocorrer a forma cutânea difusa, que é grave, e se manifesta em pacientes anérgicos (com deficiência específica na resposta imune celular a *Leishmania*). Tem início como lesão única com má resposta ao tratamento que evolui progressivamente com formação de placas e nodulações recobrando grandes extensões cutâneas (MS, 2010).

Após o tratamento, as lesões cutâneas costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, com superfície lisa, com áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas ou podem passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização. Caso não tratadas as lesões tendem à cura espontânea (MARSDEN et al. 1984, COSTA et al. 1990) em período de alguns meses a poucos anos. Podem, também, permanecer ativas por vários anos e coexistir com lesões mucosas de surgimento posterior, denominada de LCM (PESSÔA & BARRETO 1948, MARSDEN 1986).

A leishmaniose mucosa apresenta as seguintes apresentações: mucosa tardia, que é a mais comum, surgindo após a cura da leishmaniose cutânea e associada a lesões

múltiplas ou de longa duração, cura espontânea ou tratamento insuficiente; mucosa de origem indeterminada, que se apresenta clinicamente isolada e sem evidência de leishmaniose cutânea anterior, possivelmente associada às infecções subclínicas ou lesões pequenas não ulceradas e de evolução rápida que teriam passado despercebidas sem deixar cicatrizes perceptíveis; mucosa concomitante, quando a lesão mucosa ocorre distante da lesão cutânea, mas ao mesmo tempo; mucosa contígua, quando ocorre por propagação direta de lesão cutânea, localizada próxima a orifícios naturais, para a mucosa das vias aerodigestivas superiores; mucosa primária, ocorrendo eventualmente pela picada do vetor na mucosa ou semimucosa de lábios e genitais (MARZOCHI & MARZOCHI 1994, MS 2010).

A leishmaniose mucosa e cutaneomucosa atingem mais comumente a mucosa nasal, mas também pode afetar a boca, faringe, ou laringe. Mais raramente a conjuntiva e as mucosas genital e anal podem ser acometidas. A forma mucosa pode ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (JONES et al. 1987) e acredita-se que seja conseqüente a metástases por via hemática (LLANOS-CUENTAS et al., 1985) dos parasitas inoculados na pele. Desconhece-se o mecanismo exato da lesão mucosa, como e onde os parasitas sobrevivem em latência no organismo humano durante anos, e os fatores que desencadeiam a doença. Frequentemente, pacientes com leishmaniose mucosa referem lesões cutâneas compatíveis com LC e apresentam "cicatrizes cutâneas sugestivas". Parte dos pacientes com leishmaniose mucosa refere ausência de tratamento ou tratamento inadequado da lesão cutânea inicial, o que leva a admitir que as curas espontâneas e os tratamentos alternativos e irregulares possam constituir risco para o desenvolvimento daquela forma clínica (D'UTRA E SILVA 1915, PESSÔA & BARRETTO 1948, WALTON et al. 1973, MARSDEN 1986, JONES et al. 1987). As queixas dos pacientes são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de

crostas pela mucosa nasal, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com prurido ou sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia, tosse, etc (PESSOA & BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986; MOREIRA, 1994). Os sintomas da leishmaniose mucosa podem afetar a ingestão de alimentos, levando ao comprometimento nutricional do paciente (OLIVEIRA et al, 2013). A mucosa nasal, isolada ou associada a outras localizações, está envolvida na quase totalidade dos casos. Outras áreas afetadas são o palato, a faringe e a laringe (MARSDEN 1986, MOREIRA 1994). Acredita-se que as lesões mucosas, quando não tratadas, sejam progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis remissões espontâneas destas lesões (PESSÔA & BARRETTO 1948, MARSDEN 1986, MARSDEN et al. 1986). Observam-se eritema, infiltração, erosão e ulceração com fundo granuloso; quando há infecção secundária, pode haver exsudato mucopurulento e crostas. Na mucosa nasal, pode haver perfuração ou destruição do septo. Na boca, pode haver perfuração do palato. Lesões crônicas e avançadas podem levar a mutilação com perda tecidual e sequelas em nariz, lábios, pálpebras. No Brasil, a forma mucosa responde por cerca de 3 a 5% dos casos de LTA (MS, 2010).

Outra forma rara é de leishmaniose ganglionar, em que pacientes apresentam linfadenopatia localizada na ausência de lesão tegumentar, diferenciada da linfangite ou linfadenomegalia satélite que podem surgir após o estabelecimento da lesão (MS, 2010).

O desenvolvimento da manifestação clínica, o prognóstico e a resposta terapêutica dependem da espécie de *Leishmania* e de fatores do hospedeiro – tamanho do inóculo, imunidade, sensibilidade aos medicamentos (RODRIGUES et al., 2011). As lesões de LTA caracterizam-se pela reação inflamatória do tipo crônico granulomatoso, com intensa infiltração linfoplasmocitária (QUINTELLA et al. 2009, QUINTELLA et al. 2012). A resposta imune do hospedeiro parece ser determinante para a evolução da

enfermidade. Nas lesões típicas da LC (úlceras com bordas infiltradas e fundo granuloso) foi descrito o predomínio de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos (MORGADO et al., 2008). Estudos em modelo murino sugerem que a formação da úlcera decorre do processo inflamatório, e não necessariamente da presença do parasito: surge quando o processo inflamatório começa a se instalar, na mesma ocasião em que a carga parasitária diminui (BELKAID et al., 2002). Na LC, as lesões se caracterizam também pela intensa atividade de macrófagos ativados aos estágios parasitocidas, através da predominância da resposta imune celular do tipo T helper 1 (MORGADO et al 2008). O desequilíbrio desta resposta produz lesões mais graves, seja no sentido de maior intensidade (com o surgimento de lesões mucosas), seja no de menor intensidade (com a forma cutânea difusa) (MS, 2010).

1.3 TRATAMENTO DA LTA

1.3.1 ANTIMONIAIS PENTAVALENTES

Os antimoniais foram introduzidos pelo médico brasileiro Gaspar Vianna no tratamento da LTA em 1912, na forma de tártaro emético (DEANE 1955, MARSDEN 1985), um antimonial trivalente. Posteriormente, devido aos importantes efeitos adversos relacionados ao tártaro emético, antimoniais pentavalentes foram desenvolvidos e empregados no tratamento das leishmanioses (MARSDEN, 1985). O

antimoniato de meglumina posteriormente passou a ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento da LTA no Brasil.

O MS recomenda que o tratamento da leishmaniose cutânea seja feito, em primeira escolha, com antimoniato de meglumina na dose de 10 a 20 mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+}) por quilograma de peso por dia, durante 20 dias; e o tratamento da leishmaniose mucosa deve ser feito com o mesmo fármaco na dose de 20 mg de Sb^{5+} /kg/dia por 30 dias; em ambos os casos, deve-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas por dia (MS, 2010).

O critério de cura é clínico, e definido pelo Ministério da Saúde como “epitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema, até três meses após conclusão do esquema terapêutico” (MS, 2010). Ressalva-se, no entanto, a possibilidade de prolongar o acompanhamento clínico por até seis meses, nos casos com evidência de cicatrização progressiva, sem necessidade de reintroduzir tratamento. Caso contrário, está indicado retratamento (MS, 2010).

O sucesso relatado na literatura com os antimoniais varia largamente (ROMERO et al., 2001), com número crescente de relatos de falha do tratamento com estas medicações (LAWN, 2003). Dentre os fatores associados com falha terapêutica, incluem-se: mais de 3 lesões, tratamento prévio para leishmaniose, peso corporal superior a 68 kg (provavelmente devido à limitação da dose máxima diária) e esquema de tratamento incompleto (RODRIGUES et al., 2006). O uso de subdoses e o tratamento irregular poderiam influenciar a melhora clínica (SOTO & SOTO, 2006). Caso não haja resposta satisfatória, recomenda-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha, anfotericina B ou pentamidina (MS, 2010).

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (LabVigiLeish) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a dose de

antimoniato de meglumina de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia por via intramuscular tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LTA (OLIVEIRA-NETO et al. 1996, OLIVEIRA-NETO et al. 1997a, OLIVEIRA-NETO et al. 1997b, OLIVEIRA-NETO et al. 2000, SCHUBACH 1990, tese, SCHUBACH et al. 2002, SCHUBACH et al. 2005). Os pacientes com leishmaniose cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que as lesões estejam ainda ulceradas ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias até a sua epitelização. Nos meses seguintes, 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 pode ser reiniciado na mesma dosagem e tempo de administração (ROMERO et al, 2001).

Esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões acarretam uma menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono do que o encontrado nos pacientes tratados em períodos contínuos (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 1997). Estes esquemas com antimoniato de meglumina intermitente são particularmente úteis para pacientes idosos e/ou com comorbidades (VASCONCELLOS et al, 2012).

Os pacientes são monitorados com relação às funções hepáticas, renais, pancreáticas e cardíacas. Efeitos adversos são relativamente comuns, embora não necessariamente levem à suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaleia, edema, herpes zoster, e erupções cutâneas. (VEIGA et al. 1983, BERMAN 1988, ANTEZANA et al. 1992, BRUMMITT et al. 1996, MCBRIDE et al. 1995, MS 2010). 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 corrigido (CHULAY,

1985; RIBEIRO et al, 1999). Prolongamento do intervalo QT corrigido acima de 0,5 segundos sinaliza a possibilidade de arritmia cardíaca grave e fatal (OMS, 2010). Os efeitos adversos clínicos mais frequentes no tratamento de LTA com antimoniato de meglumina são dores musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais e cefaleia leve a moderada; como alterações eletrocardiográficas, prolongamento do intervalo QT; e em relação a alterações laboratoriais, aumentos leves a moderados das enzimas pancreáticas e hepáticas. Efeitos adversos que levem a descontinuidade do tratamento são relativamente incomuns (OLIVEIRA et al., 2011). O antimonial pentavalente parece causar eventos adversos mais frequentemente em pacientes acima de 50 anos (DINIZ et al., 2012).

No LabVigiLeish / IPEC / Fiocruz, durante o tratamento os pacientes recebem avaliação clínica e dermatológica, no caso de leishmaniose cutânea, ou clínica e otorrinolaringológica, no caso de leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa, a cada 7, 10 ou 15 dias, de acordo com as condições clínicas do paciente, e ao término do tratamento; exames laboratoriais e eletrocardiograma são realizados antes, durante e após o tratamento. A partir da constatação da epitelização das lesões cutâneas (cura imediata) ou regressão das lesões mucosas, os pacientes são reavaliados pelo otorrinolaringologista após 1, 3, 6, 12, 18 meses e, então, anualmente, pelo período mínimo de 5 anos. Ao longo dos primeiros 6-12 meses deve-se observar a progressiva regressão do eritema e da infiltração nas lesões cutâneas, geralmente acompanhada de atrofia da epiderme e áreas de hiper- e de hipopigmentação, até que se estabelece uma cicatriz atrófica, hipertrófica ou imperceptível, o que é considerada cura tardia. No caso de leishmaniose mucosa, a cura tardia compreende a involução das lesões.

1.3.2 ANFOTERICINA B

Trata-se de um antibiótico macrolídeo poliênico, descoberto em 1956 por Gold et al produzido pelo *Streptomyces nodosus*, obtido, inicialmente do solo da região do rio Orinoco, na Venezuela. O medicamento interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando a morte da célula. Utilizado comumente para tratamento de infecções fúngicas, sua indicação inicial, posteriormente verificou-se que também pode ser empregado para outras infecções, tais como infecções causadas por protozoários, como a leishmaniose. Foi empregado para tratamento da LTA por Furtado, entre 1959-1960; depois há relatos de seu uso, principalmente no tratamento da leishmaniose cutaneomucosa, por Sampaio et al (1960), Miranda et al (1961), De Campos (1963), Prado (1963) Teixeira & Guimarães (1963), e posteriormente há relatos de seu uso também em leishmaniose cutaneomucosa fora do Brasil (RUGIERO, 1964; CHALCHAT, 1965). Em 1971, Sampaio e cols. relataram 70 casos de LTA cutaneomucosa tratados com anfotericina B. A anfotericina B passa a ser a alternativa de escolha para tratamento de casos de leishmaniose, principalmente mucosa ou cutaneomucosa, não responsivos ao AM.

A partir da década de 80 do século passado, várias formulações lipídicas foram desenvolvidas como veículos para fármacos. Lipossomas incorporando anfotericina B foram desenvolvidos a partir daí. Observou-se que a anfotericina B em emulsão lipídica ou em lipossomas eram tão eficazes quanto a anfotericina B desoxicolato no tratamento experimental de infecções fúngicas, porém menos tóxicas. Yardley & Croft (2000) compararam a atividade de três diferentes formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento experimental de leishmaniose visceral e cutânea, encontrando pequenas

diferenças na eficácia, porém a formulação lipossomal (AmBisome®, Gilead, San Dimas, CA, USA) foi a mais eficaz contra *Leishmania major in vivo* na redução do tamanho da lesão. As meias-vidas são longas, tanto para a anfotericina B desoxicolato quanto para a anfotericina B lipossomal, mas as concentrações plasmáticas são maiores com esta última, e o clearance renal e fecal desta é inferior. Mais de 60% da anfotericina B desoxicolato são excretados sem modificação, através da urina e fezes, enquanto que com a anfotericina B lipossomal menos de 10% são excretados sem alterações (BEKERSKY et al, 2002).

No Brasil, a anfotericina B desoxicolato é considerada como primeira escolha para tratamento de leishmanioses visceral e de segunda escolha, juntamente com as pentamidinas, para o tratamento de leishmaniose tegumentar americana. (MS, 2010); entretanto, recentemente o Ministério da Saúde substituiu a indicação de anfotericina B desoxicolato pela anfotericina B lipossomal para várias situações específicas na leishmaniose visceral, inclusive a coinfeção com HIV, gestantes, nefropatas, hepatopatas e cardiopatas, além de pacientes maiores de 50 anos de idade (MS 2013, NOTA TÉCNICA). A anfotericina B desoxicolato é considerada uma opção eficaz no tratamento da LTA, nas formas cutânea, mucosa e cutaneomucosa, apesar de sua toxicidade e da necessidade de ambiente hospitalar para sua administração. (MARZOCHI et al, 1999).

