

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde**

**ANÁLISE DA TOXICIDADE RELACIONADA AO USO INTRALESIONAL DE
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA LOCALIZADA**

Herbert José Fernandes

Belo Horizonte

2019

DISSERTAÇÃO

MSC – IRR H. J. FERNANDES

2019

HERBERT JOSÉ FERNANDES

**ANÁLISE DA TOXICIDADE RELACIONADA AO USO INTRALESIONAL DE
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA PARA TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA LOCALIZADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou/ Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – área de concentração de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Orientação: Dra. Gláucia Fernandes Cota

Belo Horizonte

2019

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB/6 1975

F363a Fernandes, Herbert José.
2019

Análise da toxicidade relacionada ao uso intralesional de antimoníato de meglumina para tratamento da leishmaniose cutânea localizada / Herbert José Fernandes. – Belo Horizonte, 2019.

XVII, 92 f.: 15, 94 il.; 210 x 297 mm.

Bibliografia: f. 83-88

Dissertação – Dissertação para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou. Área de concentração: – área de concentração de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

1. Leishmaniose Mucocutânea 2. Antimônio/toxicidade 3. Infiltração intralesional I. Título. II. Cota, Gláucia Fernandes (Orientação).

CDD – 22. ed. – 616.936

HERBERT JOSÉ FERNANDES

**ANÁLISE DA TOXICIDADE RELACIONADA AO USO INTRALESIONAL DE
ANTIMONIATO DE MEGLUMINA PARA TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE
CUTÂNEA LOCALIZADA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou/ Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – área de concentração de Doenças Infecciosas e Parasitárias

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Gláucia Fernandes Cota (IRR/FIOCRUZ MINAS) Titular

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (INI Evandro Chagas/FIOCRUZ) Titular

Prof. Dr. Alexandre Sampaio Moura (HEM/FHEMIG) Titular

Prof. Dr. Marcelo Antônio Pascoal Xavier (IRR/FIOCRUZ MINAS) Suplente

Dissertação defendida e aprovada em Belo Horizonte aos 28/02/2019

DEDICATÓRIA

Novamente estou à teus pés, no altar-mor deste templo vetusto, para agradecer-lhe, ó querida Mãe, e lhe dedicar mais esse esforço. Tu que desde o primeiro ato esteve presente, junto à nosso Pai, projetaste esta missão desde o ventre de minha mãe.

Dedico ainda à mulher de minha história, Marcela e nosso amor transcendental. Aos meus queridos pais, dos quais tenho privilégio de ter quatro: Rosângela e Miguel, Carlinhos e Léia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Gláucia Fernandes Cota, pela energia, disponibilidade, compreensão e sobretudo pela oportunidade a mim conferida. Como sempre dizia na época de residência no Hospital Eduardo de Menezes, feliz será o dia em que puder compartilhar, de uma parcela diminuta que seja, de seu vasto conhecimento e experiência clínica;

Agradeço à colega de mestrado, Rosiana Estéfane da Silva, que não só dividiu comigo os anseios e preocupações durante essa caminhada, como fez parte de forma ativa desse estudo, muitas vezes recordando de cada paciente, de cada procedimento e complicações;

Ao Dr. Dario Brock Ramalho, que me incentivou a trilhar essa jornada e que também contribuiu para realização deste estudo;

A todos da equipe do ambulatório do Centro de Referência em Leishmanioses do Instituto René Rachou – FIOCRUZ MINAS, sempre solícitos e cordiais;

Ao grupo de Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias, em especial à Dra. Ana Rabello, por ter permitido que a ideia prosseguisse no início do programa;

À toda equipe da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Estado de Minas Gerais, em especial à Marta Gontijo de Aguiar, Mirna d'Auriol Souza e Josianne Nicácio Silveira, pela contribuição com os dados da concentração plasmática de antimônio, pela paciência em compartilhar seu conhecimento em farmacocinética e ajuda na interpretação dos resultados;

Enfim, a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para essa dissertação e, em especial, aos pacientes que, apesar de inúmeras adversidades, se puseram a serviço da produção de evidência científica, na busca por melhorias na assistência em saúde, sobretudo pública.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A leishmaniose cutânea é a principal forma de acometimento da leishmaniose tegumentar. Trata-se de doença negligenciada de transmissão vetorial associada à elevada morbidade, o que se relaciona à doença em si como ao tratamento disponível, embasado por frágil evidência científica e relacionado à alta toxicidade, o que se aplica principalmente aos compostos antimoniais de uso sistêmico. A terapia baseada na infiltração intralesional de antimônio tem revelado eficácia equivalente à observada com o tratamento por via parenteral, no entanto, faltam dados robustos de segurança que permitam recomendações assertivas sobre a monitorização indicada durante o uso dessa modalidade terapêutica. **OBJETIVO:** Avaliar o perfil de segurança da terapia para leishmaniose cutânea baseada na infiltração intralesional de antimônio de meglumina. **MÉTODOS:** Estudo clínico, fase II, não controlado, unicêntrico. Foram avaliados 53 pacientes com leishmaniose cutânea localizada tratados por infiltração intralesional de antimônio de meglumina entre agosto de 2015 e janeiro de 2017. O esquema terapêutico baseou-se em, no máximo, oito infiltrações semanais, utilizando técnica previamente padronizada e os eventos adversos foram ativamente monitorados semanalmente, enquanto durava o tratamento e, depois, aos 3, 6 e 12 meses do início do tratamento. Dosagens seriadas da concentração plasmática de antimônio foram realizadas nas primeiras horas após a primeira infiltração de antimônio e, depois, semanalmente, antes de cada infiltração. Foram avaliados, além da incidência de eventos adversos clínicos locais e sistêmicos, laboratoriais e eletrocardiográficos, também sua intensidade, gravidade e relação causal com o tratamento administrado. **RESULTADOS:** A população estudada tinha predominância de homens (60%), adultos jovens ($43,7 \pm 17,1$ anos) e com lesão cutânea única (86,6%). Em média os pacientes receberam 6 ± 2 infiltrações, com volume total infiltrado de $27,3 \pm 17,1$ ml. No geral, 86,9% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso clínico. Os eventos locais foram os mais frequentes (83%) (prurido, edema e dor local), seguidos pelos sistêmicos (47,3%) (mialgia, artralgia e cefaleia). Alterações laboratoriais ocorreram em 32% dos casos e, eletrocardiográficas, em 64,1%. Exceto por dois pacientes que apresentaram reação de hipersensibilidade e um paciente com prolongamento de QTc de intensidade grau 3, todos os eventos identificados foram leves a moderados, não demandando nenhuma intervenção clínica. Foram identificados alguns fatores associados à ocorrência de eventos adversos durante o tratamento, a saber: tabagismo se mostrou estatisticamente associado com a ocorrência de prolongamento do intervalo QTc, homens

apresentaram risco aumentado em relação às mulheres de desenvolverem bradicardia e a presença de hipertensão arterial se mostrou associada à ocorrência de eventos adversos clínicos. A curva de distribuição plasmática de antimônio nas primeiras 6 horas após a infiltração foi similar à descrita com a administração intramuscular do medicamento, sendo que a maior parte dos pacientes não apresentava antimônio detectável nas dosagens semanais ao longo do tratamento. Nenhuma associação foi observada entre a concentração plasmática de antimônio e a ocorrência de eventos adversos, nesta amostra. **CONCLUSÕES:** No geral, o tratamento por infiltração intralesional de antimonato de meglumina foi bem tolerado, predominando eventos adversos de intensidade leve a moderada no local da infiltração, com taxa de ocorrência estável ao longo do tratamento. A ocorrência de eventos adversos à distância e a documentação da eficiente absorção sistêmica de antimônio propiciada pela via subcutânea alertam para os mesmos riscos de toxicidade hepática, pancreática e cardíaca já descritos com o tratamento por via parenteral, sugerindo que o principal fator determinante da segurança da abordagem seja o uso de menores volumes de medicamento e não a via de administração.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea; antimônio; infiltração intralesional; toxicidade; segurança.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cutaneous leishmaniasis is the main form of cutaneous leishmaniasis. It is a neglected vector-borne disease, associated with high morbidity, which is related to the disease itself and to the available treatment, based on fragile scientific evidence and related to high toxicity, which applies mainly to antimonial compounds used parenterally. Therapy based on intralesional antimonial infiltration has shown efficacy equivalent to that seen with parenteral treatment, however, there is a lack of robust safety data that allow assertive recommendations on clinical and laboratorial monitoring during the use of this therapeutic modality. **OBJECTIVE:** To evaluate the safety profile of the therapy for cutaneous leishmaniasis based on the intralesional infiltration of meglumine antimoniate (MA). **METHODS:** Phase II, uncontrolled, unicentric clinical trial. Fifty-three patients with localized cutaneous leishmaniasis treated by intralesional infiltration of meglumine antimoniate between August 2015 and January 2017 were evaluated. The therapeutic regimen was based on a maximum of eight weekly infiltrations. The intralesional infiltration was performed according to a previously standardized technique and the adverse events were actively monitored weekly throughout the treatment and then at 3, 6 and 12 months after initiation of treatment. Serial dosages of plasma antimony concentration were performed within the first hours after the first infiltration of MA and then weekly before each infiltration. In addition to the incidence of local and systemic, laboratory and electrocardiographic adverse events, the intensity, severity and causal relationship with the administered treatment were also evaluated. **RESULTS:** The studied population had a predominance of men (60%), young adults (43.7 ± 17.1 years) with a single skin lesion (86.6%). On average, the patients received 6 ± 2 intralesional infiltrations, with a total infiltrated volume of 27.3 ± 17.1 ml. Overall, 86.9% of the patients had at least one clinical adverse event. Local events were the most frequent (83%) (pruritus, edema and local pain), followed by systemic ones (47.3%) (myalgia, arthralgia and headache). Laboratory abnormalities occurred in 32% of the cases and, electrocardiographically, in 64.1%. Except for two patients who presented a hypersensitivity reaction and one patient with grade 3 intensity QTc prolongation, all identified events were mild to moderate, requiring no clinical intervention. Some factors associated with the occurrence of adverse events during treatment were identified, namely: smoking was statistically associated with the occurrence of

prolonged QTc interval, men were at increased risk of developing bradycardia in relation to women and the presence of arterial hypertension was associated with the occurrence of clinical adverse events. The plasma antimony distribution curve in the first 6 hours after infiltration was similar to that described with the intramuscular administration of MA, and most of the patients had no detectable antimony at the weekly dosages throughout the treatment. No association was observed between the antimony plasma concentration and the occurrence of adverse events in this population. **CONCLUSIONS:** In general, treatment with intralesional infiltration of MA was well tolerated, with adverse events of mild to moderate intensity at the site of infiltration, with a stable rate of occurrence throughout the treatment. The occurrence of systemic adverse events and the confirmation of an efficient systemic absorption of antimony provided by the subcutaneous route warn of the same risks of hepatic, pancreatic and cardiac toxicity already described with the antimony parenteral treatment, suggesting that the main determinant of the safety of the intralesional approach be the use of smaller volumes of MA and not the route of administration.

Keywords: cutaneous leishmaniasis; intralesional infiltration; antimony; toxicity; safety

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Lesão cutânea do paciente #102 antes da realização da terceira infiltração intralesional de AM-----	50
FIGURA 2. Lesão cutânea do paciente #102 24 horas após realização da terceira infiltração intralesional de AM-----	50
FIGURA 3. Lesão cutânea do paciente #102 12 horas após realização da quarta infiltração de AM intralesional-----	51
FIGURA 4. Lesão cutânea reepitelizada do paciente #102 em avaliação após um ano do início do tratamento-----	51

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Taxa de pacientes com antimônio detectável no plasma ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	43
GRÁFICO 2. Curva de concentração plasmática de antimônio ($\mu\text{g}/\text{dL}$) durante tratamento por infiltração intralesional de AM, por participante, no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	43
GRÁFICO 3. Taxa de eventos adversos clínicos sistêmicos durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	47
GRÁFICO 4. Distribuição da taxa de eventos adversos clínicos locais e sistêmicos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	47
GRÁFICO 5. Distribuição da taxa de eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	56

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Descrição esquemática dos momentos em que foram realizados os exames laboratoriais e avaliados os achados clínicos de efeitos adversos durante o tratamento com uso de antimônio intralesional-----	32
QUADRO 2. Graduação geral da gravidade de eventos adversos baseada no protocolo DAIDS, 2017-----	33
QUADRO 3. Graduação de eventos adversos clínicos sistêmicos, conforme protocolo DAIDS, 2017-----	33
QUADRO 4. Graduação de eventos adversos clínicos locais, conforme protocolo DAIDS, 2017-----	34
QUADRO 5. Graduação de eventos adversos laboratoriais conforme protocolo DAIDS, 2017-----	35
QUADRO 6. Graduação de prolongamento de intervalo QTc, conforme protocolo DAIDS, 2017-----	35
QUADRO 7. Algoritmo de Naranjo-----	36

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características demográficas dos portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	39
TABELA 2. Características da lesão de LC entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	40
TABELA 3. Características da infiltração intralesional de AM entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	41
TABELA 4. Dosagem plasmática de antimônio entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	42
TABELA 5. Pacientes com eventos adversos clínicos registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	45
TABELA 6. Pacientes com eventos adversos clínicos locais registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	46
TABELA 7. Descrição da intensidade, relação de causalidade com o procedimento de infiltração, conduta e desfecho de episódios de infecção bacteriana registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	48
TABELA 8. Pacientes com eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	54
TABELA 9. Taxa de ocorrência de eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017--	55
TABELA 10. Intensidade, análise de causalidade, conduta e desfecho dos eventos com prolongamento do intervalo QTc registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	56
TABELA 11. Análise univariada da associação entre a ocorrência de qualquer EA e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	58
TABELA 12. Análise univariada da associação entre a ocorrência de qualquer EA e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	59

TABELA 13. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA local e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	60
TABELA 14. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA local e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	61
TABELA 15. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA clínico sistêmico e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	62
TABELA 16. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA clínico sistêmico e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	63
TABELA 17. Análise univariada da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e características demográficas, clínicas e tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	64
TABELA 18. Análise univariada da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	65
TABELA 19. Análise univariada da associação entre a ocorrência de bradicardia e características demográficas, clínicas e tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	66
TABELA 20. Análise univariada da associação entre a ocorrência de bradicardia e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	67
TABELA 21. Análise univariada da associação entre a ocorrência de aumento de intervalo QTc e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	68
TABELA 22. Análise univariada da associação entre a ocorrência de prolongamento de iQTc e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	69

TABELA 23. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA de qualquer natureza e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática de AM em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	70
TABELA 24. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA local e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	70
TABELA 25. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA sistêmico e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	71
TABELA 26. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	71
TABELA 27. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de bradicardia e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	72
TABELA 28. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de prolongamento de intervalo QTc e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017-----	73
TABELA 29. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de prolongamento de intervalo QTc e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017 – Modelo 2-----	73

LISTA DE ABREVIATURAS

- AM - Antimoniato de Meglumina
C1h - primeira dosagem de antimônio no plasma
CRL - Centro de Referência em Leishmanioses
EA - Evento adverso
ECG - Eletrocardiograma
ELISA - Ensaio imunoenzimático
FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz
IDRM - Intradermoreação de Montenegro
IRR - Instituto René Rachou
LC - Leishmaniose cutânea
LT - Leishmaniose tegumentar
LV - Leishmaniose visceral
MS - Ministério da Saúde do Brasil
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Reação em cadeia de polimerase
RIFI - Reação de imunofluorescência indireta
Sb - Antimônio
Sb^{III} - Antimônio trivalente
Sb^V - Antimônio pentavalente
TGO - Transaminase oxalacética
TGP - Transaminase pirúvica

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO -----	18
JUSTIFICATIVA -----	27
OBJETIVO PRINCIPAL -----	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS -----	29
MÉTODOS -----	30
RESULTADOS -----	39
DISCUSSÃO -----	74
CONCLUSÕES -----	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	82
ANEXO I – Ficha de seguimento I -----	89
ANEXO II – Ficha de seguimento II -----	90
ANEXO III – Ficha de avaliação de cura -----	91
ANEXO IV – Folha para coleta de plasma para Pk -----	92

INTRODUÇÃO

Leishmaniose tegumentar - dados epidemiológicos, diagnóstico e apresentação clínica

As leishmanioses compreendem grupo de doenças causadas por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, consideradas uma das seis mais prevalentes endemias infecciosas e importante causa de morbidade em todo o mundo (BRASIL, 2017; WHO, 2008). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco, com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano (WHO, 2008). Ocorrem em regiões tropicais e subtropicais do Velho e Novo Mundo, com acometimento de vísceras (leishmaniose visceral) ou da pele e/ou mucosas (leishmaniose tegumentar - LT) (ARONSON et al., 2016; WHO, 2008), sendo a forma cutânea (LC) a mais prevalente (ARONSON et al., 2016; FAGHIHI, TAVAKOLI-KIA, 2003; FREITAS et al., 2015; WHO, 2008). No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação, foram notificados 235.301 casos de LT entre 2007 a 2017, 93,8% deles com a forma cutânea. As maiores taxas de incidência ocorrem em pacientes adultos, masculinos, na faixa etária produtiva entre 20 e 59 anos (DATASUS, 2017). Inicialmente a doença prevalecia como uma zoonose restrita ao ambiente silvestre, sendo hoje descrita no ambiente periurbano e relacionada a algumas atividades econômicas (BRASIL, 2017).