Os pacientes devem ser submetidos à avaliação clínica, incluindo pele e mucosas e laboratorial no início do tratamento; posteriormente deverão ser mantidos sob supervisão. Exames complementares, tais como eletrocardiograma e exames laboratoriais (hemograma completo, sódio, potássio, magnésio e provas de função renal) são realizados no mínimo, semanalmente, até o término da terapia. Recomenda-se que em pacientes portadores de comorbidades, esses exames sejam solicitados em intervalos

menores. Caso haja persistência de alteração eletrocardiográfica ou laboratorial, recomenda-se que seja suspensa a administração do medicamento. (MARZOCHI, 1999).

Seu uso é limitado face à necessidade de internação hospitalar para aplicação e também pelo alto custo, especialmente no caso da formulação lipossomal (MS, 2010). Entretanto, conforme Nota técnica nº 12/2009, publicada pelo Ministério da Saúde, versando sobre informações sobre a utilização da anfotericina B lipossomal em pacientes com leishmanioses, expõe-se o seguinte, em relação aos custos desse medicamento: para atender os pacientes com leishmaniose visceral, a OMS, em 2007, pactuou com o laboratório produtor da anfotericina B lipossomal a redução do custo unitário deste produto e estabeleceu um preço único para atender os países em desenvolvimento. Este Ministério negociou com o referido laboratório a aquisição desse medicamento ao preço subsidiado e solicitou formalmente a utilização desse medicamento também para os pacientes com leishmaniose tegumentar americana, que não apresentassem resposta terapêutica aos medicamentos de primeira escolha, assim como para aqueles pacientes com quadro clínico grave e sem possibilidade de utilização das drogas de escolha recomendadas. Essa pactuação permitiu uma redução de 850% no custo unitário do medicamento, passando de U\$ 202,00 para U\$ 21,00, o frasco. A redução desse custo possibilitou a ampliação dos critérios para a utilização deste fármaco, conforme observado na Nota Técnica do Ministério da Saúde de 2009.

1.3.2.1 Anfotericina B desoxicolato

A anfotericina B desoxicolato é considerada droga de primeira escolha para o tratamento de gestantes com LTA e pacientes que *a priori* não possam utilizar o antimonial pentavalente, sendo de segunda escolha para aqueles que não obtiveram resposta satisfatória ou desenvolveram eventos adversos graves após o uso do antimonial (MS, 2010).

A anfotericina B na sua formulação desoxicolato deve ser diluída em solução de glicose 5% a uma concentração de 0,1mg/ml (não se podendo utilizar soluções contendo eletrólitos). A administração deve ser diária ou em dias alternados, por um período de 1 a 4 horas de infusão endovenosa. A dose inicial é de 0,3-0,5mg/Kg/dia aumentando-se progressivamente até 1mg/Kg/dia, até alcançar a dose máxima diária de 50mg. As doses totais recomendadas são de 1 a 1,5g para leishmaniose cutânea e, de 2,5 a 3g para leishmaniose mucosa (SAMPAIO et al. 1960, SAMPAIO et al. 1971, MS, 2010).

Os efeitos adversos mais frequentes da anfotericina B desoxicolato são: febre, náuseas, vômitos, anorexia, tremores, calafrios, cefaleia, dor lombar e flebite no local da administração intravenosa. Outros efeitos adversos compreendem hipopotassemia, hipomagnesemia, insuficiência renal, efeitos tóxicos sobre a medula óssea (anemia, leucopenia, trombocitopenia) e alterações cardíacas (FILIPPIN & SOUZA 2006, MS 2010). Muitos destes efeitos se manifestam durante a infusão do medicamento e podem ser evitados ou atenuados pelo uso simultâneo de antitérmicos, antieméticos, reposição de potássio e hidrocortisona 50 a 100 mg acrescentados ao soro. Tais sintomas não contraídicam o uso da anfotericina B, embora alguns pacientes tenham baixa tolerância (MS, 2010; PIMENTEL et al. 2011,). Devido aos efeitos adversos, indica-se monitoramento semanal com eletrocardiograma, dosagem sérica das enzimas hepáticas, avaliação da função renal e do potássio sérico.

O tratamento com anfotericina B resulta em nefrotoxicidade muito frequentemente, variando em intensidade de paciente para paciente, e conforme a dose cumulativa (FILIPPIN & SOUZA, 2006).

A cardiotoxicidade ocorre principalmente pela hipopotassemia em pacientes com disfunção renal, principalmente arritmia ventricular. Neurotoxicidade é rara, podendo-se observar hipertermia, confusão mental, depressão, delírio, comportamento psicótico, convulsão, tremores, perda de audição, opacidade da visão, dentre outras alterações (FILIPPIN & SOUZA, 2006).

A anfotericina B desoxicolato é reconhecida como uma medicação eficaz para o tratamento da leishmaniose (BARRATT & LEGRAND, 2005), embora seja ocasionalmente pouco tolerada.

1.3.2.2 Anfotericina B lipossomal

Formulações lipídicas desta medicação foram desenvolvidas na tentativa de melhorar sua eficácia e tolerabilidade, especialmente a toxicidade renal (MARTINO, 2004), sendo mais seletivas no dano para as células fúngicas ou parasitárias que para as células do hospedeiro mamífero. A meia-vida das formulações lipídicas é mais curta do que da anfotericina B desoxicolato, pois aquelas se concentram dentro das células fagocíticas, aumentando as concentrações da medicação nos tecidos infectados

(ALVING, 1983). Seu uso é limitado pelo alto custo e pela necessidade de administração endovenosa (BARRATT & LEGRAND, 2005).

A anfotericina B lipossomal foi aprovada pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América em 1997. Seu emprego é principalmente no tratamento de pacientes neutropênicos febris e em micoses graves em pacientes com comorbidades ou micoses sistêmicas (FILIPPIN & SOUZA, 2006). No Brasil, a anfotericina B lipossomal está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento da leishmaniose visceral; seu uso na LTA é considerado *off-label* (MS, 2010a), entretanto existem evidências que permitem indicar o uso da anfotericina B lipossomal para a LTA quando todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contraindicadas (MS 2010a, MS 2010b).

Os efeitos adversos observados com a anfotericina B lipossomal são disfunção renal, náusea, febre, calafrios e tremores (FILIPPIN & SOUZA, 2006), vômito, flebite no local da infusão, dor lombar (MS, 2010b). Entretanto há relatos raros de anafilaxia com o uso do AmBisome®, inclusive em pacientes não alérgicos à anfotericina B desoxicolato, provavelmente relacionada aos componentes lipossômicos da formulação (FILIPPIN & SOUZA, 2006).

A anfotericina B lipossomal é aplicada em infusão intravenosa, de 1 a 4 mg/kg/dia, diariamente, em dose única, até atingir as seguintes doses cumulativas: LC, 1 a 1,5 g; forma LCM ou LM: 2,5 a 3 g. Recomenda-se diluir o pó em 12 ml de água destilada para injeção, agitando rigorosamente o frasco por 15 segundos, para dispersão completa da anfotericina B lipossomal. Obtém-se uma solução contendo 4 mg/mL, que pode ser armazenada por até 24 horas à temperatura de 2 a 8° C. Rediluir a dose na proporção de 1 mL para 19 mL de solução de glicose a 5%, com concentração final de

0,2 a 2 mg de anfotericina B lipossomal por mL. Iniciar a infusão em até 6 horas após a diluição em solução glicosada; o tempo de infusão é de 30 a 60 minutos (MS, 2010b)

Vários autores consideram a anfotericina B lipossomal como eficaz, sendo mais bem tolerada e mais custo-efetiva do que os antimoniais pentavalentes no tratamento da LTA. Essa formulação encurta o tempo de hospitalização, o que pode também reduzir complicações decorrentes da hospitalização prolongada (MOTTA & SAMPAIO 2012, SOLOMON et al, 2013), principalmente em pacientes coinfectados com HIV (AMATO et al, 2004).

1.4. Evolução dos pacientes com LTA

Dados de literatura mostram falha terapêutica em indivíduos com LTA tratados com antimoniato variando expressivamente (MACHADO et al, 2002, RODRIGUES et al. 2006, TEIXEIRA et al. 2008, UNGER et al. 2009); entretanto, a definição de falha varia entre os diversos estudos.

O índice de cura na leishmaniose cutânea varia entre 42,1 e 100% nos diferentes estudos conduzidos para avaliação de vários esquemas de tratamento com o AM (OLIVEIRA-NETO et al, 1996; DEPS et al, 2000; SCHUBACH et al, 2005; RODRIGUES et al, 2006; TEIXEIRA et al, 2008). No Rio de Janeiro, Oliveira-Neto et al. (1996) observaram que 100% dos pacientes (n=17) apresentaram cura com cicatrização da lesão, num tempo médio de 43 dias. Schubach et al. (2005) avaliaram

151 casos retrospectivos, procedentes do Rio de Janeiro, que foram tratados com dose alternativa de AM (em média 5 mgSb⁵⁺/kg/dia), e encontraram 97,1% de cura, com um tempo médio de 50 dias.

A cura para forma cutânea da LTA, conforme considerada pelo MS 2010, é definida pela epitelização / cicatrização das lesões ulceradas com regressão total da infiltração e do eritema e ausência de lesões mucosas até três meses após a conclusão do esquema terapêutico. Em casos com evidência de cicatrização progressiva das lesões sem cumprir completamente os critérios acima, sugere-se o prolongamento da observação até completar seis meses. O MS define como falha terapêutica aquele caso que recebeu dois esquemas terapêuticos regulares sem apresentar cura clínica da doença (MS, 2010). Nesses casos, quando não há resposta após duas aplicações do mesmo esquema, uma droga de segunda escolha deve ser utilizada (MS, 2010).

No LabVigiLeish do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a definição de insucesso terapêutico é mais restrita: a cura clínica definitiva é considerada quando se verifica a epitelização das lesões ulceradas com desaparecimento progressivo de crostas, descamação, infiltração e eritema, configurando, no final, uma cicatriz atrófica, hipertrófica ou imperceptível. O controle de cura após o tratamento baseia-se na reavaliação regular dos pacientes. A não ocorrência de progressão para a formação de cicatriz, após o primeiro tratamento, é considerada insucesso terapêutico.

Alguns estudos têm apresentado evidências que os parasitos podem persistir nas cicatrizes cutâneas de pacientes que preencheram todos os critérios de cura ao serem avaliados vários anos após o tratamento (SCHUBACH et al, 1998a, 1998b). Schubach et al. (1998a) demonstraram a presença de DNA de *Leishmania* em cicatrizes de 80% dos pacientes estudados com até 10 anos pós-tratamento, e sugeriram que este fenômeno

poderia resultar em lesões mucosas ou ter um papel na manutenção da memória imunológica nos pacientes que vivem em áreas endêmicas de leishmanioses. Em outro estudo, Schubach et al. (1998b) identificaram dois pacientes que apresentaram resultados positivos na cultura da cicatriz, biopsiada após 8 e 11 anos de tratamentos regularmente com AM no IPEC.

Nos casos de falha terapêutica ao antimonial, pode-se utilizar a anfotericina B ou o isotionato de pentamidina (MS, 2010). No entanto, a repetição do tratamento, assim como a utilização de uma droga de segunda escolha, expõe novamente o paciente aos riscos de efeitos adversos aos medicamentos. Contudo, os controles de resposta terapêutica nem sempre são padronizados, gerando dificuldades de comparação entre os dados obtidos na literatura.

Alguns indivíduos acometidos pela doença podem apresentar cura espontânea das lesões cutâneas. Costa et al. (1990) relataram em estudo realizado na Bahia, acompanhando 16 homens que se recusaram a tratar e 6 mulheres não tratadas porque estavam gestantes e encontraram 40,9% de cura espontânea após 6 meses do diagnóstico, e 86,3% após 12 meses. Contudo, as curas espontâneas e os tratamentos irregulares foram considerados fatores de risco para o surgimento da LM (Silva, 1915; Jones et al., 1987; Marsden, 1986; Pessoa;Barretto, 1948; Schubach, 1990; Walton et al., 1973).

Em alguns casos a recidiva da LC pode ocorrer e é definida pelo MS como: o reaparecimento de lesão de leishmaniose em qualquer parte do corpo no período de até um ano após a cura clínica, descartada a possibilidade de reinfeção considerando-se a história da doença atual e a realidade epidemiológica de transmissão do agravo, bem como os possíveis deslocamentos do paciente a locais de endemia da doença (MS, 2010).

Saravia et al. (1990) identificaram a recorrência de lesões de leishmaniose após o tratamento no qual os pacientes apresentaram nas lesões subseqüentes cepas idênticas às cepas de lesões iniciais.

O acompanhamento pós-tratamento com reavaliações periódicas é obrigatório para identificar possíveis casos de falha do tratamento, recidiva, evolução para LM, e, quando possível, para isolamento de parasitos viáveis a partir de cicatrizes de pacientes curados.

A principal hipótese para ocorrência de falha terapêutica e recidiva é a persistência do parasito associado com um defeito da resposta imune no organismo do hospedeiro.

A ocorrência de recidiva pode estar relacionada a diversos fatores, como o tratamento irregular sem esquema pré-definido; tratamento insuficiente sem alcançar a quantidade de droga necessária para o efeito desejado; uso de drogas ineficientes que não estão preconizadas para o tratamento da leishmaniose; uso de drogas imunossupressoras, ou de terapia anti-TNF α (MAVILIA et al, 2002; TUON et al, 2007; MULLER et al, 2009).

Passos et al. (2000) demonstraram que os pacientes que apresentam negatividade à IDRМ têm maior chance de desenvolverem recidivas posteriormente. Na busca de fatores preditivos para a ocorrência de falha terapêutica, Rodrigues et al. (2006) encontraram associação entre a ocorrência de falha terapêutica com as seguintes condições: presença de 3 ou mais lesões cutâneas; presença de tratamento anterior para leishmaniose; peso maior que 68 kg; e irregularidade no tratamento. Llanos-Cuentas et al. (2008) identificaram a idade, a estadia de menos de 72 meses na área de aquisição da doença, a duração da doença menor que 5 semanas, a ocorrência de lesão adicional e a

infecção com *L. (V.) peruviana* e com *L. (V.) braziliensis* como fatores de risco para falha do tratamento.

Rodrigues et al. (2006) não encontraram significância entre a resposta da IDRМ com a falha ao tratamento, na análise de fatores associados ao insucesso terapêutico da leishmaniose cutânea. No entanto, Passos et al. (2002) verificaram que pacientes com IDRМ negativa apresentaram aproximadamente três vezes mais chance de recidivar após o tratamento.

No presente estudo avaliamos o uso da anfotericina B no Lab VigiLeish / IPEC / Fiocruz entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012, descrevendo as indicações para o uso das diferentes formulações do medicamento, os eventos adversos observados durante e após o uso dessas formulações, e a respectiva resposta terapêutica.

2. JUSTIFICATIVA:

A anfotericina B, na formulação desoxicolato, é indicada pelo MS para utilização no tratamento da LTA, no caso de impossibilidade de emprego do antimônio pentavalente. Porém, constitui-se como fármaco de primeira escolha no tratamento de gestantes com LTA. A formulação lipossomal da anfotericina B estaria indicada na LTA quando todas as demais opções terapêuticas falharam ou foram contraindicadas (MS, 2010). A indicação do uso desta formulação na LTA, entretanto, fica comprometida pelas escassas informações disponíveis na literatura corroborando seu emprego, principalmente tendo em vista seu custo elevado em relação às demais medicações indicadas para tratamento da LTA.

A OMS, na sua última Série de Relatos Técnicos nº 949 de 2010 – Controle das Leishmanioses, determina que os tratamentos para leishmaniose cutânea ou cutaneomucosa sejam escolhidos para os pacientes de acordo com a área geográfica (principalmente Velho ou Novo Mundo), o tipo de leishmaniose e a espécie infectante. O uso da anfotericina B lipossomal já está bem estabelecido no Novo Mundo para o tratamento da LV. No Brasil, o MS ampliou, em outubro de 2013, os critérios de indicação do uso de anfotericina B lipossomal como primeira escolha para o tratamento de pacientes com esta enfermidade (MS, NOTA TÉCNICA, 2013). Já para o tratamento de LTA há que se elaborar critérios clínico-laboratoriais apropriados para o seu tratamento com a formulação lipossomal da anfotericina B, uma vez que a sua utilização nesta doença tem sido escassamente relatada na literatura (BROWN, 2005). O elevado número de efeitos adversos do AM pode levar ao abandono de tratamento, fazendo-se

necessários estudos que auxiliem no estabelecimento de critérios adequados para indicação e emprego das diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da LTA (TEODORO, 1991).

Torna-se fundamental prover instrumentos teóricos que respaldem a utilização de anfotericina B no tratamento da LTA, através da verificação das suas indicações, dos eventos adversos relacionados ao seu emprego, das doses utilizadas para se obter a resposta terapêutica, para cada uma das suas diferentes formulações, dados esses verificados a partir da observação ou não de cura clínica imediata (epitelização das lesões ulceradas, tempo para ocorrência destes eventos) e da cura clínica tardia (cicatrização das lesões cutâneas, resolução das lesões mucosas, tempo para ocorrência deste evento, ausência de recidivas cutâneas ou reativação mucosa da enfermidade). Este estudo se insere dentro da necessidade de aprofundamento do conhecimento sobre o emprego da anfotericina B no manejo da LTA.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever a resposta terapêutica e o emprego da anfotericina B no tratamento da LTA no LabVigiLeish, IPEC, Fiocruz, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as indicações para o uso das diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da LTA no LabVigiLeish.
- Caracterizar o perfil das modalidades de LTA, relacionando ao número de pacientes que utilizou anfotericina B, em algum momento do tratamento.
- Descrever o tempo de evolução da doença, até o início do tratamento com anfotericina B para as duas modalidades de LTA.

- Descrever as doses cumulativas utilizadas para as diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da LC e LM.
- Descrever os efeitos adversos clínicos e laboratoriais relacionados ao uso das diferentes formulações de anfotericina B, levando-se em consideração a diversidade da população atendida.
- Descrever a evolução clínica durante e após o uso das diferentes formulações de anfotericina B, considerando os desfechos de cura imediata e tardia, insucesso terapêutico, reativação de lesão cutânea prévia, aparecimento de novas lesões cutâneas, aparecimento de lesão mucosa.

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, com análise retrospectiva de prontuários de pacientes atendidos no LabVigileish, IPEC, Fiocruz, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012, visando avaliar a resposta terapêutica e a evolução clínica e laboratorial de pacientes tratados com anfotericina B.

O Projeto de Pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), sob CAAE nº 15081213.1.0000.5262 em 13 de maio de 2013 (ANEXO C). O Termo de compromisso e responsabilidade, devidamente assinado pelos participantes do estudo, consta no prontuário dos pacientes envolvidos neste trabalho (ANEXO D).

4.2 CASUÍSTICA

População do estudo:

Foram incluídos todos os pacientes que receberam quaisquer das diferentes formulações de anfotericina B para o tratamento da LTA, nas formas clínicas cutânea (LC) e cutaneomucosa / mucosa (LM), no LabVigiLeish do IPEC/Fiocruz, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012.

Para efeitos deste estudo, os pacientes com formas cutaneomucosa e mucosa serão considerados em conjunto como LM.

Critérios de inclusão:

- Pacientes atendidos no LabVigiLeish do IPEC/Fiocruz, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012, com diagnóstico de LTA por critério clínico-epidemiológico e laboratorial (IDRM, sorologia – Elisa e/ou IFI, visualização de amastigotas no exame histopatológico ou pó imunohistoquímica, exame direto – escarificação ou *imprint* de fragmento de lesão cutânea ou mucosa colhida através de biópsia, cultura de fragmento de lesão cutânea ou mucosa colhida através de biópsia, e/ou reação em cadeia da polimerase [PCR]) e que tenham utilizado anfotericina B em qualquer de suas formulações para o tratamento de LTA.
- Pacientes maiores de idade (≥ 18 anos) que tenham assinado o TCLE relacionado aos estudos desenvolvidos pelo LabVigiLeish neste período, particularmente do “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em LTA - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz” (ANEXO A).
- Pacientes menores de idade (< 18 anos) com TCLE assinado pelos pais ou responsáveis.

Crêterios de exclusão:

- Foi excluído 1 paciente que não apresentava confirma o de LTA, através de IDRM, sorologia, cultura, histopatológico, imunohistoquímica, ou PCR, e que foi tratado com anfotericina B com base apenas em cr terios clínicos e epidemiológicos (teste terapêutico).
- Foi excluído um paciente com leishmaniose difusa anérgica.

4.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

Os dados obtidos dos prontuários foram os seguintes: características sociodemográficas (gênero, idade, local de infec o, atividade laboral), comorbidades e co-infec es (diabetes, hipertensão arterial, HIV, insuficiência renal), características clínicas (formas clínicas – cutânea, cutaneomucosa e mucosa -, número de lesões, locais afetados, tempo de evolu o da doença), desfecho (presença ou ausência de: resolu o de lesões mucosas; involu o total de lesões não ulceradas; epiteliza o de lesões ulceradas – cura imediata; cicatriza o de lesões – cura tardia; piora de lesões cutâneas antigas e surgimento de novas lesões cutâneas; surgimento de lesões mucosas).

Dentro dos grupos especiais analisados, os idosos compreenderam pacientes com 65 anos ou mais; e as crianças foram consideradas como com idade até 12 anos.

Os efeitos adversos foram classificados em leves, moderados, graves ou muito graves, de acordo com a “Division of AIDS Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events – publish date: December, 2004 Clarification August 2009”

(NIH, 2014). Foi utilizado um formulário que serviu como instrumento para a coleta dos dados dos prontuários dos pacientes (ANEXO B). A partir deste questionário, foi elaborado um banco de dados utilizando-se o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0.

5. RESULTADO

Do total de 849 pacientes com LTA atendidos no LabVigiLeish de janeiro de 1989 até dezembro de 2012, foram excluídos dois pacientes: um por apresentar a forma difusa de LC, e o outro que fez teste terapêutico para LM, sem nenhum teste confirmatório para a doença. Os 847 pacientes elegíveis para o estudo distribuíram-se de acordo com as formas clínicas em LC = 678 pacientes; LCM = 84 pacientes; LM = 85 pacientes (total de pacientes com leishmaniose cutaneomucosa ou mucosa = LM = 169). Destes 847 pacientes, 46 chegaram a ser tratados com anfotericina B em qualquer de suas formulações (n=46).

Os pacientes com LC apresentaram idade média de 35,8 anos (mínimo de 7 meses e máximo de 92 anos), com 62,1% do gênero masculino. (Gráfico 1)

Os pacientes com LM tiveram idade média de 49,9 anos (mínimo de 4 anos e máximo de 92 anos), com 76,3% do gênero masculino. (Gráfico 1).

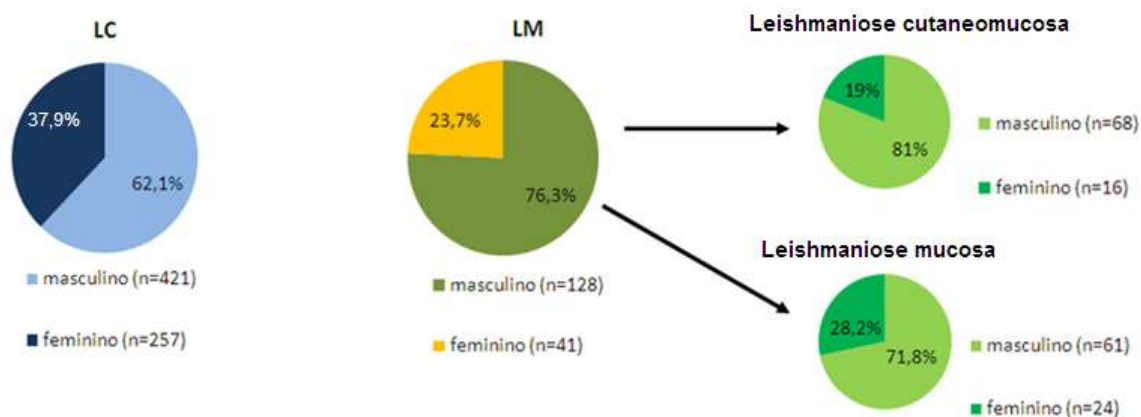


Gráfico 1- Distribuição de pacientes com LTA, por gênero e formas clínicas, atendidos no LabVigiLeish de janeiro de 1989 até dezembro de 2012. (Elaborado pela autora).

Dos pacientes que fizeram tratamento com anfotericina B, a idade média foi de 45,8 anos (mínimo de 7 meses e máximo de 77 anos), e 65,2% eram do gênero masculino. Quanto às formas clínicas, observou-se que 45,0% e 80,7% eram do gênero masculino, respectivamente para as formas LC e LM. A média de idade para LC foi de 39,3 anos (mínimo de 7 meses e máximo de 64 anos). Os casos de LM tiveram idade média de 50,8 anos (mínimo de 9 e máximo de 77 anos).(Tabela 2) (Gráfico 2).

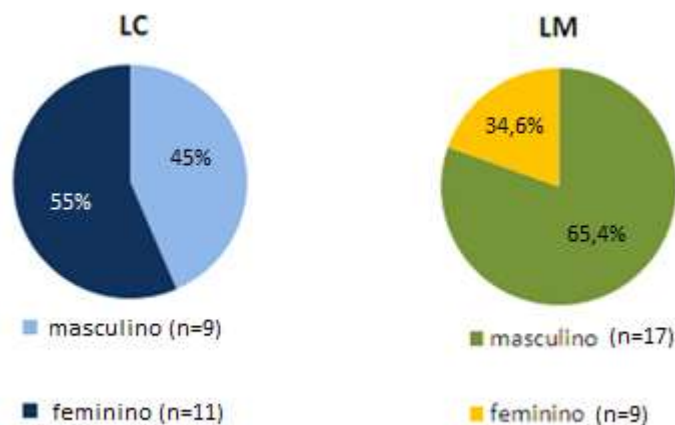


Gráfico 2. Distribuição de pacientes, por gênero e formas clínicas, que utilizaram anfotericina B para tratamento de LTA de janeiro de 1989 até dezembro de 2012. (Elaborado pela autora).

Ao avaliar a escolha terapêutica dos pacientes atendidos no LabVigiLeish , comparando os casos em que se utilizou anfotericina B e outros fármacos, conforme a forma clínica de LTA, foi encontrado proporcionalmente um número superior de pacientes com LM que utilizou uma ou as duas formulações de anfotericina B, se comparado ao grupo que utilizou outros fármacos, com p -valor $<0,00001$. A chance (RR) de um paciente com LM ser tratado com anfotericina B é 5,2 vezes superior a chance de ser tratado com somente outros fármacos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos fármacos usados para tratamento de LTA em pacientes atendidos no LabVigiLeish até dezembro de 2012, conforme as formas clínicas.

	LM n(%)	LC n(%)	Total n(%)	<i>p</i> valor
Anfotericina B	26 (56,5)	20 (43,5)	46 (100)	$p < 0,0001$
Outros tratamentos	143 (17,8)	658 (82,2)	801(100)	
Total	169 (100,0)	678 (100,0)	847 (100,0)	

A população em estudo residia no Estado do Rio de Janeiro, no momento da admissão no ambulatório, sendo 22 deles (47,8%) residentes no município do Rio de Janeiro. Apresentou um baixo nível de escolaridade com predomínio do ensino fundamental incompleto, correspondendo a 21 pacientes (42,8%).

A mediana da IDRM foi superior nos pacientes com LC. O tempo de evolução da doença variou em torno de 15 dias a 10 anos, sendo que a maior parte dos pacientes procurou auxílio médico com 2 a 3 meses de evolução. O tempo de evolução foi maior na LM (64,6 semanas) que na LC (11,7 semanas), e esta diferença foi significativa ($p = 0,017$). Na tabela 2, observa-se a idade dos pacientes quando da admissão ao serviço, a medida da IDRM e o tempo de evolução da doença, segundo as formas clínicas LC e LM.

Tabela 2 - Medidas descritivas das variáveis: idade, IDRМ e tempo de evolução da doença, considerando LC e LM.

Descrição	Idade (anos)		IDRM (mm)*		Tempo de evolução da doença (semanas)	
	LC	LM	LC	LM	LC	LM
Média	39,3	50,8	15,7	15,5	11,7	64,6
Mediana	38,0	50,5	21,5	16,0	10,0	32,0
Desvio padrão	17,1	15,1	13,2	12,0	8,4	93,2

*Os resultados se referem a ‘forte reator’. Dois pacientes apresentaram como resultado da IDRМ ‘não reator’ e nenhum paciente apresentou IDRМ ‘fraco reator’.