Leishmania é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*, parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear, com duas formas principais: promastigota (flagelada) e amastigota (aflagelada). No Brasil as três principais espécies envolvidas na forma tegumentar são: *L. brasiliensis*, *L. guyanensis* e *L. amazonensis*, sendo a transmissão veiculada por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* (BRASIL, 2017).

As manifestações clínicas da LT são variáveis e refletem a complexa interação entre a resposta imune do hospedeiro e a virulência da espécie de *Leishmania* infectante. Classicamente a doença é sub-dividida nas formas cutânea, localizada ou disseminada, difusa e mucosa. Na apresentação cutânea localizada, a lesão típica é uma úlcera crônica única com limites bem definidos, bordas endurecidas e fundo granuloso. As lesões podem ser múltiplas, em forma de pápulas, nódulos e placas verrucosas, geralmente distribuídas em até dois dermatômos, frequentemente localizadas em regiões expostas como membros e face. Caracteristicamente, as lesões são pouco dolorosas, exceto quando há infecção bacteriana secundária (ARONSON et al., 2016; BRASIL, 2017).

A forma disseminada da doença apresenta-se com lesões essencialmente nodulares pequenas, distribuídas em diferentes áreas do corpo. Ocorre principalmente em homens com mais de quarenta anos de idade e se apresenta por múltiplas pequenas lesões (há relatos de centenas), muitas vezes acompanhadas por acometimento de mucosas de sistema digestivo e respiratório altos ou órgãos genitais (BRASIL, 2017).

Já a forma cutânea difusa, encontrada no Brasil principalmente na região Amazônica e causada pela *L. amazonensis*, caracteriza-se por acometimento cutâneo infiltrativo difuso, expressão de uma resposta TH2 exacerbada e resposta TH1 ineficiente, sendo considerada a forma anérgica da doença. Estes pacientes não respondem aos tratamentos disponíveis, ou quando respondem, a resposta é insuficiente e transitória (BRASIL, 2017).

Por fim, LT pode se manifestar também com acometimento mucoso tardio e exclusivo, acometendo preferencialmente a mucosa nasal, mas também outros sítios em vias aéreas superiores, com lesões desfigurantes e significativo comprometimento funcional (AMATO et al., 2008; ARONSON et al., 2016; BRASIL, 2017; GOTO; LINDOSO, 2012; SOTO et al., 2013).

De acordo com os registros de vigilância epidemiológica disponíveis no Brasil (DATASUS, 2017), a apresentação cutânea tem representado 95% das notificações de LT de forma estável nos últimos anos, sendo a forma mucosa responsável por 5% dos casos. Dentre os casos com a forma cutânea, com base em descrições de séries de casos e experiência acumulada em centros de referência no Brasil, estima-se que entre 60 e 80% sejam da forma cutânea localizada (MURBACK et al., 2011; PONTELLO JUNIOR; GON; OGAMA, 2013), o que torna esta condição prioridade em investimento em métodos diagnósticos acessíveis e terapias menos tóxicas.

As recomendações do Ministério da Saúde do Brasil para o manejo da LT são encontradas no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, vigente desde fevereiro de 2017 (BRASIL, 2017) como uma atualização da versão anterior do documento, edição de 2010. De acordo com o manual brasileiro, o diagnóstico da LC se baseia em critérios clínicos e epidemiológicos, devendo ser confirmado por exames complementares.

A identificação do parasita (*Leishmania*) ou parte dele em amostras de tecido é considerada a confirmação definitiva da infecção, podendo ser realizada através dos métodos parasitológicos (exame direto ou cultura) ou molecular, destes, o mais utilizado é a técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Apesar de alta especificidade, tais técnicas têm inconvenientes que limitam sua utilização, seja a redução da sensibilidade do exame parasitológico em função do tempo de lesão cutânea, seja o alto custo do método molecular.

São vários os procedimentos descritos para obtenção de espécimes biológicos para o diagnóstico parasitológico da leishmaniose tegumentar, dentre eles biópsia, escarificação do bordo da lesão e aspirado de lesão para realização da pesquisa direta e cultivo, estando a sensibilidade do exame descrita entre 50 e 75% para a forma cutânea e menor que 20% para a forma mucosa (GOTO; LINDOSO, 2010; VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015). Nenhum teste molecular para *L. braziliensis* encontra-se registrado no Brasil. Entretanto, testes produzidos por metodologia “*in house*” vem sendo usados em centros de referência para o tratamento da leishmaniose no país, com significativa variação metodológica (GOMES et al., 2008), mas desempenho alto - sensibilidade variando de 97,1% e 100% (ARONSON et al., 2016; BOGGILD et al., 2010; GOTO; LINDOSO, 2010) na diversas formas de LT (BOGGILD et al., 2011).

Diferentemente dos métodos parasitológicos, os métodos imunológicos como a Intradermorreação de Montenegro (IDRM) e os testes sorológicos são baseados na resposta imune do hospedeiro. Estima-se uma positividade de 80% e 98% da IDRM para as formas cutânea e mucosa de LT (LUZ et al., 2009; REED, 1996; REIS et al., 2008; SASSI; LOUZIR; SALAH, 1999; SHAW; LAISON, 1975) respectivamente, sendo caracteristicamente negativa na forma cutânea difusa. IDRM apresenta, contudo, baixa especificidade, sem diferenciar infecção passada de doença ativa. Cabe ressaltar, entretanto, que a produção do antígeno para a IDRM está interrompida no Brasil desde 2015, por inexistência de plataformas que atendam todas as exigências legais para sua produção. Por sua vez, os testes sorológicos, amplamente usados no diagnóstico da forma visceral de leishmaniose, tem seu papel ainda indefinido no diagnóstico da forma tegumentar da doença (KAR, 1995; RAMIREZ et al., 2000). Com desempenho variado, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), o ensaio imunoenzimático (ELISA) e a reação de imunoblot (Western Blot) já foram avaliados em diversas formas clínicas de LT, sempre em estudos pequenos e metodologicamente limitados, o que impede uma conclusão definitiva sobre a acurácia do método sorológico, especialmente para LC (GOMES et al., 2014; VRIES; REEDIJK; SCHALLIG, 2015).

Panorama do tratamento da Leishmaniose cutânea

O tratamento de LC é ainda embasado por frágil evidência científica, sendo considerado um desafio pela alta toxicidade das opções terapêuticas disponíveis. Além de promover a cicatrização das lesões de pele, cuja taxa de cura espontânea no Novo Mundo é extremamente baixa (COTA et al., 2016), admite-se que o tratamento adequado e oportuno possa reduzir o risco de recidiva mucosa tardia, complicação associada quase que exclusivamente a *L braziliensis*, espécie mais prevalente no Brasil, mas cujos fatores de risco e proteção não foram ainda identificados.

Em todo o mundo, constituem drogas de primeira linha no tratamento de LC os derivados pentavalentes de antimoniato, seja em sua forma estibugluconato (Pentostan[®]) seja em sua forma antimoniato de meglumina (AM), esta última, disponível no Brasil, produzida pela SANOFI-AVENTIS e distribuída pelo Ministério da Saúde sob o nome comercial Glucantime[®]. Além de AM, o arsenal terapêutico disponível para tratamento de LC hoje no Brasil é constituído por anfotericina B lipossomal e pentamidina. Outras opções tais como paromomicina, miltefosina, crioterapia e termoterapia ainda não são formalmente recomendadas no Brasil.

De acordo com recomendação do Ministério da Saúde do Brasil (MS), antimoniato de meglumina consiste em primeira opção para todas as formas presumidas de LT por *L braziliensis*, com exceção dos pacientes com restrições ao uso de antimônio, a saber gestantes, maiores de 50 anos, transplantados e portadores de disfunção cardíaca, renal ou hepática. Preconizado tradicionalmente para uso por via intramuscular ou endovenosa, recentemente, em 2017, passou também a ser recomendado em infiltração intralesional (BRASIL, 2017).

Alternativamente, para pacientes apresentando falha ou contraindicação ao uso de derivados de antimônio, anfotericina B em sua formulação lipossomal é também disponibilizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, ainda que de maior custo e sustentada por escassa evidência de eficácia na LT, além do inconveniente do uso parenteral exclusivo e associação a vários eventos adversos significativos, incluindo reações durante a infusão, nefrotoxicidade, hipocalemia e miocardite. Já a pentamidina tem como principais efeitos colaterais dor, induração e abscesso no local de aplicação, náuseas, vômitos, mialgias, cefaleia, hipotensão, síncope e distúrbios glicêmicos (SUNDAR, CHAKRAVARTY, 2014).

Uso do antimônio de meglumina no tratamento da LC

Os derivados de antimônio tiveram seu primeiro uso em leishmaniose descrito em 1912, à época, Gaspar Vianna utilizava formulação de antimônio trivalente (Sb^{III}) – tartarato emético, caracteristicamente mais tóxica. Em 1920, Brahmachari desenvolveu o primeiro composto antimônio pentavalente (Sb^{V}), o que reduziu a toxicidade do fármaco em cerca de 10 vezes e ampliou o seu uso. No que se refere à sua ação sobre o parasita, trabalhos já evidenciaram a alta toxicidade do Sb^{III} em todos os seus estágios, inclusive na forma promastigota, diferentemente do Sb^{V} que atuaria somente na forma amastigota (DENTON; MCGREGOR; COOMBS, 2004; SERENO et al., 2001).

No que se refere ao tratamento da LC, os compostos pentavalentes têm uma eficácia de aproximadamente 76,5% contra todas as espécies de *Leishmania* na maioria das regiões, exceto no estado de Bihar na Índia, onde a resistência pode chegar em torno de 30%. No Brasil, de acordo com revisão sistemática, a taxa de cura para *L. braziliensis* foi estimada em 71,3% (TUON et al., 2008). A dose preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para uso sistêmico de AM é de 10 a 20 mg Sb^{V} /Kg/dia, tanto para adultos e crianças, durante 20 dias seguidos, tratamento que pode ser repetido, com prolongamento da duração para 30 dias, caso não haja resposta ao tratamento inicial ou esta seja insatisfatória. Para o uso intralesional de AM, o mesmo manual de tratamento preconiza a dose de uma a três aplicações por via subcutânea, de aproximadamente 5 ml por sessão, com intervalo quinzenal (BRASIL, 2017).

Experiência com a infiltração intralesional de AM vem se acumulando há várias décadas, em especial no Velho Mundo (MORIZOT et al., 2013), mas também nas Américas (SOTO et al., 2013), incluindo o Brasil (OLIVEIRA-NETO et al., 1997; SILVA et al., 2016). Trata-se de abordagem terapêutica já recomendada entre as opções de tratamento para LC pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana de Saúde (PAHO, 2013). Dentre suas vantagens, a abordagem destaca-se por não exigir o investimento em equipamentos e pelo uso de doses mais baixas de antimônio do que as utilizadas no tratamento sistêmico. No que se refere à eficácia, em revisão sistemática publicada em 2017 e reunindo 40 estudos e 5.679 pacientes, a taxa de cura global com a abordagem foi de 75%, sendo 75,1% e 76,9% para LC do Velho e Novo mundo, respectivamente, percentuais semelhantes aos descritos com a terapia com antimônio por via parenteral (BRITO; RABELLO; COTA, 2017).

A distribuição dos antimônios após administração por via endovenosa e muscular se dá em altas concentrações plasmáticas, no fígado e no baço. O tempo de meia vida médio é de oito horas em adultos e cinco horas em crianças. A excreção é essencialmente urinária, com

taxa de eliminação de 80% nas primeiras seis horas após a administração (GONZALEZ et al., 2009). O restante de antimônio que não é eliminado, é convertido de Sb^V em Sb^{III} *in vivo* e têm sua concentração gradualmente elevada depois de repetidas doses, o que também contribui para toxicidade e eficácia do fármaco, uma vez que a forma trivalente é mais tóxica tanto para humanos, quanto para o parasita (DAVIDSON, 1998; MIEKELEY; MORTARI; SCHUBACH, 2001).

Por outro lado, dados sobre a farmacocinética do antimônio após administração por via intralesional são escassos. Em estudo com 24 pacientes que avaliou o nível plasmático de antimônio e efeitos adversos à ele relacionados, 21 pacientes receberam AM sistêmico, sendo que 19 pacientes nas doses habituais ($20 \text{ mg } Sb^V/\text{Kg}/\text{dia}$) e dois com doses mais baixas ($5 \text{ mg } Sb^V/\text{Kg}/\text{dia}$), e três pacientes receberam tratamento com AM por infiltração intralesional (até $4 \text{ ml}/\text{semana}$). Dosagem plasmática de antimônio confirmou a absorção sistêmica pela via intralesional, embora os níveis plasmáticos de antimônio fossem mais baixos que os observados com o tratamento por via parenteral: médias de $2,53 \pm 2,7 \text{ } \mu\text{g}/\text{L}$ e $106,1 \pm 38,5$ para pacientes em tratamento por infiltração intralesional e parenteral, respectivamente (NEVES; CALDAS; SAMPAIO, 2009).