Em relação à forma de apresentação clínica no momento do início do tratamento encontramos a forma mucosa e cutaneomucosa predominando em relação à forma cutânea (gráfico 3), sendo 20 deles (43%) com LC e 26 casos (32,6%) com LM. Dentre os casos com a forma cutânea, a maioria apresentou a forma típica da doença, representando 95% desse grupo (gráfico 3). Apenas 1 paciente apresentou a forma cutânea disseminada, isto é, mais de 10 lesões cutâneas polimórficas afetando partes não contíguas do corpo (gráfico 3).

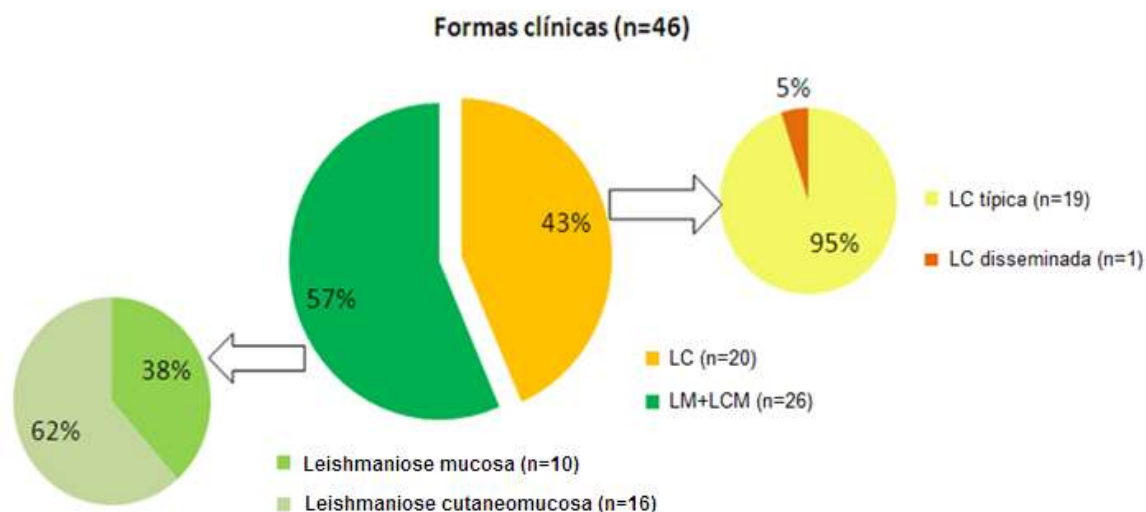


Gráfico 3 – Distribuição das formas clínicas de LTA em pacientes atendidos no Lab VigiLeish e que utilizaram anfotericina B. (Elaborado pela autora).

Grupos de pacientes considerados como especiais foram avaliados nesse estudo, representando 36,9%, incluindo 6 pacientes com HIV (13%), 3 gestantes (6,5%), 2 crianças (4,34%) e 6 idosos (13%). Em relação ao grupo de pacientes portadores de co-infecção HIV, observou-se que a maioria deles, 5 casos (83,3%) utilizou AM previamente ao tratamento com anfotericina B e que todos eram portadores de LM, sendo 3 casos (50%) de leishmaniose cutaneomucosa e 3 casos (50%) de leishmaniose mucosa. (Tabela 3).

Tabela 3- Distribuição do uso das formulações de anfotericina, analisada por grupos de pacientes.

	HIV +		Gestante		Idoso		Criança		Outros		Total
	LC	LM	LC	LM	LC	LM	LC	LM	LC	LM	
Uso de Anfotericina B											
Lipossomal	0	2	1	2	0	2	0	0	2	2	11
Desoxicolato	0	0	0	0	1	0	0	1	10	8	20
Ambas	0	4	0	0	0	3	1	0	4	3	15
Total	0	6	1	2	1	5	1	1	16	13	46

Resultados de uso e indicações da anfotericina B revelaram que a formulação desoxicolato foi utilizada em 35 casos, sendo em 29 pacientes (82,8%) como 2ª escolha de tratamento. Já a formulação lipossomal correspondeu a 26 casos, sendo proporcionalmente a maioria deles como 3ª opção terapêutica, em 13 casos (50%), após uso do AM e anfotericina B desoxicolato, sequencialmente. No gráfico 4, demonstra-se a utilização das diferentes formulações de anfotericina como 1ª, 2ª ou 3ª escolha. Quinze pacientes foram submetidos às duas formulações. (Figura.2).

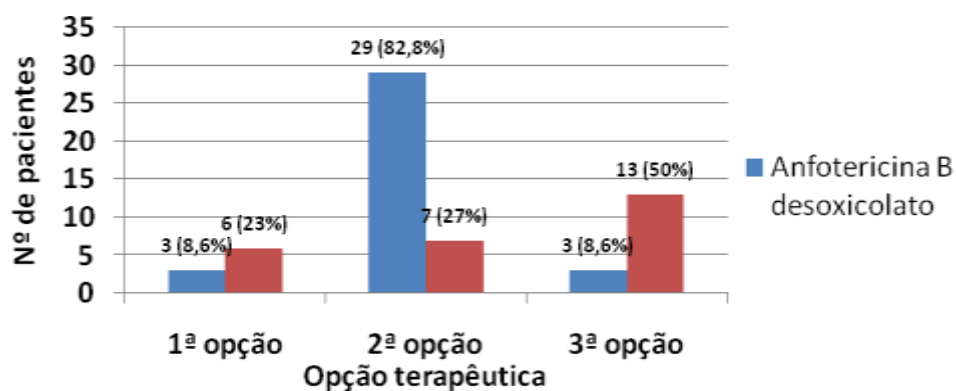
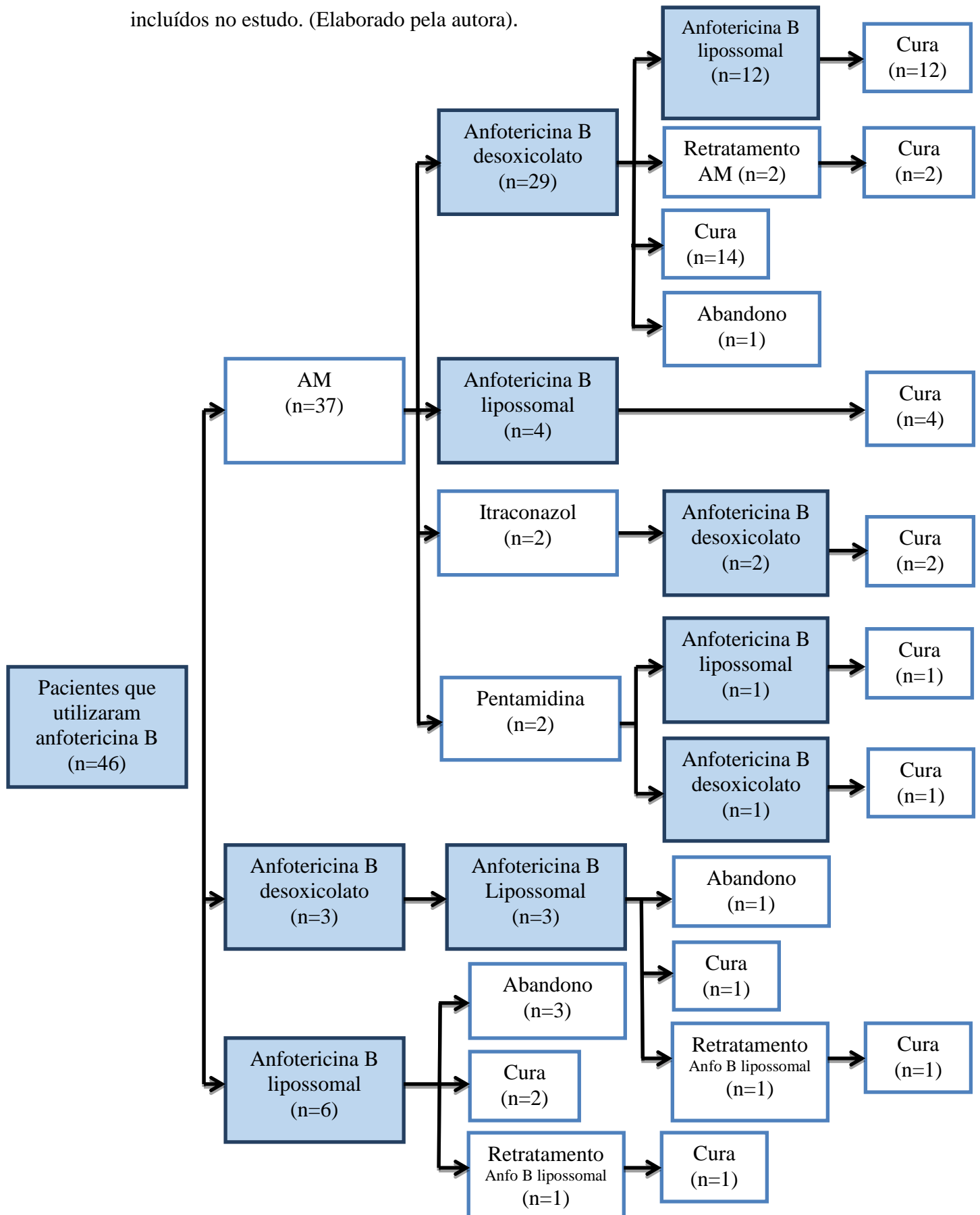


Gráfico 4- Opção terapêutica de anfotericina B, por ordem de escolha.

Em 37 pacientes foi utilizada terapia prévia com AM, sendo em 31 casos (83,7%), somente pela via intramuscular, em 3 casos (8,1%) pelas vias intramuscular e intralesional e em 3 casos (8,1%), somente via intralesional. Tratamento com outros fármacos (pentamidina e itraconazol) previamente ao uso de anfotericina, correspondeu a 4 casos (8,7%)% do total de casos (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do uso de anfotericina B para tratamento de LTA em pacientes

incluídos no estudo. (Elaborado pela autora).



20 pacientes (43,4%) usaram apenas a anfotericina B desoxicolato para tratamento de LTA. Esse número se eleva a 35 quando incluímos também todos os pacientes que usaram a formulação desoxicolato e, posteriormente passaram para a formulação lipossomal (Figura 2). Nesse grupo de pacientes que usou a formulação desoxicolato em algum momento, seja como única opção terapêutica dentre as anfotericinas, seja utilizando a formulação lipossomal posteriormente, observou-se que as principais indicações de anfotericina B desoxicolato estiveram relacionadas a desfechos desfavoráveis com outros fármacos: em 32 casos (91,4%), foi indicada a formulação desoxicolato devido a esses desfechos, envolvendo, na grande maioria dos casos, o AM. Insucesso terapêutico ao AM representou 19 casos, (54,3%), efeito adverso ao AM ocorreu em 7 casos, (20%), reativação após o uso de AM em 3 casos (8,6%), insucesso terapêutico ao itraconazol em 2 casos (5,7%) e a pentamidina em 1 caso (2,8%); estes 2 últimos também com uso prévio de AM. As demais indicações foram cardiopatia e HIV, somando 3 casos (8,6%), sendo a anfotericina B desoxicolato utilizada como primeira opção terapêutica de tratamento da LTA (Tabela 4).

Tabela 4- Distribuição de frequências das indicações do uso de anfotericina B desoxicolato.

Indicações de uso	Frequência	%
	n	
Insucesso terapêutico ao AM	19	54,3
Efeito adverso ao AM	7	20,0
Reativação após o uso de AM	3	8,6
Insucesso terapêutico ao itraconazol	2	5,7
Insucesso terapêutico a pentamidina	1	2,8
Outras: cardiopatia e HIV	3	8,6
Total	35	100,0

Já o número de pacientes tratados com a formulação lipossomal exclusivamente, dentre as anfotericinas, foi de 11, incluindo aqueles que fizeram uso prévio de AM e pentamidina (Figura 2).

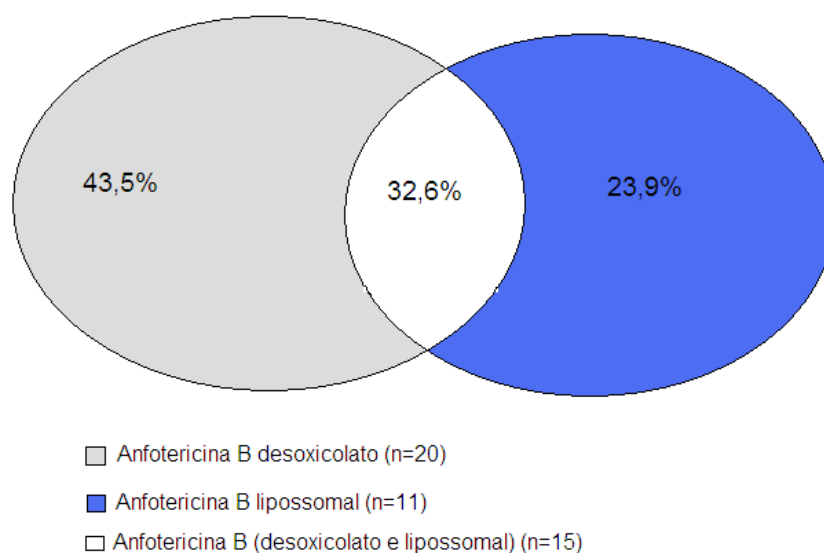


Figura 2 – Formulações de anfotericina B utilizadas em pacientes tratados no Lab VigiLeish. (Elaborado pela autora).