Toxicidade do uso de AM

Os antimônios são metais pesados e seus compostos são associados à toxicidade que pode ser mais prejudicial que a própria LC (MORIZOT et al., 2007). Estudo conduzido na Colômbia evidenciou taxa de 84,5% de ocorrência de algum evento adverso relacionado ao uso parenteral de AM no tratamento de pacientes com LC, achados similares ao observado por WISE e colaboradores, que descreveram 95,5% de eventos adversos entre 66 pacientes tratados (RUBIANO et al., 2015; WISE et al., 2012). Entre 1995 e 1996, em Bihar na Índia, mais pacientes com LV morreram aparentemente devido à toxicidade de AM do que da doença de base (THAKUR et al., 1998). A toxicidade ao antimônio também é a maior causa de interrupção do tratamento. Em 2008, estudo avaliando a toxicidade durante o uso de AM em 24 pacientes com LC descreveu suspensão do tratamento em seis casos, em três deles em virtude de alterações no eletrocardiograma, em dois por elevação de enzimas hepáticas e em um caso por elevação em enzimas pancreáticas (NEVES; CALDAS; SAMPAIO, 2009).

Em revisão sistemática da toxicidade dos tratamentos para LC publicada em 2011, constatou-se uma taxa de eventos adversos subestimada, principalmente no que se refere ao AM. Do total de 65 estudos incluídos, cerca de 30% não reportaram nenhum evento adverso. Dos estudos que descreveram a ocorrência de eventos adversos, a maioria tinha como objetivo

primário a avaliação da eficácia dos diferentes tratamentos para LC, sendo a ocorrência de eventos adversos registrada de forma anedótica, pontual e sem sistematização, com grande divergência nas frequências dos achados. Ainda que com frequência subestimada, a revisão encontrou uma alta frequência de eventos adversos de intensidade leve a moderada, sendo os mais comuns aqueles relacionados com o sistema músculo esquelético, como mialgias e artralguas, mas também distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, além de cefaleia, anorexia, astenia, fadiga e febre (OLIVEIRA et al., 2011).

Dos eventos clínicos sistêmicos, aproximadamente 78% dos estudos com pacientes que fizeram uso de AM para tratamento de LC descreveram mialgia ou artralgia em algum momento, sendo que quanto maior a extensão corporal do paciente, maior a incidência desses (OLIVEIRA et al., 2011; PAHO, 2013; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010). Através da revisão de prontuários de 67 pacientes com LC tratados com Sb^V na dose de 20 mg/Kg/dia, no Reino Unido em 2012, WISE e colaboradores evidenciaram a ocorrência de mialgia numa taxa de 59%, no entanto, nenhum paciente apresentou rabdomiólise documentada e, exceto por um paciente que necessitou de hospitalização, a maioria dos casos de mialgia teve intensidade leve e remitiu após suspensão do tratamento (WISE et al., 2012).

Distúrbios gastrointestinais também são eventos comumente encontrados, descritos em aproximadamente 71% dos estudos reunidos em revisão sistemática sobre a toxicidade relacionada ao tratamento de LT (OLIVEIRA et al., 2011) e, em grande parte dos casos, relacionados às alterações hepáticas e pancreáticas provocadas pelo AM. No Brasil, estudo comparando Glucantime[®] e Pentostan[®] no tratamento de 127 pacientes com LC na região de Corte de Pedra, Bahia, revelou taxa de alterações gastrointestinais em torno de 31% (SALDANHA et al., 1999).

Ainda no que se refere aos eventos clínicos sistêmicos, metade dos estudos reporta cefaleia e cerca de 32% deles descreve a ocorrência de febre (OLIVEIRA et al., 2011). Apesar de comuns, raramente são causa de interrupção no tratamento (RUBIANO et al., 2012), exceto em um estudo retrospectivo conduzido no Reino Unido em que um paciente em uso de AM sistêmico, apresentou febre, calafrios e cefaleia, tendo interrompido o tratamento por quatro dias (WISE et al., 2012).

No que se refere ao uso sistêmico de AM, eventos adversos cutâneos também são reportados, podendo ocorrer desde reações locais como dor e edema no local de administração do medicamento até tromboflebite, além de casos de herpes zoster ao longo do tratamento com AM (OLIVEIRA et al., 2011). Em um estudo no Brasil, a elevada taxa de eventos cutâneos graves (30%) observados pode ser relacionada à alta concentração de metais pesados

contaminando a formulação de antimônio e não exatamente ao composto de Sb^V (ROMERO et al., 2003).

Em relação às alterações laboratoriais, as mais frequentes são a elevação das enzimas transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) e lipase, na maioria das vezes de intensidade leve, não justificando interrupção do tratamento (LAWN et al., 2006; OLIVEIRA et al., 2011; PAHO, 2013). A ocorrência de hepatite clínica é descrita como um evento raro, reportado exclusivamente com doses de antimônio maiores de 20 mg/Kg/dia por mais de 10 dias (MARTINEZ; GONZALEZ; VERNAZA, 1997). Da mesma forma, apesar de cerca de 14% dos estudos descreverem alterações em enzimas pancreáticas, pancreatite clínica somente foi reportada em dois estudos (OLIVEIRA et al., 2011), sendo que em um caso caracterizada como leve (SALDANHA et al., 2000) e, em outro, tendo levado a interrupção do tratamento em sete pacientes de um de total de 38 incluídos no estudo (WORTMANN et al., 2002). Recentemente, estudo conduzido no Instituto Evandro Chagas, unidade da FIOCRUZ, avaliando a toxicidade pancreática durante o tratamento com AM evidenciou uma taxa de hiperamilasemia de cerca de 19%, de intensidade leve na maioria dos casos e sempre acompanhada de hiperlipasemia. No entanto, metade dos 72 pacientes avaliados apresentou sintomas clínicos compatíveis com pancreatite aguda, sendo que a ocorrência de elevação de enzimas pancreáticas teve relação direta com a dose de antimônio administrado, sendo o risco de alteração duas vezes maior com o uso de doses de 20 mg Sb^V /Kg/dia quando comparado com uso de doses menores (LYRA et al., 2016).

Descritos em menor frequência, podem ocorrer ainda diminuição da hemoglobina e da contagem global de leucócitos, além de elevação do nível sérico de uréia e creatinina, embora disfunção renal aguda seja um evento raramente observado com o uso de doses habituais de AM (OLIVEIRA et al., 2011; PAHO, 2013; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010; CLEMENTI et al., 2011). Trombocitopenia também já foi descrita, porém sem associação com sangramentos (WISE et al., 2012) e, em apenas dois relatos, levou à suspensão do tratamento (HEPBURN; TIDMAN; HUNTER, 1994; SEATON, 1999).

De todos os efeitos adversos, a cardiotoxicidade é o considerado de maior potencial letal, efeito que é dose e tempo-dependente, frequentemente precedido por distúrbio de repolarização (inversão e achatamento de onda T e aumento do intervalo QTc) (OLIVEIRA-NETO; MATOS, 2006; SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGUI, 2008), podendo evoluir com bradicardia, bloqueios de condução, fibrilação ventricular e *Torsades de pointes*, arritmia de maior gravidade e usualmente associado à morte (PAHO, 2013; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010).

Em revisão sistemática da literatura de 2011, alteração no intervalo QT e distúrbios de repolarização ventricular foram os eventos eletrocardiográficos mais frequentes, sendo reportados em aproximadamente 18% dos 65 estudos analisados (OLIVEIRA et al., 2011). Em outros estudos, alterações no eletrocardiograma (ECG) são descritas em cerca de 50% dos pacientes que recebem AM por via parenteral, embora arritmias sejam mais frequentes em pacientes com doença cardiovascular preexistente (SALDANHA et al., 2000). Nos três estudos que reportaram interrupção do tratamento com derivados de antimônio em função de alterações no ECG (CONVIT et al., 1987; LAWN et al., 2006; SALDANHA et al., 1999), em nenhum deles as arritmias foram associadas com repercussão clínica.

Da mesma forma que em outras condições que cursam com prolongamento do QT, o risco de arritmias ventriculares se relaciona à medida do QTc superior a marca de 450 ms (LAWN et al., 2006). Estudo iraniano que avaliou toxicidade cardíaca em 131 pacientes tratados com antimônio pentavalente descreveu uma taxa de prolongamento de intervalo QTc de 19% e apenas um caso com interrupção do tratamento, em função de prolongamento do intervalo de 440 para 520 ms (SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008). Outra alteração eletrocardiográfica descrita é bradicardia sinusal assintomática, identificada em alguns estudos como a alteração ao ECG mais frequente. Estudo conduzido em Brasília, em 2014, evidenciou uma taxa de bradicardia sinusal de cerca de 35% (FREITAS et al., 2015), similar aos achados iranianos (SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008)

Já a descrição da toxicidade relacionada ao AM por infiltração intralesional baseia-se em dados bem mais escassos, limitando-se aos eventos locais como dor, eritema e edema no local da infiltração. Em revisões narrativas sobre LC, reação local durante a infiltração se mantém como a reação adversa mais preocupante (MINODIER; PAROLA, 2007, BLUM et al., 2012; MONGE-MAILLO; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013). Entre os estudos publicados, nenhum realizou monitoração sistemática e prospectiva dos eventos adversos, sendo os dados reunidos em revisão sistemática sobre toxicidade relacionada aos tratamentos disponíveis para LC nas Américas provenientes de apenas três estudos retrospectivos (BARRIOS et al., 1986; GADELHA et al., 1990; OLIVEIRA-NETO et al., 1997). Tanto a revisão sistemática sobre toxicidade com os tratamentos para LT, publicada em 2011 (OLIVEIRA et al., 2011), quanto a revisão que reuniu estudos de eficácia com uso por via intralesional de AM no tratamento de LC, em todo o mundo (BRITO; RABELLO; COTA, 2017), não conseguiram agregar dados confiáveis sobre o perfil de segurança do tratamento com antimônio por infiltração intralesional, permanecendo a dúvida sobre a real incidência de eventos adversos com a abordagem.

JUSTIFICATIVA

O panorama atual da leishmaniose cutânea é marcado por arsenal terapêutico limitado e com alta toxicidade. Apesar do avanço representado pela disponibilização da anfotericina B lipossomal pelo Sistema Único de Saúde, seu alto custo, exigência de administração endovenosa exclusiva e toxicidade não desprezível tornam esta alternativa ainda opção não ideal para uso ampliado, como droga de primeira escolha. Dados alarmantes de mortalidade entre casos notificados para LT no Brasil, estável nos últimos anos, reforçam a necessidade de uma revisão das recomendações de tratamento vigentes. Considerando a evolução classicamente não letal de todas as formas com acometimento cutâneo e mucoso da leishmaniose, a toxicidade relacionada ao tratamento desponta como principal hipótese para explicar estes óbitos.

Neste contexto, o tratamento baseado na infiltração intralesional de AM foi incorporado, entre as alternativas terapêuticas para LC no Brasil, com o claro intuito de reduzir a morbi-letalidade representada pelas opções disponíveis para o tratamento atualmente. Embora a experiência com a abordagem intralesional seja antiga, apenas muito recentemente o paradigma da exigência de terapia por via parenteral para a doença causada por *L. braziliensis* sucumbiu à falta de evidência de relação entre terapia local e risco de doença mucosa, e da constatação de que esta temida complicação tardia também está descrita após o tratamento por via sistêmica. Evidências sobre a equivalência de eficácia entre os tratamentos por via parenteral e infiltração intralesional se acumulam, inclusive no Brasil (BRITO; RABELLO; COTA, 2017). O Centro de Referência em Leishmanioses do Instituto René Rachou, da FIOCRUZ, em Minas Gerais, em cumprimento a sua missão de promover desenvolvimento científico aplicado a doenças infecciosas de importância social no Brasil, tem se dedicado ao estudo de novas abordagens terapêuticas para as leishmanioses e, especificamente, à abordagem por infiltração intralesional de AM. Começando com a avaliação retrospectiva de nossa própria experiência (SILVA et al., 2016), depois com a padronização e validação do procedimento de infiltração intralesional (SILVA et al., 2018) e revisão sistemática reunindo a evidência já disponível (BRITO et al., 2017). Em 2015, foi iniciado estudo clínico fase II para avaliação da eficácia e segurança de esquema padronizado de infiltração intralesional de AM. Os dados de eficácia já foram apresentados, sendo a taxa de cura observada de 87% (77-96%) (RAMALHO et al., 2018). Nesta etapa, os registros de monitorização clínica e laboratorial realizados no referido estudo serão a base da avaliação de segurança que se propõe agora apresentar. Estas informações também devem subsidiar análise de custo efetividade

comparando as duas abordagens terapêuticas para LC com AM: administração parenteral *versus* infiltração intralesional. Assim, este estudo tem como objetivo contribuir com o conhecimento sobre o perfil de segurança da abordagem terapêutica baseada na infiltração intralesional de AM, o que em conjunto com os parâmetros eficácia e custo-efetividade, deve auxiliar na avaliação da pertinência da decisão de incorporação desta nova tecnologia pelo sistema público de saúde brasileiro.

OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a segurança da terapia para leishmaniose cutânea localizada baseada na infiltração intralesional de antimoniato de meglumina (AM).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Descrever a frequência, a intensidade e a gravidade dos eventos clínicos ocorridos durante e após o tratamento baseado na infiltração intralesional de AM;
- 2- Descrever a frequência, a intensidade e a gravidade das alterações laboratoriais hematológicas, bioquímicas e eletrocardiográficas durante e após tratamento baseado na infiltração intralesional de AM;
- 3- Avaliar a associação entre as reações adversas clínicas e laboratoriais com o nível plasmático de antimônio entre pacientes submetidos a infiltração intralesional de AM;
- 4- Avaliar os fatores associados a toxicidade durante o tratamento baseado na infiltração intralesional de AM.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Análise de segurança de estudo clínico, fase II, aberto, não controlado, para a avaliação da eficácia (objetivo primário) e segurança (objetivo secundário) do tratamento da leishmaniose cutânea localizada baseado na infiltração intralesional de AM.

Local de realização do estudo

Ambulatório do Centro de Referência em Leishmanioses (CRL) do Instituto René Rachou (IRR), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) em Minas Gerais. O CRL é uma unidade integrada ao Sistema Único de Saúde, credenciado pelo Ministério da Saúde como referência técnica em leishmaniose, constituído por uma unidade assistencial ambulatorial, com capacidade para cerca de 900 atendimentos e média de 120 casos de leishmaniose diagnosticados a cada ano, além de laboratório que realiza em torno de 400 exames/ano, incluindo pesquisa direta, cultivo e PCR para *Leishmania*.

Aspectos éticos e registro do estudo

O estudo (CAAE 44674314.3.3001.5091) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa René Rachou (Parecer número 1.136.132) e registrado na base de Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos (REBEC), em 5 de julho de 2015 sob o número RBR-44KG5X e *Universal Trial Number* (UTN) U1111-1171-8847.

População de estudo

Os pacientes estudados são os 53 com LC tratados por infiltração intralesional de AM em ensaio clínico realizado entre agosto de 2015 e janeiro de 2017.

Critérios de Inclusão

- Concordância para participar de forma voluntária e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido;
- Lesão cutânea compatível com LC, máximo de três lesões; área total não superior a 900 mm², não localizadas em orelha, região articular ou contiguidade a mucosas;
- Confirmação parasitológica da infecção por *Leishmania* por exame direto pela técnica *imprint*, cultura, exame anatomopatológico ou PCR.