Do total de 26 pacientes que utilizou essa formulação em algum momento do tratamento, a maioria, o que corresponde a 15 casos (57,7%) foi devido a efeito adverso ou insucesso terapêutico com a formulação desoxicolato (Tabela 5). Destaca-se, também, como indicação da formulação lipossomal neste estudo, gravidez, co-infecção HIV/LTA, efeito adverso ao AM e pentamidina. Algumas indicações estiveram relacionadas à segurança dessa formulação. O uso da anfotericina B lipossomal como primeira opção terapêutica foi observado nas 3 gestantes, em 2 pacientes co-infectados HIV/LTA. Em apenas 1 caso, em uma paciente cardiopata grave, a indicação da formulação lipossomal como primeira escolha dentre as formulações de anfotericina esteve fora do protocolo instituído pelo MS, sendo o critério estabelecido pelo médico assistente. Quando considerados todos os pacientes tratados com anfotericina B lipossomal, a indicação mais freqüente esteve relacionada aos efeitos adversos da formulação desoxicolato, especialmente a nefrotoxicidade, seguida pelo insucesso terapêutico com esta formulação. Em pacientes que receberam a anfotericina B desoxicolato previamente ao uso da lipossomal (15 casos), foi observado que a indicação desta última formulação, em ordem decrescente de freqüência, deveu-se aos seguintes efeitos adversos da formulação desoxicolato: nefrotoxicidade, hipocalemia, hipomagnesemia, cardiotoxicidade e reação alérgica (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição de frequências de indicações de uso de anfotericina B lipossomal.

Indicações de uso	Frequência	%
	n	
Efeito adverso à anfotericina B desoxicolato	11	42,3
Insucesso terapêutico a anfotericina B desoxicolato	4	15,4
Efeitos adversos ao AM	4	15,4
Gravidez	3	11,6
Co-infecção HIV/LTA	2	7,7
Cardiopatia grave	1	3,8
Efeito adverso a pentamidina	1	3,8
Total	26	100

Dos 35 pacientes submetidos à formulação desoxicolato, 17 deles (48,6%) curaram, 15 (42,8%) tiveram que ser tratados posteriormente com anfotericina B lipossomal, 2 casos (5,7%) foram retratados com AM e o desfecho (favorável) destes 2 casos ultrapassou o limite do período analisado. Houve 1 caso (2,9%) de abandono de tratamento. Dos 26 pacientes que receberam anfotericina B lipossomal, observou-se que 22 deles (84,6%) obtiveram a cura, 4 deles (15,4%) abandonaram o tratamento, sendo 3 gestantes, 2 delas por motivo de parto e sem apresentar o desfecho favorável até o período analisado. Houve 2 casos de cura após retratamento com a mesma formulação de anfotericina: um paciente portador de co-infecção HIV e outro idoso, com várias comorbidades cardiovasculares. (Figura 1).

Em relação aos efeitos adversos clínicos, considerando os de baixa e de moderada gravidade, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes que receberam as formulações de anfotericina ($p=0,00001$); RR: 2,97. Os pacientes que utilizaram a formulação desoxicolato tiveram maior número desses efeitos (28 casos, 80%), se comparados aos pacientes tratados com a formulação

lipossomal (7 casos, 26,9%) (Tabela 6). Não houve registro de efeitos adversos clínicos graves (grau III e grau IV) para as 2 formulações.

Tabela 6 – Distribuição das formulações de anfotericina para tratamento de LTA, em relação aos efeitos adversos clínicos de baixa e moderada gravidade.

	Efeito adverso clínico		Total n(%)	p valor
	Sim n(%)	Não n(%)		
Anfotericina B desoxicolato	28 (80,0)	7 (20,0)	35 (100,0)	
Anfotericina B lipossomal	7 (26,9)	19 (73,1)	26 (100,0)	
Total	35 (100,0)	26 (100,0)	61	p=0,00001

Vinte e três (65,7%) dos pacientes que utilizaram anfotericina B desoxicolato e 12 (46,1%) dos que usaram formulação lipossomal tiveram efeitos adversos laboratoriais. Os efeitos adversos, conforme a gravidade e a formulação de anfotericina, estão demonstrados na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição do uso das formulações de anfotericina, conforme o grau de toxicidade clínica e laboratorial (ausente, Grau 1, Grau 2, Grau 3, Grau 4).*

Grau de toxicidade		
	Anfotericina B Desoxicolato n(%)	Anfotericina B Lipossomal n(%)
Clínico		
Ausente	7 (20,0)	19 (73,1)
Grau 1	26 (74,3)	6 (23,1)
Grau 2	2 (5,7)	1 (3,8)
Total	35 (100,0)	26 (100,0)
Laboratorial		
Ausente	12 (34,3)	14 (53,8)
Grau 1	10 (28,6)	8 (30,8)
Grau 2	9 (25,7)	3 (11,6)
Grau 3	3 (8,6)	1 (3,8)
Grau 4	1 (2,8)	-
Total	35 (100,0)	26 (100,0)

*Classificação baseada na *DAIDS table for grading adult and pediatric adverse events*.

December, 1994. Clarification August, 2009.

Para os pacientes tratados com a formulação lipossomal, a idade não se relacionou a um maior número de efeitos adversos, uma vez que estes se apresentaram distribuídos de maneira equilibrada entre as faixas etárias. Entretanto, há um número maior de efeitos adversos no grupo de pacientes especiais, quando administrada a outra formulação. Quando analisados separadamente, esse grupo mostrou-se mais exposto aos efeitos adversos, conforme dados da tabela 8, especialmente relacionados à formulação desoxicolato.

Tabela 8 – Efeitos adversos clínicos e laboratoriais, conforme grupos especiais e os outros pacientes, relacionados às formulações de anfotericina.

	Anfotericina B Desoxicolato		Anfotericina B Lipossomal	
	Clínicos	Laboratoriais	Clínicos	Laboratoriais
HIV +	2	4	2	3
Gestantes	-	-	1	1
Idosos	5	4	1	2
Crianças	1	1	-	-
Outros	20	14	3	6
Total	28	23	7	12

Dos 28 pacientes que apresentaram efeitos adversos clínicos com o uso da anfotericina B desoxicolato, pode-se destacar, em ordem decrescente de frequência: calafrio (21 casos; 60%), febre (17 casos; 48,6%), náuseas (8 casos; 22,8%), cefaléia (6 casos; 17,1%) e vômitos (6 casos; 17,1%). Outros efeitos adversos representaram em proporção menor, de 1 a 2 casos no máximo, tais como: prurido, polidipsia, dor abdominal, dor em membros inferiores, diarreia, epigastralgia, precordialgia, mialgia, lombalgia, bradicardia, taquicardia, tontura, hiporexia (Tabela 9).

Em relação aos efeitos adversos laboratoriais com a formulação desoxicolato, foi observado, em ordem decrescente de frequência: nefrotoxicidade em 23 casos (42,8%), hipocalcemia em 15 casos (42,8%), anemia em 10 casos (28,6%), leucopenia em 2 casos (5,7%) e hipomagnesemia em 2 casos (5,7%). Hepatotoxicidade, pancreatotoxicidade e hiperglicemia foram efeitos adversos observados apenas em pacientes que utilizaram a formulação lipossomal. Destaca-se 1 caso de hipocalcemia severa (K: 1,8) em paciente co-infectado com hepatite B e tuberculose pulmonar. Este foi o único registro de efeito adverso grau 4, dentre todos os efeitos adversos clínicos e laboratoriais de toda a população deste estudo. A maioria dos pacientes com efeitos de nefrotoxicidade e hipocalcemia foram classificados em grau 1 de toxicidade (Tabela 9).

Em relação aos efeitos adversos clínicos da formulação lipossomal, destacam-se: calafrio em 3 casos (11,5%) e febre em 2 casos (7,7%). O restante dos efeitos adversos encontrados, foram relatados apenas 1 vez, representando 3,8% dos casos. São eles: náuseas, cefaléia, tontura, prurido, dor abdominal, precordialgia e lombalgia (Tabela 9). Para esta formulação, pode-se destacar laboratorialmente a nefrotoxicidade em 6 casos (23,1%), hipocalcemia em 4 casos (15,4%), anemia em 4 casos (15,4%) hepatotoxicidade em 2 casos (7,7%). Outros efeitos adversos, foram relatados em apenas 1 caso, cada (3,8%). São eles: hipomagnesemia, hiperglicemia, plaquetopenia e pancreatotoxicidade (Tabela 9).

Tabela 9- Distribuição da frequência dos efeitos adversos, em relação às formulações de anfotericina B utilizadas.

	Anfotericina B desoxicolato n(%)	Anfotericina B lipossomal n(%)
Efeitos adversos clínicos		
Calafrio	21 (60,0)	3 (11,5)
Febre	17 (48,6)	2 (7,7)
Náuseas	8 (22,8)	1 (3,8)
Cefaléia	6 (17,1)	1 (3,8)
Vômitos	6 (17,1)	1 (3,8)
Prurido	1 (2,8)	1 (3,8)
Polidipsia	1 (2,8)	0
Dor abdominal	2 (5,7)	1 (3,8)
Dor em membros inferiores	2 (5,7)	0
Diarréia	1 (2,8)	0
Epigastria	2 (5,7)	0
Precordialgia	1 (2,8)	1 (3,8)
Mialgia	2 (5,7)	0
Lombalgia	2 (5,7)	1 (3,8)
Bradycardia	1 (2,8)	0
Taquicardia	1 (2,8)	0
Hiporexia	2 (5,7)	0
Tontura	2 (5,7)	1 (3,8)
Efeitos adversos laboratoriais		
Nefrotoxicidade	23 (65,7)	6 (23,1)
Hipocalcemia	15 (42,8)	4 (15,4)
Anemia	10 (28,6)	4 (15,4)
Plaquetopenia	3 (8,6)	1 (3,8)
Leucopenia	2 (5,7)	0
Hipomagnesemia	2 (5,7)	1 (3,8)
Hepatotoxicidade	0	2 (7,7)
Pancreatotoxicidade	0	1 (3,8)
Hiperglicemia	0	1 (3,8)

Não foi avaliada, neste estudo, a dose diária do fármaco em questão, visto que para o desfecho de cura, a dose cumulativa do medicamento é mais importante. Para a formulação desoxicolato, a quase totalidade dos pacientes recebeu uma dose diária de 50mg. Na tabela 10, observa-se a dose cumulativa das duas formulações estudadas neste trabalho, nas diferentes formas clínicas da LTA (LC e LM).

Tabela 10- Medidas descritivas da variável dose cumulativa quanto às formas clínicas nas duas formulações de anfotericina B utilizadas.

Dose cumulativa (mg) Formas clínicas	Anfotericina B desoxicolato			Anfotericina B lipossomal		
	Média	Mediana	Desvio Padrão	Média	Mediana	Desvio Padrão
LC	916,1	1000,0	698,4	1250,0	1450,0	452,8
LM	861,8	450,0	739,7	2600,0	2875,0	748,6

Para a avaliação da dose cumulativa e dose cumulativa por quilograma de peso para a formulação lipossomal, observa-se os seguintes resultados, apontados na tabela 11.

A grande maioria dos pacientes submetida ao tratamento com a formulação lipossomal já havia utilizado AM e também a formulação desoxicolato da anfotericina. Mesmo assim, a média da dose cumulativa de anfotericina B lipossomal para a LC, foi em torno de 1000mg à 1500mg e para a forma LM foi, na maioria dos casos, em torno de 3000mg (Tabela 10).

Tabela 11- Dose cumulativa e dose cumulativa/kg para a formulação lipossomal, relacionadas ao tratamento de LC e LM.

Anfotericina B lipossomal Formas clínicas	Dose cumulativa (mg)			Dose cumulativa (mg /Kg)*		
	Média	Mediana	Desvio Padrão	Média	Mediana	Desvio Padrão
LC	1250,0	1450,0	452,8	21,8	21,5	4,3
LM	2600,0	2875,0	748,6	43,6	43,4	7,7

*Foram excluídas desta análise 3 pacientes que usaram dose cumulativa igual ou inferior a 500mg.

Percebe-se uma média de dose cumulativa maior da formulação lipossomal, se comparada à formulação desoxicolato, independente da forma clínica, porém, mais evidente para a LM.

O tempo médio de cura imediata, ou seja, epitelização da lesão, com a formulação desoxicolato foi de 29,1 dias e de cura tardia de 157,6 dias. Houve pouca diferença se forem comparadas as médias de tempo de curas imediata e tardia, sendo a menor variação de dias na formulação lipossomal. O tempo médio de cura imediata com a formulação lipossomal foi de 30 dias e de cura tardia de 139,4 dias (Tabela 12).

Tabela 12- Medidas descritivas das variáveis: cura imediata e cura tardia, nas formulações de anfotericina B.

Cura(dias)	Anfotericina B desoxicolato			Anfotericina B lipossomal		
	Média	Mediana	Desvio Padrão	Média	Mediana	Desvio Padrão
Imediata*	29,1	30	15	30	30	7,1
Tardia	157,6	120	122,7	150	90	116,5

*Somente para os casos de LC.

Dos 46 pacientes incluídos neste estudo, 41 deles (89,1%) apresentaram desfecho favorável, sendo 4 casos após retratamento; 2 deles foram retratados com AM e outros 2, com anfotericina B lipossomal. Abandono de tratamento foi registrado em 4 casos (8,7%), sendo 3 gestantes.

6. DISCUSSÃO

Os pacientes tratados com anfotericina B, no LabVigiLeish, no período analisado, tiveram distribuição semelhante à relatada para a LTA no Brasil pelo MS, quanto ao gênero (MS, 2010). Em relação à idade, observamos que os pacientes com LM tiveram média superior aos pacientes com LC, o que pode ser explicado pelo maior período de incubação daquela forma clínica, além de uma maior dificuldade para o seu diagnóstico na rede pública de saúde. Dentre os pacientes que utilizaram anfotericina B para tratamento da LTA, a média de idade se aproxima daquela de todos os pacientes com LM no LabVigiLeish no período estudado, refletindo a maior parcela de pacientes com LM naquela amostra.

Dos grupos especiais, duas crianças com LC foram tratadas com anfotericina B, devido a má resposta ao AM usado previamente. Existem relatos recentes de sucesso terapêutico com anfotericina lipossomal no tratamento de LC na infância (CAMPOS-MUÑOZ 2007, DEL ROSAL et al 2010).

Segundo o MS, estima-se que 3 a 5% dos pacientes com LTA desenvolvam lesão mucosa (MS, 2010). Bedoya-Pacheco et al. (2011) demonstraram que, no Brasil, a leishmaniose mucosa é mais prevalente em áreas de mais baixa e mais recente endemia, como as Regiões Sudeste e Sul. No LabVigiLeish, entretanto, os casos de LM compreenderam 20% do total de pacientes atendidos com LTA até dezembro de 2012. Esta ocorrência maior de casos de leishmaniose mucosa no LabVigiLeish é provavelmente influenciada pelo fato de este ser um centro de referência para a enfermidade. O serviço de Otorrinolaringologia é bem estruturado, com profissionais

experientes e realização de exames complementares que não estão facilmente disponíveis na rede de atenção básica em saúde, como o exame das vias aerodigestivas superiores com fibra óptica. Além disso, outros exames específicos tornam o diagnóstico da LTA mais acurado, como sorologia, imunohistoquímica com marcação para antígenos de *Leishmania* e a PCR.