Crêterios de exclusão

- Tratamento prévio com drogas leishmanicidas nos seis meses anteriores ao recrutamento;
- História de alergias ao AM;
- Gravidez ou lacta o;
- Comprometimento mucoso;
- Presença de condi o clínica significativa que a critério do investigador contraindicasse o uso de AM, dentre elas disfun o cardíaca, hepática ou renal.

Desfechos de interesse e sua monitoriza o

Foram definidos como eventos adversos (EA) todas as ocorrências médicas indesejadas que afetaram os participantes incluídos na pesquisa independentemente da sua rela o causal com os medicamentos administrados como parte da pesquisa. Nesse contexto, qualquer sinal desfavorável ou indesejado, incluindo deteriora o dos resultados dos exames laboratoriais em compara o com as avalia es basais, aparecimento de novas altera es laboratoriais, deteriora o de sintomas presentes durante a avalia o basal ou aparecimento de novos sintomas, ou de doenças que aconteceram temporalmente associados com o uso dos medicamentos em estudo, foram considerados como eventos adversos independentemente da sua rela o causal ou não com os referidos eventos.

Eventos adversos clínicos e laboratoriais ocorridos desde a inclusão do paciente no estudo até o fim do seguimento de 180 dias foram monitorados, quantificados e caracterizados quanto a intensidade, gravidade e associa o causal com a terapia em estudo. A taxa de ocorrência dos eventos foi definida pelo número absoluto e relativo de pacientes apresentando o evento em rela o ao número de pacientes submetidos ao tratamento e avaliados em dado momento.

A monitoriza o dos eventos era feita semanalmente durante consulta médica enquanto durava o tratamento e depois nos dias 90 e 180, ou a qualquer momento, em caso de comunica o feita pelo paciente (Quadro 1). A busca ativa se dava pela aplica o de questionário dirigido, através de instrumento previamente elaborado (ANEXO I), abordando a ocorrência de sinais e sintomas locais e sistêmicos, além de exame físico detalhado. A vigilância dos eventos adversos incluía também a coleta de sangue para realiza o de exames hematológicos e bioquímicos (hemograma, amilase, lipase, TGO, TGP, bilirrubinas, ureia e creatinina), além de ECG, sempre antes da infiltra o da medica o, enquanto durava o tratamento ou até a resolu o de altera o surgida após inclusão no estudo.

QUADRO 1. Descrição esquemática dos momentos em que foram realizados os exames laboratoriais e avaliados os achados clínicos de efeitos adversos durante o tratamento com uso de antimônio intralesional

Momento avaliação clínica	D0	D1	D7±3 dias ao D49±3 dias (frequência semanal)	D90±7 dias	D180±14 dias	D360 ± 14 dias
Exames	- biópsia e aspirado de lesão:(PCR, pesquisa direta e cultivo), - RL - ECG	- PK -ECG	- ECG - RL - PK			

PK: farmacocinética: indica coleta de sangue para dosagem de antimônio antes da administração da medicação e no D1, também nos momentos 1; 2; 4; 6 horas pós a infiltração (4 ml em cada momento)

RL: Revisão laboratorial: indica coleta de 8 ml sangue para realização de exames de monitorização hematológica e bioquímica, a saber: hemograma, amilase, lipase, transaminase oxalacética, transaminase pirúvica, bilirrubinas, potássio, ureia e creatinina.

Análise de gravidade, intensidade e associação causal com tratamento

Adotando-se a definição atual da Agência Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA, 2016), foram considerados eventos adversos graves aqueles que levem às seguintes situações:

- a. Óbito
- b. Risco de morte
- c. Hospitalização ou prolongamento da hospitalização pré-existente
- d. Incapacidade ou deficiência
- e. Defeitos ou anomalias congênitas
- f. Algum evento médico que imediatamente não coloque em risco a vida do paciente nem requeira hospitalização imediata, mas que arrisque a segurança do paciente ou que precise de intervenções específicas para evitar os outros desfechos citados acima.

Quanto à intensidade, os eventos foram graduados de um a quatro, com base nas tabelas dos estudos ACTG - “*Division of AIDS (DAIDS) - Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 2.0 July 2017*”, conforme as definições gerais a seguir:

QUADRO 2. Graduação geral da gravidade de eventos adversos baseada no protocolo DAIDS, 2017 (DAIDS, 2017)

CATEGORIA	DESCRIÇÃO
Grau 1 – leve	Sintomas que não causam, ou causam interferência mínima nas atividades sociais usuais ou atividades funcionais.
Grau 2 - moderado	Sintomas que causam mais do que interferência mínima nas atividades sociais usuais ou atividades funcionais.
Grau 3 – intenso	Sintomas que causam inabilidade para desenvolver as atividades sociais usuais ou atividades funcionais.
Grau 4 – potencialmente letal	Sintomas que causam incapacidade para realizar as atividades de autocuidado básico ou implicam na necessidade de intervenção médica ou invasiva para prevenir danos permanentes, incapacidade persistente ou morte.

Os critérios mais específicos, definidores da graduação de EA mais comuns, separados por sistema orgânico, foram utilizados sempre que disponíveis nas publicações do ACTG - “*Division of AIDS (DAIDS)*”, ilustrados nos quadros a seguir.

QUADRO 3. Graduação de eventos adversos clínicos sistêmicos, conforme protocolo DAIDS, 2017 (DAIDS, 2017)

Parâmetro	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Fadiga	Sintomas que não interfiram nas atividades funcionais e sociais	Sintomas que interfiram nas atividades funcionais e sociais sem causar incapacidade	Sintomas que causem incapacidade para as atividades funcionais e sociais	Sintomas que causem incapacidade para as atividades básicas
Febre	38° - < 38,6° C	≥ 38,6° - < 39,3° C	≥ 39,3° - < 40° C	≥ 40° C

QUADRO 4. Graduação de eventos adversos clínicos locais, conforme protocolo DAIDS, 2017 (DAIDS, 2017)

Parâmetro	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Infecção local	NA	Tratamento via oral (antibióticos, antifúngicos, antivirais)	Tratamento via parenteral (antibióticos, antifúngicos, antivirais)	Condição ameaçadora à vida (sepse, necrose tissular, etc)
Prurido	Irritação local que é resolvida espontaneamente ou que requer < 48h de tratamento	Irritação ao redor da infiltração, não generalizada ou irritação local que requer > 48h de tratamento	Irritação generalizada causando incapacidade para atividades funcionais e sociais	NA
Dor	Dor sem causar limitação	Dor causando incômodo, sem limitação	Dor causando incapacidade para atividades funcionais e sociais	Dor causando incapacidade para atividades básicas ou que demandou hospitalização
Eritema Edema	2,5 - < 5cm de diâmetro ou 6,25 - < 2cm ² de área e sintomas que não interfiram nas atividades funcionais e sociais	≥ 5 - ≤ 10cm de diâmetro ou ≥ 25 - < 100cm ² de área ou sintomas causando interferência mínima nas atividades funcionais e sociais	≥ 10cm de diâmetro ou ≥ 100cm ² de área ou ulceração ou flebite ou incapacidade para atividades funcionais e sociais	Condições ameaçadoras à vida (ex.: dermatite esfoliativa, necrose dérmica ou tecidos profundos)

QUADRO 5. Graduação de eventos adversos laboratoriais, conforme protocolo DAIDS, 2017 (DAIDS, 2017)

Parâmetro	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
TGP	1,25 - < 2,5 x VR	2,5 - < 5 x VR	5 - < 10 x VR	≥ 10 x VR
TGO	1,25 - < 2,5 x VR	2,5 - < 5 x VR	5 - < 10 x VR	≥ 10 x VR
Amilase	1,1 - < 1,5 x VR	1,5 - < 3 x VR	3 - < 5 x VR	≥ 5 x VR
Creatinina	1,1 - < 1,3 x VR	> 1,3 – 1,8 x VR ou ≥ Δ 1,3 - < 1,5 x valor de base do paciente	> 1,8 – 3,5 x VR ou ≥ Δ 1,5 - < 2 x valor de base do paciente	≥ 3,5 x VR ou ≥ Δ 2 x valor de base do paciente
Hemoglobina (g/dL)				
Homem	10 – 10,9	9 - < 10	7 - < 9	< 7
Mulher	9,5 – 10,4	8,5 - < 9,5	6,5 - < 8,5	< 6,5
Plaquetas (cels/mm ³)	100.000 - < 125.000	50.000 - < 100.000	25.000 - < 50.000	< 25.000
Leucócitos globais (cels/mm ³)	2.000 – 2.499	1.500 - 1999	1.000 – 1.499	< 1.000

VR = valor de referência (limite superior) Δ = variação TGO: transaminase oxalacética TGP: transaminase pirúvica

QUADRO 6. Graduação de prolongamento de intervalo QTc, conforme protocolo DAIDS, 2017 (DAIDS, 2017)

Categoria	Descrição
Grau 1 – leve	450 – 470ms
Grau 2 – moderado	> 470 – 500ms
Grau 3 – intenso	>500ms ou ≥ Δ 60ms acima do QTc de base
Grau 4 – potencialmente letal	Condições ameaçadoras à vida (ex.: Torsades de pointes, outra arritmia ventricular grave)

Os EA foram analisados ainda, em relação a sua associação causal com o tratamento (infiltração intralesional de AM). Embora nenhuma escala de causalidade seja universalmente aceita como padrão-ouro, o algoritmo proposto por Naranjo, em 1981, foi utilizado por se basear em critérios objetivos, ser de fácil aplicação e ter reprodutibilidade comprovada (MUNSHI; BELHEKAR; TAUR, 2014; MURAYAMA et al., 2018). De acordo com o proposto por Naranjo (Quadro 7), pontuação ≥ 9 indica relação causal definida; entre 5 e 8, relação causal provável; entre 1 e 4, relação causal possível e pontuação ≤ 0, relação causal duvidosa.

QUADRO 7. Algoritmo de Naranjo

Componentes	Sim	Não	NA
Existem relatos condizentes sobre esta reação?	1	0	0
O evento ocorreu após o uso do medicamento?	2	-1	0
A reação desaparece após suspensão do medicamento ou quando antagonista foi administrado?	1	0	0
A reação reaparece quando o medicamento é re-administrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas?	-1	2	0
A reação reaparece quando placebo é administrado?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue em níveis tóxicos?	1	0	0
Aumento da dose, aumenta reação ou diminuição da dose, diminui a reação?	1	0	0
Paciente tem histórico de reação a medicação ou droga semelhante?	1	0	0
Reação foi confirmada por evidência objetiva?	1	0	0

NA = não foi possível avaliar

Técnica de infiltração intralesional de AM

O procedimento de infiltração intralesional de AM foi sempre realizado por um profissional médico da equipe, seguindo protocolo previamente definido. Adotou-se neste estudo a técnica para a infiltração intralesional estabelecida e validada anteriormente pelo grupo de Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias do IRR (SILVA et al., 2016). A intervenção terapêutica consistiu em infiltração intralesional de antimoniato de meglumina com frequência semanal até cicatrização completa da lesão ou o máximo de oito infiltrações. Todas as infiltrações foram realizadas com o lote de número 528240 (validade até maio de 2017) do medicamento Glucantime[®], produzido pela Sanofi-Aventis e cedido pelo Ministério da Saúde do Brasil. A medicação é apresentada em ampolas contendo 81 mg de antimônio pentavalente (Sb^v) por mililitro. Antes da infiltração, as lesões eram limpas com solução salina estéril à 0,9% e clorexidina, as crostas eram removidas e, em seguida, as lesões eram secas com gaze. Primeiramente procedia-se a infiltração de lidocaína à 2% em pontos cardeais estratégicos localizados em pele íntegra adjacentes à lesão. Em seguida, o volume total da ampola de Glucantime[®] era aspirado (5 ml) com seringa de 5 ml e a infiltração era realizada com agulha 25 x 0.8 mm, em plano imediatamente abaixo da base da lesão, de 1 em 1 ml, a partir de botão anestésico, em direção ao centro e bisel da agulha voltado para cima e inclinação da agulha o mais paralela possível ao plano da superfície da lesão. A infiltração era repetida tantas vezes quantas necessárias, em movimento radial, a fim de se alcançar a condição de “saturação da lesão” ou atingir o volume máximo correspondente

a 20 mg/kg de antimônio pentavalente ou 15 ml (o que ocorresse primeiro). O conceito de saturação da lesão foi definido como o seu total intumescimento com a infiltração, incluindo bordas e centro, caracterizado por aumento de volume ou edema, acompanhada ou não por palidez e, alternativamente, por extravasamento da medicação em duas tentativas de infiltração, mesmo que intumescimento e palidez não tenham sido alcançadas. O volume total aplicado era registrado ao final do procedimento.

Determinação da concentração plasmática do antimônio

Para a determinação plasmática do antimônio foram coletadas amostras de sangue sempre antes da infiltração e, no primeiro dia de tratamento, também após uma, duas, quatro e seis horas após a infiltração de antimoniato de meglumina. As determinações de antimônio foram realizadas na Faculdade de Farmácia da UFMG, através de colaboração científica com as pesquisadoras Marta Gontijo de Aguiar, Mirna d'Auriol Souza e Josianne Nicacio Silveira. As amostras eram coletadas em frascos contendo EDTA, centrifugadas e congeladas a temperatura de -80°C até o momento da análise. A concentração plasmática do antimônio foi determinada através de espectrometria de absorção atômica utilizando equipamento SpectrAA Zeeman-220, equipado com forno de grafite, com auto amostrador (PSD-31-972) e com correção de fundo por efeito Zeeman (Varian[®], Austrália). Foi utilizada lâmpada de cátodo oco para antimônio (Sb) (Agilent Technologies[®], Canadá). O antimônio foi determinado em uma banda espectral de 1,0 nm, em um comprimento de onda de 231 nm. O gás Argônio ultrapuro (Air Products[®], Brasil) foi utilizado para a purga à 3 L/min. A análise foi realizada em tubos de grafite sem a plataforma L'Vov (Agilent Technologies[®], Canadá), sendo injetados a 10 μL de amostra. As amostras de sangue foram diluídas conforme o volume de AM infiltrado e o tempo de coleta, em solução de ácido nítrico (65%) (Merck[®], Alemanha), ácido clorídrico concentrado (Merck[®], Alemanha) em partes iguais e Triton X-100 (0,4%) (Merck[®], Alemanha). O Zircônio 5-10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (Merck[®], Alemanha) foi utilizado como modificador químico. Foram elaboradas duas curvas de calibração para a determinação do Sb no plasma, sendo a linearidade do método estabelecida para o intervalo de 15,0 – 120,0 $\mu\text{g}/\text{L}$ de Sb. As condições de temperatura e o tempo adotadas para análise foram 100°C (10,0 – 20,0 s); 140°C (30,0 – 30,0 s); 200°C (10,0 – 30,0 s); 350°C (35,0 s); 1.300°C (10,0 – 16,0 s); 2.400°C (0,5 – 2,0 s) e 2.600°C (0,5 – 3,0 s). Para cada dia de análise foi injetado um padrão de Sb no início e no fim das análises. A concentração de Sb foi calculada pela equação da reta obtida através do método dos mínimos quadrados. A dose de Sb (mg/Kg) administrada foi calculada pela razão da quantidade de Sb infiltrado pelo peso do paciente no primeiro dia

de tratamento. Este método foi validado para quantificar o Sb total e não diferencia as diferentes espécies deste elemento.

Gerenciamento e análise de dados

As informações registradas em formulários específicos durante as visitas do estudo foram digitadas em banco de dados informatizado e analisados com o uso do programa estatístico SPSS[®] 11.0 para Windows. Foram avaliados os dados clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos.

Inicialmente foi realizada uma avaliação geral dos eventos registrados na ficha de investigação, que foram agrupados em EA clínicos locais e sistêmicos, laboratoriais e eletrocardiográficos. No caso do laudo do ECG, especificamente o intervalo QTc, dois observadores médicos realizaram o cálculo da medida de forma independente. No caso de diferença igual a superior a 0.05 entre as duas medidas, um terceiro observador com formação em cardiologia, cego para as medidas já realizadas, emitia o laudo definitivo com a medida do QTc. Foram descritas as frequências simples dos eventos categóricos e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas. Todas as medidas contínuas apresentaram distribuição normal, não sendo necessária a utilização de testes não paramétricos, sendo calculadas as médias e seu desvio padrão. A comparação das médias foi realizada utilizando-se do teste t de Student, análise pelo teste One-way ANOVA. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado. Para as análises de correlação foi empregado o teste de Pearson. Foram realizadas análises buscando associação entre os eventos adversos e os fatores individuais, características da doença e do tratamento, além de nível plasmático de antimônio, através de regressão logística pela técnica *backward*. Foram incluídas nos modelos as variáveis com associação com o desfecho definido por $p \leq 0,25$ na análise univariada, respeitando-se a premissa de independência entre as variáveis. Para todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Características da população

Foram incluídos no estudo o total de 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de antimoniato de meglumina (AM), no período de agosto de 2015 a janeiro de 2017. As principais características demográficas e clínicas do grupo estudado estão descritas nas Tabelas 1 e 2. De modo sucinto, são pacientes adultos jovens, com média de idade de $43,7 \pm 17,1$ anos e predomínio de homens (60,4%). O percentual de comorbidades entre os pacientes alcançou 25%.

TABELA 1. Características demográficas dos portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Característica	Distribuição
Sexo masculino – nº de pacientes (%)	32 (60,4)
Idade – média em anos	43,7 \pm 17,1
Escolaridade – nº de pacientes (%)	
Ensino fundamental	25 (48,1)
Ensino médio	11 (21,2)
Ensino superior	11 (21,2)
Analfabeto	5 (9,6)
Procedência – nº de pacientes (%)	
Belo Horizonte e região metropolitana	28 (52,8)
Interior de Minas Gerais	24 (45,3)
Outros estados	1 (1,9)
Peso – média em Kg	69,6 \pm 14,5
Comorbidades – nº de pacientes (%)	
Hipertensão Arterial	13 (25)
Tabagismo	4 (7,7)
Doença psiquiátrica	2 (3,8)
Asma	2 (3,8)
Cardiopatia	2 (3,8)
Nefropatia	1 (1,9)
Etilismo	1 (1,9)
Diabetes	1 (1,9)

Forma de apresentação da LC

Quanto à apresentação clínica, a maioria dos pacientes (86,8%) apresentava lesão cutânea única, localizada no esqueleto apendicular em mais da metade dos casos. As lesões apresentavam média de área de $477,2 \pm 311,8 \text{ mm}^2$ e tempo médio de evolução, até a primeira avaliação no estudo, de $13,3 \pm 8,3$ semanas. As principais características das lesões são apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2. Características da lesão de LC entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Característica	Distribuição
Número de lesões – nº de pacientes (%)	
Uma lesão	46 (86,8)
Duas lesões	5 (9,4)
Três lesões	2 (3,8)
Localização da lesão 1 – nº de pacientes (%)	
Membro inferior	23 (43,4)
Membro superior	20 (37,7)
Tronco	5 (9,4)
Cabeça e pescoço	5 (9,4)
Localização da lesão 2 – nº de pacientes (%)	
Membro superior	4 (7,5)
Tronco	2 (3,8)
Membro inferior	1 (1,9)
Cabeça e pescoço	0
Localização da lesão 3 – nº de pacientes (%)	
Tronco	2 (3,8)
Membro superior	1 (1,9)
Membro inferior	1 (1,9)
Cabeça e pescoço	0
Área da lesão, média em mm^2	$477,2 \pm 311,8$
Tempo da lesão, média em semanas	$13,3 \pm 8,3$

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina

Detalhes da abordagem terapêutica baseada na infiltração intralesional de AM estão descritos na Tabela 3. Os 53 participantes do estudo receberam média de 6 ± 2 infiltrações, com média de volume total de AM administrado ao longo do tratamento de $27,3\pm 17,1$ ml e média de volume, por infiltração, de $4,6\pm 2,3$ ml.

TABELA 3. Características da infiltração intralesional de AM entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Característica	Total
Volume total de AM administrado, média em ml	27,3±17,1
Número total de aplicações, média	6±2
Volume de AM infiltrado por aplicação, média em ml	4,6±2,3

AM: antimoniato de meglumina

Dosagem plasmática de antimônio

Quarenta e cinco do total de 53 participantes do estudo tiveram coleta de sangue para dosagens seriadas de concentração plasmática do antimônio. O número de pacientes submetidos à coleta de sangue antes de cada infiltração variou ao longo do estudo, já que os pacientes que alcançavam cura tinham as infiltrações suspensas antes de completar as 8 infiltrações máximas permitidas pelo protocolo. As médias da concentração plasmática de antimônio, nos diferentes momentos do tratamento, são apresentadas na Tabela 4.

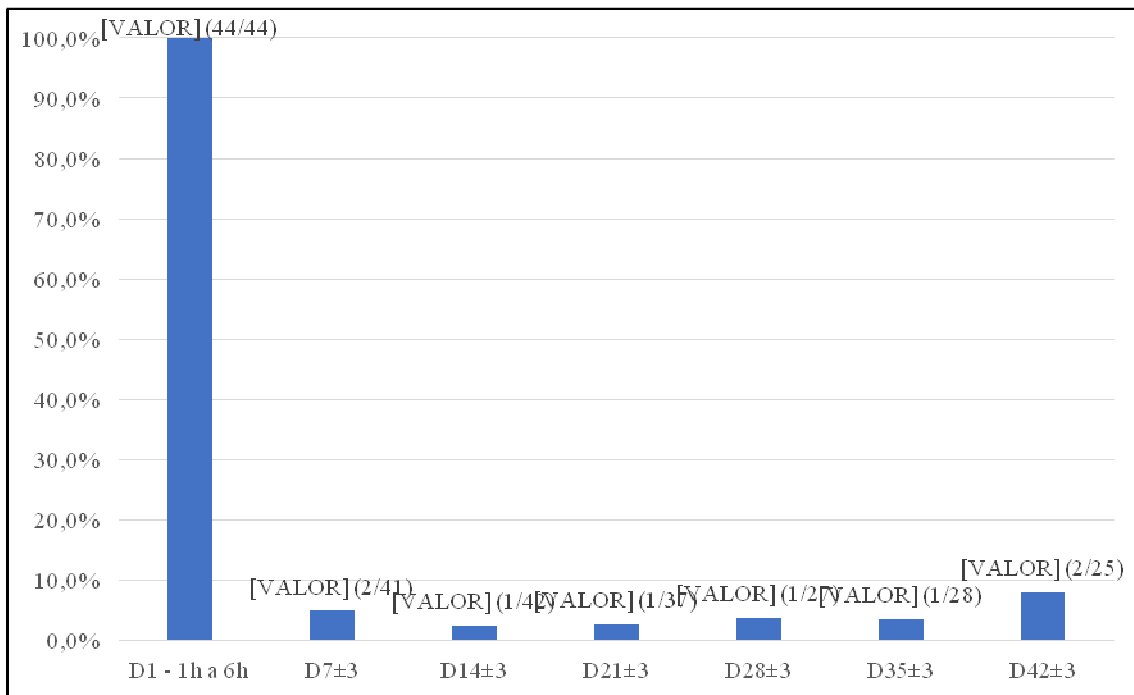
TABELA 4. Dosagem plasmática de antimônio entre 53 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momento programado para coleta de sangue para dosagem de antimônio	Média de concentração plasmática de antimônio ($\mu\text{g/L}$)	Nº de pacientes avaliados
D1		
1h após infiltração	12.315,6 \pm 17.599	44
2h após infiltração	7.556,3 \pm 6.002	41
4h após infiltração	6.207,6 \pm 4.683	39
6h após infiltração	3.588,4 \pm 3.210	33
D7\pm3 dias	261,4 \pm 1.665 ^a	41
D14\pm3 dias	20,6 \pm 133 ^b	42
D21\pm3 dias	1,83 \pm 11 ^c	37
D28\pm3 dias	257,2 \pm 1.336 ^d	27
D35\pm3 dias	945,4 \pm 5.002 ^e	28
D42\pm3 dias	127,7 \pm 532 ^f	25

D1: primeiro dia de tratamento a,f: 2 pacientes com antimônio detectável no plasma b, c, d, e: 1 paciente com antimônio detectável no plasma

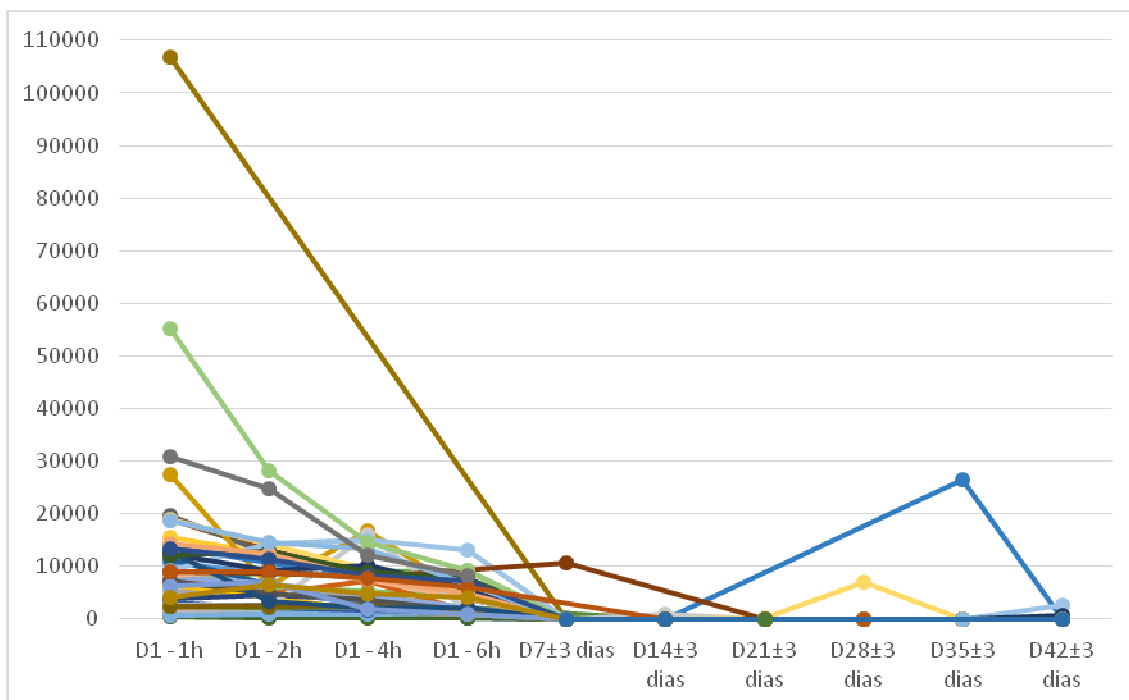
Entre a segunda e a sétima semana de tratamento, a maior parte dos pacientes apresentou, nas amostras de sangue coletadas imediatamente antes da infiltração, concentração plasmática de antimônio indetectável (35/42, 83,3%). Apenas sete pacientes apresentaram antimônio detectável a partir da segunda semana de tratamento, conforme demonstrado no Gráfico 1. A concentração plasmática de antimônio ao longo do tratamento nos pacientes com dosagem realizada é ilustrada no Gráfico 2.

GRÁFICO 1. Taxa de pacientes com antimônio detectável no plasma ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017



D1: primeiro dia de tratamento; (número de pacientes com antimônio detectável no plasma/total de pacientes submetidos a dosagem plasmática de antimônio)

GRÁFICO 2. Curva de concentração plasmática de antimônio ($\mu\text{g/dL}$) durante tratamento por infiltração intralesional de AM, por participante, no CRL-IRR entre 2015 e 2017



D1: primeiro dia de tratamento

Para todos os participantes, a maior concentração plasmática de antimônio foi observada na dosagem realizada com 1 hora após término da infiltração intralesional. Entretanto, como dosagens em momentos anteriores à 1 hora não foram realizadas, não é possível afirmar que o pico da concentração plasmática ou Pmax seja 1 hora, mas no máximo de 1 hora. As médias das concentrações de antimônio apresentam diferença significativa e tendência de queda na comparação dos momentos 1, 2, 4 e 6 horas após o término da infiltração.

Caracterização dos efeitos adversos clínicos

Os eventos adversos clínicos registrados a partir da primeira infiltração intralesional de AM foram divididos em eventos de natureza local ou sistêmica, para fins de análise, e encontram-se detalhados na Tabela 5. No total, 46 pacientes (86,9%) apresentaram ao menos um evento clínico durante o estudo. Queixas relacionadas ao sítio da lesão cutânea foram os eventos mais frequentes, observados em 83% dos participantes do estudo, sendo prurido, edema e dor na lesão cutânea os mais relatados. Eventos adversos sistêmicos foram registrados para 26 pacientes (47,3%) em algum momento do seguimento do estudo, sendo mialgia, artralgia e cefaleia as queixas mais observadas.

TABELA 5. Pacientes com eventos adversos clínicos registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Eventos adversos clínicos	Distribuição
Eventos locais – nº de pacientes (%)	44 (83)
Prurido	32 (60,4)
Edema local	26 (49,1)
Dor	16 (30,2)
Eritema	11 (20,8)
Infecção	7 (13,2)
Secreção	7 (13,2)
Sangramento	1 (1,9)
Eventos sistêmicos – nº de pacientes (%)	26 (47,3)
Mialgia	6 (11,3)
Artralgia	4 (7,5)
Cefaleia	4 (7,5)
Astenia	3 (5,7)
Diarreia	3 (5,7)
Tosse	2 (3,8)
Hiporexia	2 (3,8)
Febre	1 (1,9)
Dor abdominal	1 (1,9)

Em relação a sua ocorrência ao longo do tempo, a distribuição dos eventos adversos clínicos, de acordo com o momento de notificação, é apresentada na Tabela 6 e Gráficos 3 e 4. Em cada visita programada do estudo, com intervalo de 7 dias e janela de ± 3 dias (7 ± 3 dias), foram contabilizados o número de pacientes apresentando algum evento adverso em relação ao número total de participantes avaliados naquele momento. O momento da avaliação foi nomeado a partir do primeiro dia de tratamento, definido como D1.