O tempo de evolução da doença foi significativamente maior nos pacientes com LM do que nos pacientes com LC, o que é esperado devido ao tipo de sintomatologia e à maior dificuldade dos pacientes com lesões mucosas chegarem ao LabVigiLeish para investigação e tratamento.

Dentre os pacientes que chegaram ao tratamento com anfotericina B, 56,5% foram pacientes com LM, provavelmente refletindo uma maior gravidade dos casos e/ou uma maior dificuldade no tratamento desta forma clínica. Dos 169 pacientes com LM no LabVigileish, 15,4% usaram anfotericina B durante seu seguimento, quando comparados a apenas 2,9% dos pacientes com LC ($p = 0,00001$). Um paciente com LM teria uma probabilidade 5,2 vezes maior de ser tratado com anfotericina B do que um paciente com LC.

Pela análise da literatura relativa ao emprego de anfotericina B nos pacientes com LTA, observamos que os trabalhos publicados desde 1959 se referiam a relatos de caso com uso de anfotericina B desoxicolato, principalmente na forma cutaneomucosa da enfermidade, mas também em formas resistentes ao tratamento com antimoniais e na leishmaniose difusa (FURTADO 1959-1960, SAMPAIO et al. 1960, MIRANDA et al. 1961, CAMPOS 1963, PRADO 1963, TEIXEIRA & GUIMARÃES 1963, RUGIERO et al. 1964, ALBERNAZ et al. 1968). Em 1971, o Prof. Sebastião Sampaio publicou uma série de 70 casos de LTA cutaneomucosa no Brasil tratados com esta formulação de anfotericina B (Sampaio et al, 1971). Em 1976, uma série menor, com 12 casos de

LM no Peru com sucesso terapêutico com a anfotericina B desoxicolato, foi publicada (CROFTS, 1976). A partir da década de 90, as formulações lipídicas de anfotericina B, particularmente a anfotericina B lipossomal, ganham progressivo destaque nos artigos publicados. Em 1997, encontramos na literatura indexada o primeiro relato do uso da anfotericina B lipossomal na leishmaniose mucosa (NONATA et al, 1997). A partir de então há casos ou séries de casos com uso da anfotericina B lipossomal particularmente em pacientes com formas mucosas e em imunodeprimidos, mas também em casos esporádicos de LTA em viajantes ou em militares de países desenvolvidos em que a doença não é autóctone (BEZOLD et al, 2001, SCHWARTZ et al. 2006, SOLOMON et al. 2013).

Quanto às indicações das diferentes formulações em nosso estudo, observamos que a anfotericina B desoxicolato foi utilizada principalmente em pacientes com insucesso com o tratamento com AM utilizado previamente. A anfotericina B foi utilizada em pacientes com leishmaniose mucosa em caso de falha terapêutica ao antimonial pentavalente em Três Braços, na Bahia (OLIVEIRA et al, 1995). Já a anfotericina B lipossomal foi indicada principalmente nos pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade durante o uso da anfotericina B desoxicolato, o que está de acordo com o protocolo de tratamento sugerido pelo MS, cujas recomendações foram também respeitadas em relação às gestantes. No Manual de Vigilância da LTA, 2ª edição (MS, 2007), bem como na 2ª edição atualizada (MS, 2010), a anfotericina B lipossomal era reservada como opção apenas para os casos refratários às demais medicações ou quando estas fossem contraindicadas.

A grande maioria dos pacientes que utilizou anfotericina B fez uso prévio de outros medicamentos; apenas 9 pacientes utilizaram anfotericina B desoxicolato (3 pacientes) ou lipossomal (6 pacientes) como primeira escolha terapêutica. O uso de

anfotericina B, principalmente na formulação lipossomal, em casos de não resposta de pacientes com LTA ao AM está bem estabelecido (RIBEIRO & MARSDEN, 1997). Vários autores advogam o uso da anfotericina B, principalmente lipossomal, como primeira opção para o tratamento da LTA (BROWN et al. 2005, MOTTA & SAMPAIO 2012, SOLOMON et al, 2013), particularmente nos casos de pacientes imunocomprometidos (AMATO et al, 2004) ou com acometimento mucoso (SAMPAIO et al. 1971, CROFTS 1976, SAMPAIO & MARSDEN 1997, MINODIER & PAROLA 2007). Alguns advogam que a formulação lipossomal, apesar do alto custo da medicação, torna-se custo-efetiva por diminuir os efeitos adversos e a necessidade e/ou tempo de hospitalização, reduzir as reativações, além da facilidade de administração e comodidade para os pacientes (AMATO et al. 2000, SOLOMON et al. 2007, MURRAY 2012, SOLOMON et al. 2013). Mesmo para pacientes ambulatoriais, o tratamento com anfotericina B lipossomal poderia ser menos oneroso que com AM, devido à menor taxa de recorrência e menor número de efeitos adversos (SOLOMON et al., 2007). Ressalte-se que a grande maioria dos pacientes que chegam a utilizar a anfotericina B lipossomal em algum momento do tratamento, apresenta quadro clínico mais grave, o que pode levar a um viés do estudo; entretanto, a anfotericina B lipossomal é muito efetiva, o que reforça a importância do medicamento.

Os pacientes analisados apresentaram efeitos adversos clínicos e/ou laboratoriais pela anfotericina B. Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00001$) entre o número de pacientes com efeitos adversos clínicos pela anfotericina B desoxicolato, em relação aos que utilizaram anfotericina B lipossomal; quanto aos efeitos adversos laboratoriais, esta diferença não foi observada. O risco relativo de desenvolvimento de efeitos adversos clínicos com a anfotericina B desoxicolato foi 2,9 vezes superior, se comparado à anfotericina B lipossomal. Entretanto, a interpretação do

número desses efeitos adversos deve ser vista com cautela, uma vez que boa parte dos pacientes fez uso das duas formulações de anfotericina. Aqueles que receberam a formulação lipossomal após a desoxicolato já apresentavam uma dose acumulada de anfotericina, o que pode, em teoria, contribuir tanto para a cura, quanto para o surgimento de efeitos adversos.

Sabe-se há décadas que a anfotericina B desoxicolato provoca efeitos adversos, principalmente toxicidade renal e cardíaca, que, além da necessidade da administração endovenosa, impedem sua utilização fora de ambiente hospitalar (SAMPAIO et al. 1971, GONTIJO & CARVALHO 2003). Algumas vezes, tais efeitos são intoleráveis do ponto de vista clínico, independentemente das alterações laboratoriais. Pimentel et al. (2011) descreveram o caso de um paciente que adquiriu LC durante uma missão militar no Equador, cujo tratamento com AM por via sistêmica e tópica não alcançou resultados satisfatórios devido a resistência medicamentosa do parasito a este fármaco; entretanto, o paciente não tolerou nenhuma das duas formulações disponíveis de anfotericina B por efeitos adversos clínicos durante a infusão do medicamento, tendo sido seu tratamento finalmente bem sucedido após o emprego de pentamidina. Neves et al. (2010) também relataram toxicidade clínica (náuseas durante a infusão) e laboratorial (hipopotassemia) levando à interrupção do tratamento com anfotericina B na LC por *Leishmania guyanensis*.

É interessante ressaltar que os efeitos adversos clínicos mais frequentes nos pacientes estudados estiveram relacionados à infusão do fármaco, como tremores, calafrios e cefaléia, podendo ser controlados com medicações sintomáticas concomitantes à aplicação. Na sua maioria foram de gravidade leve (grau 1), para ambas as formulações de anfotericina B. Os efeitos adversos laboratoriais, entretanto, resultaram em suspensão temporária da anfotericina B lipossomal ou suspensão

definitiva da anfotericina B desoxicolato com troca da medicação, principalmente nos casos de nefrotoxicidade e hipocalcemia. Efeitos adversos raros, como neurotoxicidade relacionada à anfotericina B lipossomal (GLASSER & MURRAY, 2011); ou anafilaxia com o mesmo fármaco (FILIPPIN & SOUZA, 2006) não foram observados entre os pacientes estudados. Em termos gerais, a anfotericina B lipossomal é bem tolerada. Uma hipótese que explicaria a menor toxicidade renal e cardíaca e uma maior toxicidade hepática da formulação lipossomal de anfotericina B seria o acúmulo preferencial do medicamento em órgãos do sistema reticuloendotelial, tais como o fígado, baço e medula óssea (FILIPPIN & SOUZA, 2006). Entretanto, entre os pacientes aqui estudados, a toxicidade hepática ocorreu apenas em um paciente idoso e em um paciente com coinfeção HIV que estava sob tratamento para tuberculose, o que pode ter contribuído para a hepatotoxicidade; ambos os pacientes apresentaram também toxicidade renal.

Quanto ao único caso de paciente coinfectado com hepatite B e tuberculose e que apresentou toxicidade laboratorial grau 4 (hipocalcemia de 1,8 mEq/l) durante o tratamento com anfotericina B desoxicolato, podemos especular que possa ter havido interação medicamentosa com os tuberculostáticos usados concomitantemente.

Em relação aos desfechos de efetividade, a cura imediata não foi analisada para os pacientes com LM, uma vez que não há critérios claros para este parâmetro com relação ao acometimento de mucosas. Nos casos com LC, os tempos médios e medianos de cura imediata foram semelhantes para ambas as formulações de anfotericina (em torno de 29 a 30 dias). Para o desfecho de cura tardia, considerando em conjunto os pacientes com LC e LM, os tempos médios também foram semelhantes (em torno de 150 a 160 dias) para os pacientes que usaram anfotericina B desoxicolato ou lipossomal. Um dos pacientes com LM tratado com anfotericina B desoxicolato, entretanto,

apresentou tempo para cura tardia muito prolongado, tornando a mediana discrepante entre os pacientes que trataram com uma ou outra formulação.

A média de dose cumulativa maior da formulação lipossomal, se comparada à desoxicolato, independente da forma clínica, porém, mais evidente para a LM, reflete uma maior segurança desta formulação, além da possibilidade de completar a dose cumulativa em intervalo de tempo inferior a formulação desoxicolato.

A média e mediana da dose total cumulativa de anfotericina B lipossomal esteve de acordo com a recomendação do MS para LC e LM. No entanto, a mediana da dose cumulativa de anfotericina B desoxicolato para o tratamento de LM foi muito inferior à dose recomendada, embora para os pacientes com LC estivesse dentro dos limites preconizados. Esta discrepância para os pacientes de LM pode ser explicada por 2 motivos: o primeiro, muitos pacientes já vinham em uso de AM, e necessitaram de pouca quantidade de anfotericina B desoxicolato para obter resolução das lesões; o segundo, alguns pacientes tiveram que interromper o tratamento com esta formulação, devido a efeitos adversos, especialmente nefrotoxicidade. As doses recomendadas para o tratamento de LTA com anfotericina B pelo MS são: 1 a 1,5 g para LC, e 2,5 a 3 g para LM (MS, 2010). Existe um relato de caso de LM com falha de tratamento ao AM que teve sucesso com uma dose cumulativa de anfotericina B abaixo de 1 g (SINGER et al, 1975). Outro relato de caso demonstra cura de LC em paciente diabético com insuficiência renal após apenas 600 mg de anfotericina B lipossomal (AMATO et al, 2004). A anfotericina B desoxicolato tem limite de dose diária de 50 mg, o que torna o tratamento mais lento, fazendo com que possa ser descontinuado com doses menores do que o recomendado, a partir de quando se atinja o desfecho requerido de cura. Com relação à anfotericina B lipossomal, a dose total é ministrada em poucos dias, e o paciente é acompanhado posteriormente no seu processo de cicatrização, que

geralmente dura mais do que o tempo necessário para a administração da medicação. Isto faz com que esta não seja interrompida em consonância com um bom desfecho clínico obtido ainda durante o tratamento.

Necessidade de retratamento nos pacientes que usaram anfotericina B desoxicolato foi verificada em apenas 2 casos, sendo retratados com AM, devido a reativação da doença, após vários anos de cura. Para estes casos, não foi feito retratamento com anfotericina. Entre os pacientes que utilizaram anfotericina B lipossomal, dois necessitaram de retratamento por reativação da doença: um tinha coinfeção HIV, e o outro era um paciente idoso com várias comorbidades – diabetes, hipertensão arterial, nefropatia e cardiopatia; ambos curaram após retratamento com a mesma formulação. Amato et al. (2009) associaram a infecção por HIV e a hipertensão arterial como fatores de risco para falha de tratamento com anfotericina B nos pacientes com LM.

Quanto aos pacientes soropositivos para HIV no presente estudo, apenas um recebeu anfotericina B como primeira escolha; todos os demais foram previamente tratados com AM. Os pacientes com coinfeção leishmaniose-HIV são reconhecidamente propensos a recidivas (BORGES et al. 1999, ALVAR et al. 2008). Os pacientes coinfectados em nosso estudo, todos com a forma clínica LM, mesmo com múltiplos tratamentos prévios com AM por recidivas, permaneceram livres de doença após uso da anfotericina B, com exceção do que necessitou de retratamento. O exame sorológico para HIV não é oferecido rotineiramente a todos pacientes com LTA no LabVigileish, não sendo possível inferir o status sorológico desses pacientes.

Uma revisão sistemática sobre o tratamento da leishmaniose mucosa na América Latina (AMATO et al, 2007) referiu estudos em que a cura em pacientes tratados com anfotericina B atingiu 88% (em mais de 200 pacientes estudados na Bolívia); a

formulação lipossomal mostrava melhores resultados que a desoxicolato, entretanto o pequeno número de pacientes nos estudos relatados constituiu uma fragilidade referida pelos autores desta revisão.