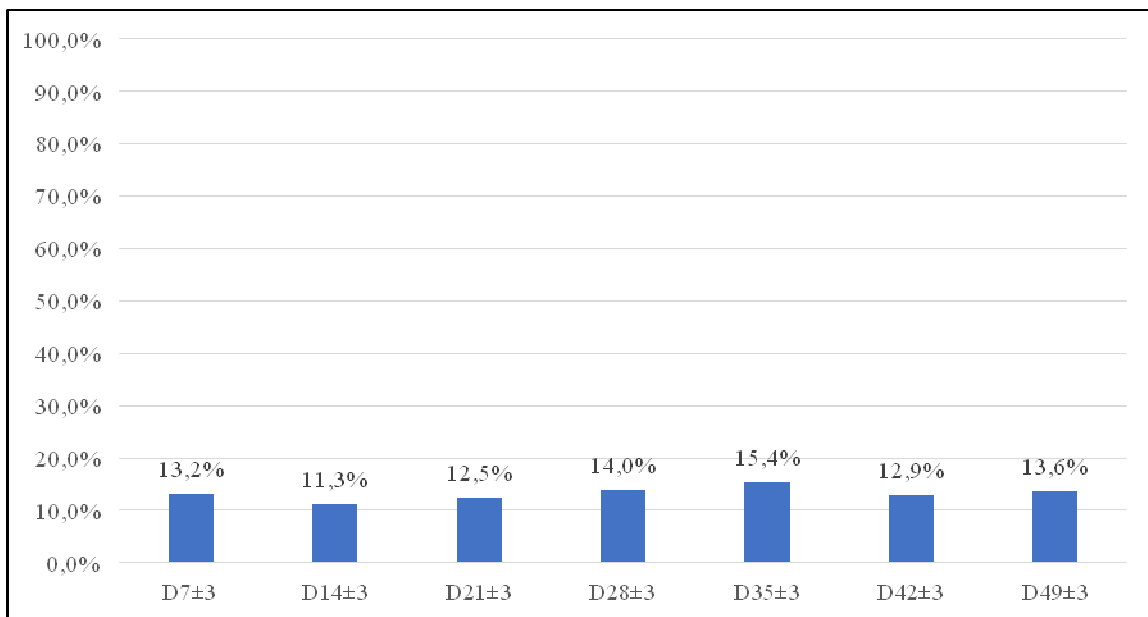
TABELA 6. Pacientes com eventos adversos clínicos locais registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

	<i>Momento da avaliação</i>						
	D7±3 dias	D14±3 dias	D21±3 dias	D28±3 dias	D35±3 dias	D42±3 dias	D49±3 dias
Total de pacientes	53	53	48	43	39	31	22
Avaliados							
Pacientes com qualquer EA local – n° (%)	20 (37,7)	21 (39,6)	23 (47,9)	18 (41,9)	14 (35,9)	10 (32,3)	6 (27,3)
Pacientes com prurido na lesão – n° (%)	8 (15,1)	12 (22,6)	11 (22,9)	9 (20,9)	7 (17,9)	6 (19,4)	5 (22,7)
Pacientes com edema na lesão – n° (%)	8 (15,1)	4 (7,5)	8 (16,7)	8 (18,6)	5 (12,8)	3 (9,7)	3 (13,6)
Pacientes com dor na lesão – n° (%)	6 (11,3)	3 (5,7)	5 (10,4)	4 (9,3)	3 (7,7)	3 (9,7)	2 (9,1)
Pacientes com eritema na lesão – n° (%)	4 (7,5)	2 (3,8)	5 (10,4)	1 (2,3)	2 (5,1)	1 (3,2)	2 (9,1)
Pacientes com aumento de secreção na lesão – n° (%)	2 (3,8)	1 (1,9)	2 (4,2)	2 (4,7)	2 (5,1)	1 (3,2)	1 (4,5)
Pacientes com sangramento no sítio da lesão – n° (%)	1 (1,9)	0	0	0	0	0	0
Pacientes com infecção bacteriana no sítio da lesão – n° (%)	1 (1,9)	7 (13,2)	3 (6,3)	0	1 (2,6)	0	0

DI: primeiro dia de tratamento,

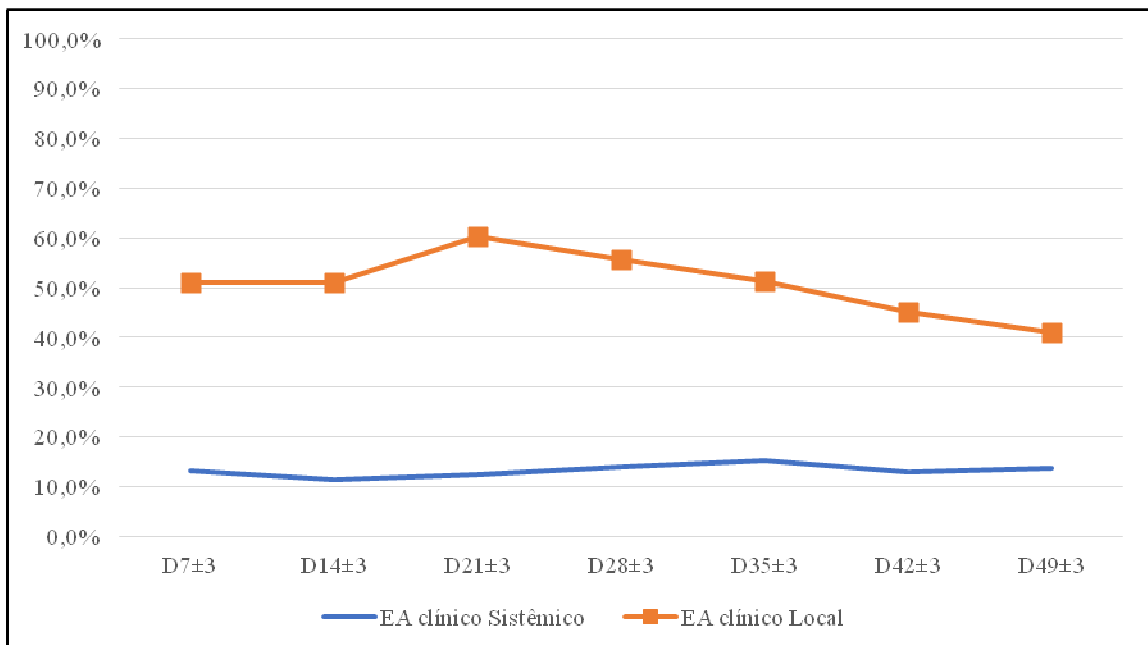
Por sua vez, a taxa de ocorrência de eventos adversos clínicos sistêmicos ao longo do período de tratamento é representada nos Gráficos 3 e 4.

GRÁFICO 3. Taxa de eventos adversos clínicos sistêmicos durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017



D1: primeiro dia de tratamento; Taxa de eventos adversos: número de pacientes com o evento em relação ao total de pacientes avaliados

GRÁFICO 4. Distribuição da taxa de eventos adversos clínicos locais e sistêmicos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017



D1: primeiro dia de tratamento EA: evento adverso Taxa de eventos adversos: número de pacientes com o evento em relação ao total de pacientes avaliados

Classificação de intensidade dos eventos adversos clínicos

Com exceção do evento “infecção bacteriana no sítio da lesão”, todos os outros eventos adversos clínicos locais e sistêmicos foram considerados de intensidade leve ou grau 1, pelo critério aqui adotado, a classificação ACTG - “*Division of AIDS (DAIDS) - Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events - Version 2017*”. Estes eventos não exigiram qualquer intervenção.

A avaliação de intensidade, análise de causalidade (pelo algoritmo de Naranjo), conduta adotada e evolução dos sete episódios de infecção bacteriana diagnosticadas durante o tratamento intralesional são apresentados na Tabela 7. Todos os sete casos de infecção local foram considerados como de intensidade 2 ou moderada, tendo exigido o uso de terapia antimicrobiana por via oral. De acordo com o protocolo do estudo, a presença de infecção bacteriana no sítio da infiltração era considerada contra-indicação ao procedimento, que era adiado em 7 dias e condicionado à melhora clínica.

TABELA 7. Descrição da intensidade, relação de causalidade com o procedimento de infiltração, conduta e desfecho de episódios de infecção bacteriana registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Identificação do paciente	Momento da notificação	Associação causal com a infiltração intralesional de AM	Intensidade	Conduta adotada	Desfecho
#148	D8	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido
#128	D14	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido
#139	D17	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido
#109	D22	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido
#146	D28	Provável	Grau 2	Nenhuma	Resolvido
#134	D35	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido
#111	D16	Provável	Grau 2	Suspensão temporária	Resolvido

D1: primeiro dia de tratamento

Os sete pacientes que apresentaram infecção bacteriana na lesão de LC tinham idade média de 54,4±18 anos e três (42,9%) deles eram homens. Seis pacientes (85,7%) apresentavam lesão única, em 57,1% dos casos localizadas em membro superior. O volume médio de antimônio infiltrado nesses pacientes ao longo de todo o tratamento foi de 33,6±15ml e o volume médio por aplicação de 4,6±2ml, valores estatisticamente não diferentes das médias registradas para os pacientes que não apresentaram infecção bacteriana.

Descrição de eventos caracterizados como reação de hipersensibilidade

Dois participantes, equivalente a 3,7% dos casos, apresentaram reação sistêmica relacionada à infiltração intralesional de AM caracterizada como reação de hipersensibilidade à droga. Em ambos os casos a intensidade do evento foi 3 e o tratamento foi suspenso, tendo os pacientes evoluídos para a cura sem qualquer outra intervenção terapêutica.

#102: paciente feminina, 40 anos, apresentando lesão ulcerada única em membro superior direito (Figura 1). Após a 3^a infiltração intralesional de AM, por volta do 15^o dia do estudo, apresentou edema, hiperemia e calor em todo antebraço direito (Figura 2). Sem febre ou outros sinais sistêmicos, foi diagnosticada com celulite e tratada com antibioticoterapia por via oral por 7 dias, com melhora dos sinais logísticos. A 4^a infiltração intralesional foi adiada em 10 dias e, doze horas após sua realização, a paciente voltou a apresentar edema, calor, hiperemia de todo antebraço direito e, desta vez, evoluiu com lesões bolhosas extensas, sem febre ou sinais de toxemia (Figura 3). Novamente tratada com antibioticoterapia, inicialmente por via venosa, além de cuidados locais e analgesia.

A recorrência do quadro, sua relação temporal com a infiltração da medicação e a natureza progressiva da reação levantaram a possibilidade de reação de hipersensibilidade à droga, do tipo tardia do tipo IV, embora infecção bacteriana não possa ser afastada. A terapia intralesional com AM foi suspensa (recebeu 4 infiltrações) e, mesmo sem nenhuma outra terapia específica, a lesão inicial de LC evoluiu para cicatrização completa e a paciente permanece sem sinais de recorrência em seguimento, até agora, de 36 meses (Figura 4). A relação deste evento com o tratamento em estudo foi classificada como possível.

FIGURA 1. Lesão cutânea do paciente #102 antes da realização da terceira infiltração intralesional de AM



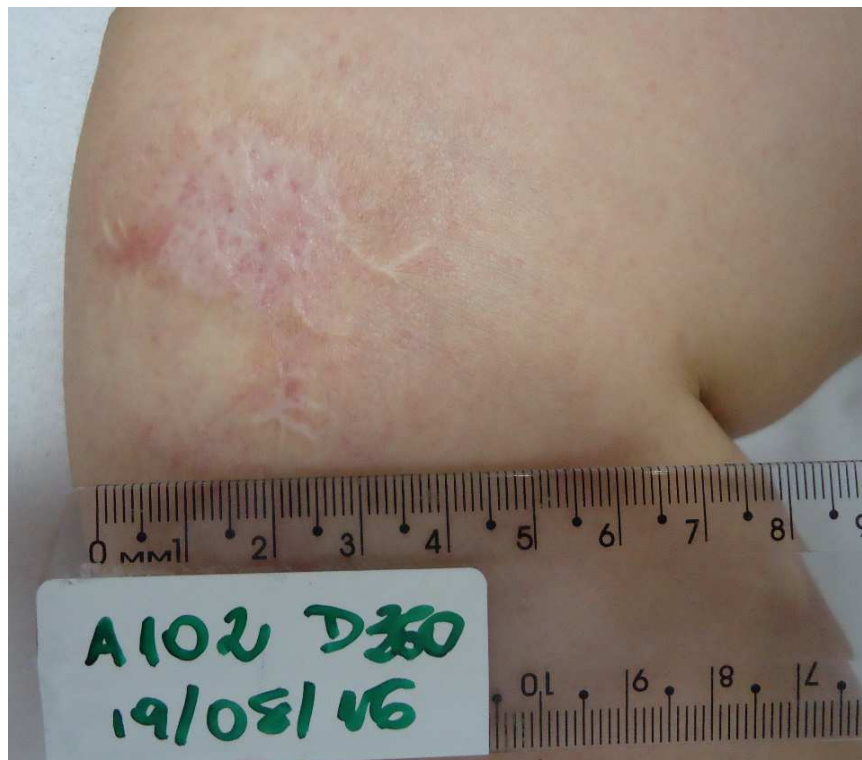
FIGURA 2. Lesão cutânea do paciente #102 24 horas após realização da terceira infiltração intralesional de AM



FIGURA 3. Lesão cutânea do paciente #102 12 horas após realização da quarta infiltração de AM intralesional



FIGURA 4. Lesão cutânea reepitelizada do paciente #102 em avaliação após um ano do início do tratamento



#135: paciente masculino, 65 anos, portador de lesão ulcerada única em membro inferior direito, hipertenso. Submetido às três primeiras infiltrações intralesionais de AM sem intercorrências, exceto pelo relato de prurido e edema transitórios peri-lesionais em dias subsequentes à infiltração. Cerca de três minutos após início da quarta sessão de infiltração intralesional, relatou mal-estar, sudorese e apresentou rash eritematoso em tronco e membros. Evoluiu com hipotensão transitória e taquicardia sinusal (frequência em torno de 120 bpm), com melhora espontânea em aproximadamente 30 minutos, sendo suspensa a sessão de infiltração intralesional de AM. Nenhuma outra alteração foi detectada nas avaliações complementares realizadas durante o episódio, nomeadamente glicemia capilar, oximetria de pulso, exame clínico neurológico e ausculta pulmonar. Ao eletrocardiograma, observou-se discreta alteração na duração do intervalo QTc, que neste momento, alcançou 0,460 (QTc prévio 0,430), com documentação de normalização em novo ECG realizado com 30 minutos de intervalo.

Foram realizadas mais duas tentativas de infiltração nas semanas subsequentes, com ambiente tranquilo e monitorização eletrocardiográfica e oximétrica contínuas, tendo o paciente apresentado os mesmos sinais e sintomas, necessitando inclusive de infusão venosa rápida de soro fisiológico para o reestabelecimento da pressão arterial. A terapia por infiltração intralesional de AM foi então definitivamente suspensa por suspeita de reação de hipersensibilidade à droga, caracterizada como do tipo I. Mesmo sem outra terapia específica para leishmaniose, o paciente evoluiu com epitelização completa da úlcera e permanece sem sinais de recorrência de LC em 30 meses de seguimento. A relação deste evento com o tratamento em estudo foi classificada como possível.

Caracterização dos eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos

As anormalidades ou eventos adversos laboratoriais foram classificados para fim desta análise em eletrocardiográficos e laboratoriais, estes últimos incluindo os exames hematológicos e bioquímicos (Tabela 8). A distribuição das alterações laboratoriais registradas ao longo do estudo é apresentada na Tabela 9 e no Gráfico 5, não se observando tendência de aumento da taxa de ocorrência dos eventos com infiltrações sucessivas.

Das alterações detectadas aos métodos complementares, as eletrocardiográficas ocorreram em 34 (64,1%) pacientes em algum momento do estudo, enquanto as alterações bioquímicas e hematológicas foram observadas em 16 (32,0%) pacientes. Bradicardia foi a alteração eletrocardiográfica mais frequente (58,5%), registrada em pacientes com média de

44,7±16 anos, 71% dos casos eram homens. Cerca de 67,7% (21 pacientes) tiveram bradicardia registrada em no máximo duas avaliações semanais enquanto que, em quatro pacientes (12,9%), essa alteração persistiu em 6 ou mais avaliações durante o tratamento. Em relação à intensidade, todos os casos foram classificados como leves (grau 1), com média de 54,2±2,9 batimentos por minuto. Nenhuma repercussão clínica ou sintoma relacionado à bradicardia foi registrado entre estes pacientes, não tendo sido justificativa para suspensão do tratamento em nenhum dos casos.

Prolongamento do intervalo QTc, de acordo com a classificação de intensidade de eventos adversos DAIDS, foi registrado em 14 pacientes (25,5%) cuja idade média era de 47,9±17 anos, oito deles (57,1%) homens. Em seis pacientes, a alteração manteve-se em mais de uma avaliação semanal, enquanto que em oito casos, a alteração foi isolada em uma única visita do estudo. A intensidade do prolongamento foi considerada leve (grau 1) em 12 casos (86%) e grau 2, ou seja, entre 0,470 a 0,500, em um caso. Houve um único participante que teve a intensidade do prolongamento classificado como moderado (grau 3), o que se deu unicamente com base no critério comparativo com o valor do QTc no momento pré-tratamento, ou seja, progressão do intervalo QTc acima de 0,06 em relação à medida prévia, sem contudo ultrapassar 0,500, limite para a significância clínica da medida. Nenhum dos participantes com QTc classificado em graus 2 ou 3 relatou qualquer manifestação clínica cardiológica durante o período de observação do estudo, exceto o participante #135, único com intensidade grau 3, que apresentou taquicardia, sudorese, rash e alteração pressórica durante todas as infiltrações de Glucantime® que recebeu, manifestação esta que foi sempre transitória, caracterizando o quadro de reação de hipersensibilidade, o que motivou suspensão do tratamento após a 6ª infiltração. Este participante, em avaliação clínica realizada uma semana após a última infiltração, apresentava prolongamento adicional do QTc (0,467), sem qualquer queixa cardiológica. Tratava-se de um homem de 65 anos, hipertenso e usuário dos seguintes medicamentos: clortalidona, atensina, enalapril e amlodipina.

A avaliação de intensidade, análise de causalidade (algoritmo de Naranjo), conduta adotada e evolução do participante com prolongamento do intervalo QTc com intensidade grau 3 é apresentada na Tabela 10.

TABELA 8. Pacientes com eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos	Distribuição *
Laboratoriais – nº de pacientes (%)	
Hematológicos	4 (7,5)
Trombocitopenia	3 (5,7)
Anemia	1 (1,9)
Bioquímicos	14 (26,4)
Alteração de enzimas hepáticas	12 (22,6)
Elevação de TGP	10 (18,9)
Elevação de TGO	6 (11,3)
Elevação de FA	2 (3,8)
Alteração de enzima pancreática – amilase	4 (7,5)
Eletrocardiográficos – nº de pacientes (%)	34 (64,1)
Bradycardia	31 (58,5)
Prolongamento de iQTc	14 (25,5)

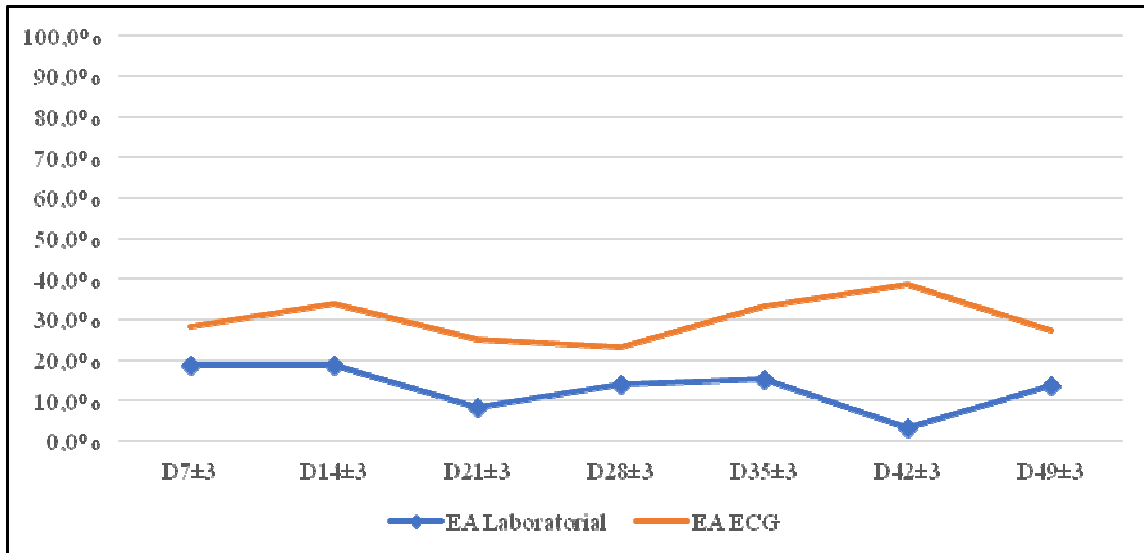
TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; FA: fosfatase alcalina; iQTc: intervalo QT corrigido.

TABELA 9. Taxa de ocorrência de eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Eventos	<i>Momento da avaliação</i>						
	D7±3 dias	D14±3 dias	D21±3 dias	D28±3 dias	D35±3 dias	D42±3 dias	D49±3 dias
Total de pacientes avaliados	53	53	48	43	39	31	22
Laboratorial – n (%)	10 (18,9)	10 (18,9)	4 (8,3)	6 (14)	6 (15,4)	1 (3,2)	3 (13,6)
Elevação TGP	5 (9,4)	6 (11,3)	2 (4,2)	3 (7)	3 (7,7)	0	1 (4,5)
Elevação TGO	3 (5,7)	1 (1,9)	0	0	1 (2,6)	0	1 (4,5)
Elevação FA	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (2,1)	1 (2,3)	1 (2,6)	0	0
Elevação amilase	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	0	0	1 (4,5)
Anemia	0	1 (1,9)	0	1 (2,3)	0	1 (3,2)	0
Plaquetopenia	0	0	1 (2,1)	1 (2,3)	1 (2,6)	0	0
Alteração ao ECG	15 (28,3)	18 (33,9)	12 (25)	10 (23,3)	13 (33,3)	12 (38,7)	6 (27,3)
Bradycardia	12 (22,6)	13 (24,5)	8 (16,7)	8 (18,6)	8 (20,5)	10 (32,3)	5 (22,7)
Prolongamento do iQTc	3 (5,7)	5 (9,4)	4 (8,3)	2 (4,7)	5 (12,8)	2 (6,5)	1 (4,5)

D1: primeiro dia de tratamento; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; FA: fosfatase alcalina; ECG: eletrocardiograma; iQTc: intervalo QT corrigido. Taxa de eventos: número pacientes com eventos em relação ao total de pacientes avaliados

GRÁFICO 5. Distribuição da taxa de eventos adversos laboratoriais e eletrocardiográficos ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-



IRR entre 2015 e 2017

D1: primeiro dia de tratamento; Taxa de eventos: número pacientes com eventos em relação ao total de pacientes avaliados

TABELA 10. Intensidade, análise de causalidade, conduta e desfecho dos eventos com prolongamento do intervalo QTc registrados durante tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Identificação do paciente (QTc pré tratamento em ms)	Momento da notificação e (QTc em ms)	Associação causal com a infiltração intralesional	Intensidade Máxima alcançada	Conduta adotada	Desfecho
#135 (0,390)	D34 (0,454) D40 (0,467)	Provável	Grau 3	Suspensão de tratamento (reação de hipersensibilização)	Mantido até última avaliação realizada (D40)

D1: primeiro dia de tratamento

Doze participantes (22,6%), com idade média de 39,7±19 anos e a maioria homens (75%), apresentaram alguma alteração de enzimas hepáticas, sendo elevação de TGP a alteração bioquímica mais observada, registrada em 10 pacientes (8,9%), todos assintomáticos. Em todos esses casos a alteração foi classificada como de intensidade 1, sendo o valor médio de TGP de 54,8±15,2. Em todos os casos a alteração foi transitória e não exigiu suspensão do tratamento.

Plaquetopenia foi a alteração hematológica mais descrita, registrada em três pacientes, dois homens e uma mulher, com média de idade de $51,3 \pm 20$ anos. Nesses três casos, a trombocitopenia foi de intensidade leve, média de 101.000 ± 28.472 plaquetas/ mm^3 , em todos os casos houve documentação de normalização da contagem no exame subsequente sem qualquer intervenção terapêutica, mantido o tratamento por infiltração intralesional.

Avaliação de associação entre características demográficas, clínicas e do tratamento com ocorrência de eventos adverso

Para exploração dos fatores que se associaram com a ocorrência de eventos adversos, as variáveis de interesse foram agrupadas em quatro grupos: características demográficas, clínicas, relacionadas à intervenção terapêutica e, por fim, concentração plasmática de antimônio. Por sua vez, os desfechos avaliados foram a ocorrência de EA de qualquer natureza, ocorrência de EA clínico no local da lesão, evento adverso clínico sistêmico, laboratorial e eletrocardiográfico. Análise univariada avaliando estas associações estão apresentadas nas Tabelas 11 a 22.

TABELA 11. Análise univariada da associação entre a ocorrência de qualquer EA e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com registro de EA (n=46)	Pacientes sem registro de EA (n=7)	Valor de p
Sexo	Masculino	27 (58,7)	5 (71,4)	0,420
	Feminino	19 (41,3)	2 (28,6)	
Escolaridade	Analfabeto	5 (11,1)	0	0,306
	Ensino fundamental	20 (44,4)	5 (71,4)	
	Ensino médio	9 (20,0)	2 (28,6)	
	Ensino superior	11 (24,4)	0	
Procedência	Belo Horizonte e região metropolitana	24 (52,2)	4 (57,1)	0,909
	Interior de Minas Gerais	21 (45,7)	3 (42,9)	
	Outros estados	1 (2,2)	0	
Hipertensão arterial		13 (28,9)	0	0,101
Diabetes		1 (2,2)	0	0,865
Asma		2 (4,4)	0	0,747
Cardiopatia		2 (4,4)	0	0,747
Hepatopatia		1 (2,2)	0	0,865
Doença psiquiátrica		2 (4,4)	0	0,747
Etilismo		1 (2,2)	0	0,865
Tabagismo		3 (6,7)	1 (14,3)	0,450
Idade, média em anos		44,1±17,5	41,0±14,9	0,657
Peso, média em Kg		69,5±14,9	68,5±10,8	0,867
Número de lesões	Uma lesão	40 (87,0)	6 (85,7)	0,210
	Duas lesões	5 (10,9)	0	
	Três lesões	1 (2,2)	1 (14,3)	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	5 (10,9)	0	0,537
	Membro superior	16 (34,8)	4 (57,1)	
	Membro inferior	21 (45,7)	2 (28,6)	
	Tronco	4 (8,7)	1 (14,3)	
Área da lesão, média em mm		474,4±318,2	495,8±289,5	0,867
Tempo da lesão, média em semanas		13,2±8,6	14±7,2	0,825
Volume total aplicado, média em ml		28,0±17,6	22,2±13,6	0,460
Número total de infiltrações, média		5,9±2,0	4,6±2,2	0,104
Volume por aplicações, média em ml		4,6±2,5	4,9±0,9	0,759

TABELA 12. Análise univariada da associação entre a ocorrência de qualquer EA e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Pacientes com registro de EA (n=46)	Pacientes sem registro de EA (n=7)	Valor de p
D1			
1h após infiltração	11.595 \pm 17.391 (38)	16.873 \pm 19.910 (6)	0,501
2h após infiltração	7.026 \pm 5.186 (35)	10.643 \pm 9.586 (6)	0,176
4h após infiltração	6.077 \pm 4.692 (34)	7.089 \pm 5.054 (5)	0,658
6h após infiltração	3.361 \pm 3.101 (30)	5.861 \pm 4.110 (3)	0,203
D7 \pm 3 dias	306 \pm 1.803 (35)	0 (6)	0,683
D14 \pm 3 dias	24 \pm 144 (36)	0 (6)	0,688
D21 \pm 3 dias	2 \pm 11 (32)	0 (5)	0,698
D28 \pm 3 dias	289 \pm 1.417 (24)	0 (3)	0,731
D35 \pm 3 dias	10.018 \pm 5.191 (26)	0 (2)	0,787
D42 \pm 3 dias	132 \pm 543 (24)	0 (1)	0,813

D1: primeiro dia de tratamento

Nenhuma característica demográfica, clínica, relacionada ao tratamento ou à dosagem plasmática de antimônio se mostrou associada à ocorrência de evento adverso de qualquer natureza. Dos pacientes que não apresentaram evento adverso, nenhum teve dosagem plasmática de antimônio positiva nas avaliações subsequentes a primeira avaliação.