Existem tentativas recentes de estabelecer, para a leishmaniose mucosa, as recomendações de dose efetiva da anfotericina B lipossomal, cumulativas e conforme o peso do paciente. Em pacientes HIV negativos e não responsivos previamente ao antimonial, a anfotericina B lipossomal foi empregada com sucesso em alguns pacientes com leishmaniose mucosa com uma dose cumulativa que variou de 2.000 a 5.300 mg, com média de 3.333 mg (SAMPAIO & MARSDEN, 1997). Amato e colaboradores (2011), estudando pacientes com contraindicações aos antimonials, chegaram a uma dose média eficaz de 2.500 mg ou 35 mg/kg para o tratamento da leishmaniose mucosa, sem recorrências. Murray (2012) refere que a anfotericina B lipossomal usada em uma dose total de 20 a 35 mg/kg parece ser ativa, mas relata que a experiência na LM com anfotericina B lipossomal ainda é limitada. BROWN et al (2005) relata um caso de sucesso em LC com uma dose total de 40 mg/kg. Em nosso estudo, as doses cumulativas por peso foram de 21,5 mg/kg para LC e 43,4 mg/kg para LM. Estudos adicionais são necessários para verificar a dose efetiva de anfotericina B lipossomal no manejo da LTA, tendo em vista o alto custo deste medicamento. O fato de ser administrada em poucos dias funciona como um complicador para se conseguir estabelecer a dose efetiva.

Recentemente, o MS ampliou os critérios para emprego da anfotericina B lipossomal no tratamento da LV no Brasil (MS, 2013). Aguarda-se, para brevemente, uma ampliação dos critérios do MS para uso da anfotericina B lipossomal em pacientes com LTA, tornando mais racional o seu emprego.

7. CONCLUSÃO

1. A principal indicação da anfotericina B desoxicolato para o tratamento da LTA foi o insucesso terapêutico com AM. Já a anfotericina B lipossomal foi principalmente indicada devido a nefrotoxicidade causada pela anfotericina B desoxicolato, o que está de acordo com o protocolo de tratamento preconizado pelo MS.

2. Dos pacientes com LM no LabVigileish, 15,4% usaram anfotericina B em algum momento do tratamento, quando comparados a apenas 2,9% dos pacientes com LC ($p < 0,00001$). Um paciente com LM teve uma probabilidade 5,2 vezes maior de ser tratado com anfotericina B do que um paciente com LC.

3. O tempo de evolução dos pacientes com LM foi significativamente maior do que o dos pacientes com LC ($p = 0,017$).

4. A média e mediana da dose total cumulativa de anfotericina B lipossomal esteve de acordo com a recomendação do MS para LC e LM. No entanto, a mediana da dose cumulativa de anfotericina B desoxicolato para o tratamento de LM foi muito inferior à dose recomendada, embora para os pacientes com LC estivesse dentro dos limites preconizados.

5. Efeitos adversos clínicos e/ou laboratoriais pela anfotericina B foram muito frequentes, quando analisado o conjunto dos pacientes (LC + LM). Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,00001$) entre o número de pacientes com efeitos adversos clínicos pela anfotericina B desoxicolato, em relação aos que utilizaram

anfotericina B lipossomal, sendo estes efeitos leves ou moderados. Quanto aos efeitos adversos laboratoriais, esta diferença não foi observada.

6. As médias em dias para obtenção dos desfechos de cura imediata (LC) e cura tardia (LC e LM) foram semelhantes para ambas as formulações desoxicolato e lipossomal. Todos os pacientes obtiveram cura, exceto os que abandonaram tratamento. Retratamento por reativação da doença após a cura foi observada em 2 pacientes que utilizaram anfotericina B desoxicolato e em 2 pacientes que usaram a formulação lipossomal.

BIBLIOGRAFIA

Albernaz PL, Lanzelotti WP, Ganança MM. Anfotericina B no tratamento de formas otorrinolaringológicas de paracoccidioidomicose e leishmaniose resistentes a sulfas e agentes antimoniais. *Hospital (Rio de Janeiro)*. 1968; 74 (3): 913-20.

Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, DenBoer M, Canavate C, Dedet J-P et al. The relationship between Leishmaniasis na AIDS: the Second 10 Years. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008, 21(2):334-53.

Alving CR. Delivery of liposome-encapsulated drugs to macrophages. *Pharmacotherapy*. 1983; 22: 407-24.

Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, Boulos M, Amato Neto V. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). *J.Antimic.Chemotherapy*. 2000;46:341-2.

Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, Kono A, Maldonado TP, Alves IC, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Tropica*. 2004; 92 (2): 127-32.

Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegão de Camargo R, Duarte MI, Neto VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol*. 2009; 23(9):1026-34.

Amato VS, Tuon FF, Camargo RA, Souza RM, Santos CR, Nicodemo AC. Short report: can we use a lower dose of liposomal amphotericin B for the treatment of mucosal American leishmaniasis? *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85 (5): 818-9.

Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992; 86: 31 – 33.

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.

Azeredo-Coutinho RBG, Conceição-Silva F, Schubach A, Cupolillo E, Quintella LP, Madeira MF, et al. First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(7):735-737.

Barratt G & Legrand P. Comparison of the efficacy and pharmacology of formulations of amphotericin B used in treatment of leishmaniasis. *CurrOpInfectDis*. 2005; 18 (6): 527 – 530.

Bedoya-Pacheco SJ, Araújo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceição-Silva F, Schubach AO et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlations between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84 (6): 901-5.

Bekersky I, Fielding RM, Dressler DE, Lee JW, Buell DN, Walsh TJ. Pharmacokinetics, excretion and mass balance of liposomal amphotericin B (AmBisome) and amphotericin B deoxycholate in humans. 2002;46(3):828-33.

Belkaid Y, von Stebut E, Mendez S, Lira R, Caler E, Bertholet S, et al. 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.

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

Bezold G, Lange M, Gethöffer K, Pillekamp H, Reindl H, Richter C, Schönian G, Weber L, Peter RU. Competitive polymerase chain reaction used to diagnose cutaneous leishmaniasis in German soldiers infected during military exercises in French Guiana. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001; 20 (6): 421-4.

Borges AS, Machado AA, Ferreira MS, Figueiredo JFC, Silva GF, Cimerman S, et al. Concomitância de leishmanioses e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV): estudo de quatro casos. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 1999;32(6):713-19.

Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol*. 2005; 153 (1): 203-5.

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.

Campos EC. South American blastomycosis and American mucocutaneous leishmaniasis. Observations on two patients and therapy with amphotericin B. *Dermatol Trop Ecol Geogr*. 1963; 52: 80 – 6.

Campos-Muñoz L, Quesada-Cortés A, Martín-Díaz MA, Rubio-Flores C, Lucas-Laguna R. Leishmania braziliensis: descrição de um caso pediátrico importado com resposta a anfotericina B liposomal. *Actas Dermatossifilogr* 2007; 99: 42 – 4.

Chalchat P, Colas_Belcour J, Destombes P, Drouhet E, Fromentin H, Martin L , et al. Apropos of a case of mucocutaneous leishmaniasis resistant to antimonials and cure by amphotericin B in Guiana. *Bull. Soc.. Pathol. Exot. Filiales.*1965;58(1):73-80.

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.

Costa JML, Vale KC, França F, Saldanha ACR, Silva JO da, Lago EL, et al. Cura espontânea da leishmaniose causada por leishmania viannia braziliensis em lesões cutâneas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1990;23(4):205-208.

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

DATASUS - Ministério da Saúde.[homepage na Internet] TabNet Linux 2.4: LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. [acesso em 15 dez 2013]; Disponível em:<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinan/lta/bases/ltabr.def>

Deane LM. Sobre Gaspar Vianna, no centenário de seu nascimento. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1985; 80 (2): 122- 124.

D'el Rosal T, Artigao FB, Miguel MJ, de Lucas R, del Castillo F. Successful treatment of childhood cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin B: report of two cases. *J.Trop.Pediatr.* 2010; 56,(2):122-4.

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;33(6):535-543.

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.

D'utra e Silva O. Sobre a leishmaniose tegumentar e seu tratamento. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1915;213-214.

Fagundes A, Marzochi MCA, Fernandes O, Perez MA, Schubach AO, Schubach TMP, et al. First encounter of subclinical human *Leishmania (Viannia)* infection in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(8):1003-1005.

Filippin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. Braz.J.Pharm.Sciences. 2006;42(2):167-94.

Furtado TA. Clinical results in the treatment of American leishmaniasis with oral and intravenous amphotericin. Antibiot Annu. 1959-1960; 7: 631 – 7.

Glasser JS, Murray C. Case report: central nervous system toxicity associated with liposomal Amphotericin B therapy for cutaneous leishmaniasis. Am. J. Med. Hyg. 2011;84(4):566-68.

Gontijo B, de Carvalho M de LR. American cutaneous leishmaniasis. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2003;36(1):71-80.

Lawn SD, Yardley V, Vega-Lopez F, Watson J & Lockwood DN. New World cutaneous leishmaniasis in returned travelers: treatment failures using intravenous sodium stibogluconate. Trans R Soc.Trop.Med.Hyg. 2003; 97: 443-445.

Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramirez L, et al. Clinical and Parasite Species Risk Factors for Pentavalent Antimonial Treatment Failure in Cutaneous Leishmaniasis in Peru. Clin. Infect. Dis. 2008;46(2):223-231.

Machado P, Araújo C, Da Silva AT, Almeida RP, D'Oliveira Jr A, Bittencourt A, et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. Clin. Infect. Dis. 2002;34(12):E69-73.

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.

Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. Rev Soc Bras Med Trop. 1985; 18: 187 – 198.

Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg. 1986; 80: 859 – 876.

Marzochi MC, Coutinho SG, Sabroza PC, Souza WJ. Indirect immunofluorescence reaction and intradermoreaction for American cutaneous leishmaniasis in residents of the Jacarepagua region (Rio de Janeiro). Comparative study of results observed in 1974 and 1978. *Rev Inst Med Trop.* 1980;22(3):149-155.

Marzochi MC, Schubach AO, Marzochi KBF. *Parasitologia humana e seus fundamentos gerais.* Rio de Janeiro : Cimerman & Cimerman. Ed.Atheneu.1999; 9:39-63.

Marzochi MCA, Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthrozoosis and possibilities for their control. *Cad. Saúde Públ.* 1994;10(supl. 2):359-375.

Martino R. Efficacy, safety and cost-effectiveness of Amphotericin B lipid complex (ABLC): a review of the literature. *CurrMed Res Opin.* 2004; 20: 485 – 504.

Mavilia L, Rossi R, Massi D, Difonzo EM, Campolmi P, Cappugi P. Leishmaniasis recidiva cutis: an unusual two steps recurrence. *Int. J. Dermatol.* 2002;41(8):506-507.

Mayrink W, Melo M, Costa C, Magalhães P, Dias M, Coelho M. Montenegro's intradermal test in American cutaneous leishmaniasis after antimonial treatment. *Rev Inst Med Trop.* 1976;18(3):182-185.

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

Ministério da Saúde (Brasil). Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. 2ª Edição. Brasília, DF, 2007, 181 p.

Ministério da Saúde (Brasil). Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, DF, Nota técnica nº 12/2009.

Ministério da Saúde (Brasil). Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª edição atualizada. Brasília, DF: 2010, 180 p.

Ministério da Saúde (Brasil). Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, DF, Nota técnica nº 134/2013.

Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª Edição Atualizada. Brasília, 2010, 180 p.

Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Casos de Leishmaniose Tegumentar Americana. Grandes Regiões e Unidades Federadas (1990 a 2011). [Acesso em 10 dez 2013a]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_casos_de_lta_entre_1990_e_2011.pdf.

Ministério da Saúde [homepage na Internet]. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas (1990 a 2011).[Acesso em 10 dez 2013b]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/2012_11_coeficiente_deteccao_lta_entre_1990_e_2011.pdf.

Miranda JL, Lima NS, Cunha J. Anfotericina B no tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Hospital (Rio de Janeiro). 1961; 59: 1065-87.

Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. Travel. Med. Infect. Dis. 2007;105(1):1-9.

Montenegro, J. A cutis reacção na leishmaniose. Ann. Fac. Méd. Univ. S.P. 1926;1:323-330.

Moreira JS. Estudo da laringite leishmaniótica. Tese. Departamento de Cirurgia. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1994, 118 p.

Morgado FN, Schubach AO, Rosalino CMV, Quintella LP, Santos G, Salgueiro MM, et al. 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.

Motta JO, Sampaio RN. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. J. Eur. Dermatol. Venereol. 2012; 23(3):331-5.

Mueller MC, Fleischmann E, Grunke M, Schewe S, Bogner JR, Löscher T. Relapsing cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009;81(1):52-54.

Murray HW. Leishmaniasis in the United States: treatment in 2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012;86(3):434-40.

NIH. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. United States of America. Division of AIDS Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Version 1.0, December 2004; Clarification August 2009. [acesso em 17 fev 2014]. Disponível em: http://rsc.techres.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_adult_pediatric_adverse_events.pdf

Neves LO, Tahar AC, Gadelha EPN, Silva Jr RM, Guerra JAO, Ferreira LCL et al. Estudo clínico randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. *An. Bras. Dermatol.* 2011;86(6):1092-101.

Nonata R, Sampaio R, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997; 91 (1): 77.

Oliveira AGL, Brito PD, Schubach AO, Oliveira RVC, Saheki MN, Lyra MR, Salgueiro MM, Terceiro BF, Pimentel MIF, Vasconcellos ECF, Valete-Rosalino CM. Influência do estado nutricional na evolução clínica e terapêutica em adultos e idosos com LTA. *Acta Tropica.* 2013; 128 (1): 36-40.

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.

Oliveira MRF, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, et al.. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Rev Soc Brás Med Trop.* 1995; 28 (4) 325 – 32.

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

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;91(2):207-209.

Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves-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.* 1997a;45:496-9.

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.* 1997b;57(6):651-655.

Organização Mundial de Saúde. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.

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.

Pessoa S, Barreto M. Leishmaniose Tegumentar Americana. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação; 1948.

Pimentel MIF, Baptista C, Rubin EF, Vasconcellos ECF, Lyra MR, Salgueiro MM, et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011; 44: 254-6.

Prado JB. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose americana com anfotericina B. *Rev Assoc Med Bras.* 1963; 9: 117 – 22.

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.

Quintella LP, Passos SRL, Miranda LHM, Cuzzi T, Barros MBL, Valle ACF, et al. 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.

Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VMA. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz. J. Med.Biol.Research.* 1999; 32:297-301.

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

Rodrigues KMP, Oliveira MP, Maretti-Mira AC, Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Silva L et al. Influence of the Notch system in the therapeutic response of American tegumentary leishmaniasis. Brit.J.Dermat. 2011;164:1228-34.

Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumineantimoniate. Am J TropMedHyg 2001; 65:456– 65.

Rosa MEA, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: clinical, immunological, and therapeutic aspects. Drug Dev Res. 2011; 72: 437 – 441.

Rugiero HR, Libonatti EJ, Guinzburg J, Negroni R. Anfotericina B na leishmaniose mucocutânea. Rev Asoc Méd Argent. 1964; 78: 27-30.

Sampaio R, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated with AmBisome. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1997; 91: 77.

Sampaio SA, Godoy JT, Paiva L, Dillon NL, Lacaz CS. The treatment of American (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. Arch Dermatol. 1960; 82: 627-35.

Sampaio SA, Castro RM, Dillon NL, Martins JE. Treatment of mucocutaneous (American) leishmaniasis with amphotericin B: report of 70 cases. Int J Dermatol. 1971; 10: 179-181.

Saraiva NG, Weigle K, Segura I, Giannini SH, Pacheco R, Labrada LA, et al. Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection--reactivation or reinfection. Lancet. 1990;336(8712):398-402.

Salles-Gomes L. A intra-dermo-reação de Montenegro na leishamnirose e outras pesquisas afins. Brasil-Medico. 1939;1079-1087.

Schubach AO. Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado] - Instituto Oswaldo Cruz; 1990.

Schubach A, Haddad F, Oliveira-Neto MP, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi G Jr, et al. Detection of Leishmania DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J. Infect. Dis.* 1998a;178(3):911-914.

Schubach A, Marzochi MC, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araujo ML, Oliveira AL, et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998b;58(6):824-827.

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

Schubach A de O, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Vale ACF do, et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2005;38(3):213-217.

Schwartz E, Hatz C, Blum J. New World cutaneous leishmaniasis in travelers. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6 (6): 342-9.

Singer C, Armstrong D, Jones TC, Spiro RH. Imported mucocutaneous leishmaniasis in New York City. Report of a patient treated with amphotericin B. *Am J Med.* 1975; 59 (3): 444 – 7.

Silva A. Avaliação do teste intradérmico de Montenegro em populações militares do Brasil: positividade e resposta inespecífica. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] – Instituto Oswaldo Cruz, Biologia Parasitária; 1999.

Silva M, Lopes R. A Leishmaniose Tegumentar Americana na perspectiva de quem a vivencia [periódico na Internet]. *Online Brazilian Journal of Nursing.* 2004 [acesso em 10 dez 2013];3(2).Disponível em: <http://www.uff.br/nepae/siteantigo/objn302silvalopes.htm>

Silva, AF. A Reação Intradérmica de Montenegro na clínica e na epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar. Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Tese [Doutorado] – Instituto Nacional de Controle e Qualidade em Saúde, Vigilância Sanitária; 2007.

Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania brasiliensis*. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(4):612-6.

Solomon M, Pavlotzky F, Barzilai A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (2): 284 – 9.

Soto J & Soto P. Estado actual y futuro de la terapia anti-leishmaniásica en Colombia. *Biomédica*. 2006; 26 (suppl1): 194 – 206.

Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2008;50(3):157-160.

Teixeira R, Guimarães NA. Anfotericina B na leishmaniose tegumentar americana. Resultados nos casos resistentes e na forma difusa anérgica. *Rev Assoc Med Bras*. 1963; 9: 230-4.

Teodoro U, Spinoza RP, La Salvia Filho V, Guilherme ALF, Lima AP, Junqueira GMB et al. Da necessidade de se adotar e divulgar esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose tegumentar no Paraná. 1991;33(3):199-204.

Tuon FF, Sabbaga Amato V, Floeter-Winter LM, de Andrade Zampieri R, Amato Neto V, Siqueira França FO, et al. Cutaneous leishmaniasis reactivation 2 years after treatment caused by systemic corticosteroids - first report. *Int. J. Dermatol*. 2007;46(6):628-630.

Unger A, O'Neal S, Machado PRL, Guimarães LH, Morgan DJ, Schriefer A, et al. Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2009;80(4):574-579.

Vaconellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Silva FC et al. Short report: intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000-2006). *J.Trop.Med.Hyg*.2012;11:257-60.

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

Vieira-Gonçalves R, Pirmez C, Jorge ME, Souza WJS, Oliveira MP, Rutowitsch MS, et al. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by

Leishmania (Viannia) braziliensis in Paraty, Rio de Janeiro. Int. J. Dermatol. 2008;47(9):926-932.

Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipidic formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. Int.J.Antimicrob.Agents. 2000;13(4):243-8.

ANEXOS

ANEXO A- 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 21045-900

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

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

NOME _____ **DO**
VOLUNTÁRIO: _____

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

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

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

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

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

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

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

médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

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

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

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir 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 a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel ou Dr. Armando de Oliveira Schubach, nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida

no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

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

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

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

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

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 antimoniatos 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:	Data
_____	_____
Nome testemunha ² :	Data

ANEXO B

FORMULÁRIO

PROJETO: “AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA E O EMPREGO DA ANFOTERICINA B NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM PACIENTES ATENDIDOS NUM CENTRO DE REFERÊNCIA NO RIO DE JANEIRO ENTRE 1989 E 2012”.

I- Identificação

- a) Iniciais: _____
- b) Prontuário: _____
- c) Endereço: _____
- d) Área: _____
- e) Naturalidade: _____
- f) Data de nascimento: _____ Idade: _____
- g) Gênero: _____
- h) Cor da pele: _____
- i) Escolaridade: _____
- j) Ocupação habitual: _____
- k) Peso: _____

II- Antecedentes pessoais:

- a) Doenças anteriores, comorbidades: _____

- b) Uso atual de medicamentos: _____

- c) Internações anteriores / especificar a causa da internação: ____

III- Doença atual

a) Tempo de evolução pré-tratamento:

b) Intradermorreação de Montenegro:

c) Número de lesões:

d) Descrição das lesões:

- cutâneas: _____

- mucosas: _____

- cutaneomucosas: _____

IV- Tratamento

a) Data do início do tratamento:

b) Medicamento(s) usado(s) previamente a anfotericina:

c) Uso da anfotericina B como: 1ª tratamento () 2ª tratamento ()
3ª tratamento () 4ª tratamento ()

d) Formulação (ões) de anfotericina B utilizada (s): _____

e) Indicação (ões) do uso da anfotericina B desoxicolato: _____

f) Indicação (ões) do uso da anfotericina B lipossomal: _____

g) Dose diária de anfotericina B desoxicolato: _____

h) Dose diária de anfotericina B lipossomal: _____

i) Dose cumulativa de anfotericina B desoxicolato:

j) Dose cumulativa de anfotericina B lipossomal:

k) Efeitos adversos clínicos anfotericina B
desoxicolato: _____

l) Efeitos adversos laboratoriais Anfotericina B desoxicolato: _____

m) Efeitos adversos clínicos Anfotericina B lipossomal: _____

n) Efeitos adversos laboratoriais Anfotericina B lipossomal: _____

o) Interrupção por efeito adverso (Anfo B desoxicolato): _____

p) Interrupção por efeito adverso (Anfo B lipossomal): _____

q) Tempo até a cura imediata / Anfo B desoxicolato: _____

r) Tempo até a cura imediata / Anfo B lipossomal:

ANEXO C

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta terapêutica e o emprego da anfotericina B no tratamento de leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos num centro de referência no Rio de Janeiro entre 1989 a 2012

Pesquisador: Maria Inês Fernandes Pimentel

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15081213.1.0000.5262

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

Patrocinador Principal: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC / FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 286.637

Data da Relatoria: 13/05/2013

Apresentação do Projeto:

As leishmanioses representam um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, ocupando um lugar de destaque como uma das seis doenças infecto-parasitárias de maior importância. A infecção humana por *Leishmania* produz uma variedade de manifestações clínico-patológicas, podendo ser agrupadas em Leishmaniose Tegumentar Americana/LTA (com acometimento de pele e/ou mucosas das vias aerodigestivas superiores) e Leishmaniose Visceral Americana/LVA (doença sistêmica que acomete particularmente fígado, baço, medula óssea e linfonodos) de acordo com os distintos tropismos dos parasitas envolvidos na infecção. A LTA é doença endêmica em expansão no Brasil. Nos últimos anos, perto de 30.000 casos têm sido notificados anualmente. No Rio de Janeiro, a LTA é causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação do vetor *Lutzomyia intermedia* ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar. É sabido que as espécies causadoras de leishmaniose apresentam comportamento diferente frente ao tratamento com antimoniais pentavalentes, além do fato que algumas populações de *Leishmania* poderiam desenvolver resistência a esta medicação, causada provavelmente por seleção natural de clones. Os antimoniais pentavalentes constituem as drogas de primeira linha para o tratamento das leishmanioses, entretanto, alguns outros regimes terapêuticos têm sido sugeridos. A anfotericina B é considerada droga de primeira escolha para o tratamento de

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.045-900

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 286.637

gestantes com LTA ou pacientes que a priori não possam utilizar o antimonial pentavalente, sendo de segunda escolha para aqueles que não obtiveram resposta satisfatória ou desenvolveram eventos adversos graves após o uso do antimonial. A anfotericina B na sua formulação desoxicolato deve ser diluída em solução de glicose 5% a uma concentração de 0,1 mg/ml. A administração deve ser diária ou em dias alternados, por um período de 1 a 4 horas de infusão endovenosa. A dose inicial é de 0,3-0,5 mg/Kg/dia, aumentando-se progressivamente até 1 mg/Kg/dia, até alcançar a dose máxima diária de 50 mg. As doses totais recomendadas são de 1 a 1,5 g para LC e, de 2,5 a 3g para LM. Os efeitos colaterais mais frequentes da anfotericina B desoxicolato são: febre, náuseas, vômitos, hipopotassemia e flebite no local da administração intravenosa, que podem ser evitados ou atenuados pelo uso simultâneo de antitérmicos, antieméticos, reposição de Potássio e hidrocortisona 50 a 100 mg acrescentados ao soro. Tais sintomas não contra-indicam o uso da anfotericina B, embora alguns pacientes tenham baixa tolerância. Podem acontecer ainda anorexia, insuficiência renal, anemia, leucopenia e alterações cardíacas. Devido aos parafeitos, indica-se monitoramento semanal com eletrocardiograma, dosagem séria das enzimas hepáticas, avaliação da função renal e do Potássio sérico. Formulações lipídicas desta medicação foram desenvolvidas na tentativa de melhorar sua eficácia e tolerabilidade, especialmente a toxicidade renal, sendo mais seletivas no dano para as células fúngicas ou parasitárias que para as células do hospedeiro mamífero. A meia-vida das formulações lipídicas é mais curta do que da anfotericina B desoxicolato, pois aquelas se concentram dentro das células fagocíticas, aumentando as concentrações da medicação nos tecidos infectados. Seu uso é limitado pelo alto custo e pela necessidade de administração endovenosa. No Brasil, a anfotericina B lipossomal está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento da leishmaniose visceral; seu uso na leishmaniose tegumentar é considerado off-label. O Ministério da Saúde respalda seu uso na leishmaniose tegumentar nos casos em que todas as demais opções terapêuticas tenham sido utilizadas sem sucesso ou contraindicadas. Pretende-se estudar o uso da anfotericina B no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012, descrevendo as indicações para o uso das diferentes formulações do medicamento, os eventos adversos observados durante e após o uso destas formulações, bem como avaliar a respectiva resposta terapêutica.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a resposta terapêutica e o emprego da anfotericina B no tratamento da Leishmaniose

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 286.637

Tegumentar Americana no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (Lab Vigileish), IPEC, FIOCRUZ entre 1989 e 2012. Isso inclui: 1- Descrever as indicações para o uso das diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da LTA no Lab Vigileish, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012. 2- Descrever as doses cumulativas utilizadas para as diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM). 3- Descrever os eventos adversos relacionados ao uso das diferentes formulações de anfotericina B, tentando correlacionar com a diversidade da população atendida. 4- Descrever a evolução clínica durante e após o uso das diferentes formulações de anfotericina B, considerando os desfechos de cura imediata e tardia, insucesso terapêutico, reativação de lesão cutânea prévia, aparecimento de novas lesões cutâneas, e aparecimento de lesão mucosa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não aplicável.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto ora submetido a esse comitê prevê um estudo descritivo seccional, com análise retrospectiva, a partir da coleta de dados obtidos dos prontuários de pacientes atendidos no Lab. Vigileish, IPEC, FIOCRUZ, entre janeiro de 1989 e dezembro de 2012, que tenham utilizado anfotericina B em qualquer de suas formulações para o tratamento de LTA. Por ser esse um subprojeto de outro, intitulado "Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em LTA - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz", já submetido e aprovado por esse Comitê (CAAE 0016.0.009-02), de 2002, e que já previa, entre outros, "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", pensamos ser desnecessário impor qualquer exigência, ou mesmo, sugerir modificações que venham a garantir os direitos éticos dos sujeitos de pesquisa para a condução do estudo atual. Lembramos que todos os pacientes/sujeitos de pesquisa desse novo estudo são ou maiores de idade que previamente tenham já assinado termo de consentimento livre e esclarecido, ou menores de idade com termo de consentimento livre e esclarecido assinado por seus pais ou responsáveis.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não aplicável.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manginhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 21.045-900

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

INSTITUTO DE PESQUISA
CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
IPEC / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 286.637

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Este projeto foi apreciado e aprovado em reunião de 13 de maio de 2013.

RIO DE JANEIRO, 03 de Junho de 2013

Assinador por:

Léa Ferreira Camillo-Coura
(Coordenador)

Dr^a Léa Ferreira Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Mat. SIAPE 003709620
IPEC / FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.045-900

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ipec.fiocruz.br

ANEXO D

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Nós, Maria Letícia Fernandes Oliveira Nascimento, aluna de mestrado, Maria Inês Fernandes Pimentel, orientadora e Sandro Javier Bedoya Pacheco, orientador do projeto de pesquisa intitulado *“Avaliação da resposta terapêutica ao emprego da anfotericina b no tratamento das modalidades cutânea e mucosa de leishmaniose em pacientes atendidos num centro de referência no Rio de Janeiro entre 1989 e 2012”*, comprometemo-nos a manter a confiabilidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

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

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

Rio de Janeiro, 01 de março de 2013.

Maria Letícia Fernandes Oliveira Nascimento

Maria Inês Fernandes Pimentel

Sandro Javier Bedoya Pacheco