TABELA 13. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA local e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com registro de EA local (n=44)	Pacientes sem registro de EA local (n=9)	Valor de p
Sexo	Masculino	26 (59,1)	6 (66,7)	0,488
	Feminino	18 (40,9)	3 (33,3)	
Escolaridade	Analfabeto	5 (11,6)	0	0,148
	Ensino fundamental	18 (41,9)	7 (77,8)	
	Ensino médio	9 (20,9)	2 (22,2)	
	Ensino superior	11 (25,6)	0	
Procedência	Belo Horizonte e região metropolitana	24 (54,5)	4 (44,4)	0,740
	Interior de Minas Gerais	19 (43,2)	5 (55,6)	
	Outros estados	1 (2,3)	0	
Hipertensão arterial		12 (27,3)	1 (11,1)	0,347
Diabetes		1 (2,3)	0	0,846
Asma		2 (4,5)	0	0,713
Cardiopatía		2 (4,5)	0	0,713
Hepatopatía		1 (2,3)	0	0,846
Doença psiquiátrica		2 (4,5)	0	0,713
Etilismo		1 (2,3)	0	0,846
Tabagismo		3 (6,8)	1 (11,1)	0,499
Idade, média em anos		43,3±17,5	45,8±16,0	0,696
Peso, média em Kg		69,5±15,1	68,9±10,0	0,916
Número de lesões	Uma lesão	38 (86,4)	8 (88,9)	0,276
	Duas lesões	5 (11,4)	0	
	Três lesões	1 (2,3)	1 (11,1)	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	5 (11,4)	0	0,350
	Membro superior	16 (36,4)	4 (44,4)	
	Membro inferior	20 (45,5)	3 (33,3)	
	Tronco	3 (6,8)	2 (22,2)	
Área da lesão, média em mm		460,9±318,2	555,7±282,3	0,412
Tempo da lesão, média em semanas		13,0±8,6	14,9±7,1	0,547
Volume total aplicado, média em ml		28,4±17,5	22,5±14,9	0,355
Número total de infiltrações, média		6,0±2,0	4,4±2,2	0,035
Volume por aplicações, média em ml		4,6±2,4	4,7±1,5	0,921

TABELA 14. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA local e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Pacientes com registro de EA local (n=44)	Pacientes sem registro de EA local (n=9)	Valor de p
D1			
1h após infiltração	11.697 \pm 17.620 (37)	15.580 \pm 18.495 (7)	0,598
2h após infiltração	6.978 \pm 5.256 (34)	10.394 \pm 8.782 (7)	0,177
4h após infiltração	5.988 \pm 4.736 (33)	7.412 \pm 4.590 (6)	0,500
6h após infiltração	3.162 \pm 2.955 (29)	6.675 \pm 3.729 (4)	0,038
D7 \pm 3 dias	315 \pm 1.829 (34)	0 (7)	0,654
D14 \pm 3 dias	24 \pm 146 (35)	0 (7)	0,660
D21 \pm 3 dias	2 \pm 12 (31)	0 (6)	0,666
D28 \pm 3 dias	301 \pm 1.448 (23)	0 (4)	0,685
D35 \pm 3 dias	1.058 \pm 5.293 (25)	0 (3)	0,736
D42 \pm 3 dias	138 \pm 555 (23)	0 (2)	0,732

D1: primeiro dia de tratamento

Revelaram-se associadas com ocorrência de evento adverso local, o número total de infiltrações e a concentração plasmática de antimônio na 6^a hora após a primeira infiltração de AM. Dos pacientes que não apresentaram evento adverso local, nenhum teve dosagem plasmática de antimônio positiva nas avaliações subsequentes a primeira avaliação.

TABELA 15. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA clínico sistêmico e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com EA sistêmico (n=26)	Pacientes sem EA sistêmico (n=27)	Valor de p
Sexo	Masculino	14 (53,8)	18 (66,7)	0,251
	Feminino	12 (46,2)	9 (33,3)	
Escolaridade	Analfabeto	3 (11,5)	2 (7,4)	0,783
	Ensino fundamental	13 (50,0)	12 (44,4)	
	Ensino médio	4 (15,3)	7 (25,9)	
	Ensino superior	5 (19,2)	6 (22,2)	
Procedência	Belo Horizonte e região metropolitana	13 (50,0)	15 (55,6)	0,570
	Interior de Minas Gerais	12 (46,2)	12 (44,4)	
	Outros estados	1 (3,8)	0	
Hipertensão arterial		11 (42,3)	2 (7,4)	0,003
Diabetes		1 (3,8)	0	0,481
Asma		1 (3,8)	1 (3,7)	0,735
Cardiopatia		0	2 (7,4)	0,265
Hepatopatia		0	1 (3,7)	0,519
Doença psiquiátrica		1 (3,8)	1 (3,7)	0,735
Etilismo		1 (3,8)	0	0,481
Tabagismo		3 (11,5)	1 (3,7)	0,276
Idade, média em anos		47,5±17,5	40,1±16,3	0,116
Peso, média em Kg		69,3±12,9	69,4±15,9	0,979
Número de lesões	Uma lesão	23 (88,5)	23 (85,2)	0,913
	Duas lesões	2 (7,7)	3 (11,1)	
	Três lesões	1 (3,8)	1 (3,7)	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	3 (11,5)	2 (7,4)	0,808
	Membro superior	11 (42,3)	9 (33,3)	
	Membro inferior	10 (38,5)	13 (48,1)	
	Tronco	2 (7,7)	3 (11,1)	
Área da lesão, média em mm		454,7±289,2	499,9±337,2	0,606
Tempo da lesão, média em semanas		13,4±7,9	13,3±9,0	0,970
Volume total aplicado, média em ml		27,7±17,3	27,0±17,3	0,893
Número total de infiltrações, média		6,1±2,1	5,4±2,0	0,269
Volume por aplicações, média em ml		4,4±2,3	4,8±2,3	0,531

TABELA 16. Análise univariada da associação entre a ocorrência de EA clínico sistêmico e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Pacientes com registro de EA sistêmico (n=26)	Pacientes sem registro de EA sistêmico (n=27)	Valor de p
D1			
1h após infiltração	15.526 \pm 21.910 (22)	9.105 \pm 11.512 (22)	0,230
2h após infiltração	8.064 \pm 5.675 (20)	7.072 \pm 6.398 (21)	0,603
4h após infiltração	6.583 \pm 4.544 (20)	5.811 \pm 4.917 (19)	0,614
6h após infiltração	3.834 \pm 2.755 (18)	3.292 \pm 3.763 (15)	0,637
D7\pm3 dias	0 (21)	535 \pm 2.384 (20)	0,309
D14\pm3 dias	0 (21)	43 \pm 193 (20)	0,300
D21\pm3 dias	3 \pm 15 (18)	0 (19)	0,311
D28\pm3 dias	496 \pm 1.856 (14)	0 (13)	0,345
D35\pm3 dias	0 (16)	2.205 \pm 7.641 (12)	0,256
D42\pm3 dias	34 \pm 134 (15)	267 \pm 832 (10)	0,295

D1: primeiro dia de tratamento

Dentre todas as características pesquisadas, apenas a presença de hipertensão arterial se mostrou associada, na análise univariada, com a ocorrência de EA clínico sistêmico.

TABELA 17. Análise univariada da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e características demográficas, clínicas e tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com hepatotoxicidade (n=12)	Pacientes sem hepatotoxicidade (n=41)	Valor de p
Sexo	Masculino	9 (75,0)	23 (56,1)	0,202
	Feminino	3 (25,0)	18 (43,9)	
Escolaridade	Analfabeto	1 (8,3)	4 (10,0)	0,961
	Ensino fundamental	6 (50,0)	19 (47,5)	
	Ensino médio	3 (25,0)	8 (20,0)	
	Ensino superior	2 (16,7)	9 (22,5)	
Procedência	Belo Horizonte e RM	9 (75,0)	19 (46,3)	0,208
	Interior de Minas Gerais	3 (25,0)	21 (51,2)	
	Outros estados	0	1 (2,4)	
Hipertensão arterial		3 (25,0)	10 (25,0)	0,658
Diabetes		0	1 (2,4)	0,769
Asma		1 (8,3)	1 (2,4)	0,412
Cardiopatía		1 (8,3)	1 (2,4)	0,412
Hepatopatia		1 (8,3)	0	0,231
Doença psiquiátrica		0	2 (4,9)	0,588
Etilismo		0	1 (2,4)	0,769
Tabagismo		1 (2,3)	3 (7,3)	0,662
Idade, média em anos		39,7±19,8	44,8±16,3	0,367
Peso, média em Kg		69,4±18,2	69,4±13,2	0,994
Número de lesões	Uma lesão	9 (75,0)	37 (90,2)	0,375
	Duas lesões	2 (16,7)	3 (7,3)	
	Três lesões	1 (8,3)	1 (2,4)	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	0	5 (12,2)	0,252
	Membro superior	3 (25,0)	17 (41,5)	
	Membro inferior	8 (66,7)	15 (36,6)	
	Tronco	1 (8,3)	4 (9,8)	
Área da lesão, média em mm		384,0±317	502,3±309	0,268
Tempo da lesão, média em semanas		15,8±11,8	12,6±7,0	0,244
Volume total aplicado, média em ml		29,3±17,5	26,8±17,1	0,655
Número total de infiltrações, média		5,8±2,5	5,8±1,8	0,993
Volume por aplicações, média em ml		4,8±1,7	4,6±2,5	0,774

RM: região metropolitana de Belo Horizonte

TABELA 18. Análise univariada da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Número de pacientes com antimônio detectável/ número de pacientes com dosagem realizada	Pacientes com registro de hepatotoxicidade (n=12)	Pacientes sem registro de hepatotoxicidade (n=41)	Valor de p
D1				
1h após infiltração	44/44	19.701 \pm 35.471 (8)	10.674 \pm 10.659 (36)	0,193
2h após infiltração	41/41	5.910 \pm 3.490 (6)	7.838 \pm 6.327 (35)	0,474
4h após infiltração	39/39	4.066 \pm 3.084 (6)	6.596 \pm 4.852 (33)	0,228
6h após infiltração	33/33	1.251 \pm 517 (4)	3.910 \pm 611 (29)	0,122
D7 \pm 3 dias	2/41	1.333 \pm 3.771 (8)	1 \pm 8 (33)	0,041
D14 \pm 3 dias	1/42	0 (6)	24 \pm 144 (36)	0,688
D21 \pm 3 dias	1/37	0 (7)	2 \pm 12 (30)	0,636
D28 \pm 3 dias	1/27	0 (4)	301 \pm 1.448 (23)	0,685
D35 \pm 3 dias	1/28	5.293 \pm 11.837 (5)	0 (23)	0,029
D42 \pm 3 dias	2/27	5 \pm 13 (7)	175 \pm 626 (18)	0,485

D1: primeiro dia de tratamento

Revelaram-se associados com ocorrência de hepatotoxicidade a concentração plasmática de antimônio, mais especificamente as dosagens realizadas nas segunda e quinta semanas de tratamento (D7 \pm 3 e D35 \pm 3 dias).

TABELA 19. Análise univariada da associação entre a ocorrência de bradicardia e características demográficas, clínicas e tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com bradicardia (n=31)	Pacientes sem bradicardia (n=22)	Valor de p
Sexo	Masculino	22 (71,0)	10 (45,5)	0,056
	Feminino	9 (29,0)	12 (54,5)	
Escolaridade	Analfabeto	3 (9,6)	2 (9,1)	0,970
	Ensino fundamental	14 (45,1)	11 (50,0)	
	Ensino médio	7 (22,5)	4 (18,2)	
	Ensino superior	6 (19,3)	5 (22,7)	
Procedência	Belo Horizonte e RM	18 (58,1)	10 (45,5)	0,371
	Interior de Minas Gerais	13 (41,9)	11 (50)	
	Outros estados	0	1 (4,5)	
Hipertensão arterial		7 (23,3)	6 (27,3)	0,497
Diabetes		0	1 (4,5)	0,423
Asma		0	2 (9,1)	0,092
Cardiopatía		0	2 (9,1)	0,092
Hepatopatia		0	1 (4,5)	0,423
Doença psiquiátrica		0	2 (9,1)	0,092
Etilismo		0	1 (4,5)	0,423
Tabagismo		1 (3,2)	3 (13,6)	0,168
Idade, média em anos		44,7±16	42,3±18	0,621
Peso, média em Kg		68,4±11	70,7±17	0,579
Número de lesões	Uma lesão	26 (83,9)	20 (90,9)	0,473
	Duas lesões	3 (9,7)	2 (9,1)	
	Três lesões	2 (6,5)	0	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	2 (6,5)	3 (13,6)	0,177
	Membro superior	12 (38,7)	8 (36,4)	
	Membro inferior	16 (51,6)	7 (31,8)	
	Tronco	1 (3,2)	4 (18,2)	
Área da lesão, média em mm		473,8±298	482,0±336	0,927
Tempo da lesão, média em semanas		13,5±8	13,2±8	0,909
Volume total aplicado, média em ml		28,9±17,0	25,2±16,0	0,444
Número total de infiltrações, média		5,9±2,0	5,6±1,7	0,631
Volume por aplicações, média em ml		4,8±2,0	4,4±2,7	0,588

RM: região metropolitana de Belo Horizonte

TABELA 20. Análise univariada da associação entre a ocorrência de bradicardia e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Pacientes com registro de bradicardia (n=31)	Pacientes sem registro de bradicardia (n=22)	Valor de p
D1			
1h após infiltração	16.125 \pm 22.327 (24)	7.744 \pm 7.560 (20)	0,117
2h após infiltração	8.420 \pm 5.761 (22)	6.555 \pm 6.274 (19)	0,328
4h após infiltração	6.465 \pm 4.375 (21)	5.906 \pm 5.130 (18)	0,716
6h após infiltração	3.040 \pm 2.481 (16)	4.103 \pm 3.775 (17)	0,350
D7\pm3 dias	426 \pm 2.133 (25)	2,9 \pm 11 (16)	0,434
D14\pm3 dias	0 (23)	45 \pm 198 (19)	0,277
D21\pm3 dias	0 (20)	3,9 \pm 16 (17)	0,284
D28\pm3 dias	0 (15)	578 \pm 2.004 (12)	0,272
D35\pm3 dias	1.654 \pm 6.617 (16)	0 (12)	0,397
D42\pm3 dias	2 \pm 9 (16)	350 \pm 874 (9)	0,119

D1: primeiro dia de tratamento

De todas as características pesquisadas, o sexo masculino foi a única variável relacionada à ocorrência de bradicardia.

TABELA 21. Análise univariada da associação entre a ocorrência de aumento de intervalo QTc e características demográficas, clínicas e o tratamento por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características		Pacientes com prolongamento iQTc (n=14)	Pacientes sem prolongamento iQTc (n=39)	Valor de p
Sexo	Masculino	8 (57,1)	24 (61,5)	0,773
	Feminino	6 (42,9)	15 (38,5)	
Escolaridade	Analfabeto	2 (14,3)	3 (7,9)	0,104
	Ensino fundamental	10 (71,4)	15 (39,5)	
	Ensino médio	1 (7,1)	10 (26,3)	
	Ensino superior	1 (7,1)	10 (26,3)	
Procedência	Belo Horizonte e RM	8 (57,1)	20 (51,3)	0,198
	Interior de Minas Gerais	5 (35,7)	19 (48,7)	
	Outros estados	1 (7,1)	0	
Hipertensão arterial		4 (30,8)	9 (23,1)	0,579
Diabetes		1 (7,7)	0	0,080
Asma		0	2 (5,1)	0,405
Cardiopatía		0	2 (5,1)	0,405
Hepatopatia		0	1 (2,6)	0,560
Doença psiquiátrica		0	2 (5,1)	0,405
Etilismo		1 (7,7)	0	0,080
Tabagismo		3 (23,1)	1 (2,6)	0,016
Idade, média em anos		47,9±17,5	42,2±16,9	0,288
Peso, média em Kg		71,1±15,3	68,7±14,2	0,625
Número de lesões	Uma lesão	12 (85,7)	34 (87,2)	0,550
	Duas lesões	2 (14,3)	3 (7,7)	
	Três lesões	0	2 (5,1)	
Localização da lesão	Cabeça e pescoço	0	5 (12,8)	0,479
	Membro superior	5 (35,7)	15 (38,5)	
	Membro inferior	7 (50,0)	16 (41,0)	
	Tronco	2 (14,3)	3 (7,7)	
Área da lesão, média em mm		482,8±302,6	475,5±318,7	0,943
Tempo da lesão, média em semanas		11,0±2,6	14,2±9,5	0,226
Volume total aplicado, média em ml		27,2±17,2	27,4±17,3	0,978
Número total de infiltrações, média		5,4±2,3	5,9±1,9	0,496
Volume por aplicações, média em ml		4,6±2,0	4,6±2,4	0,975

RM: região metropolitana de Belo Horizonte; iQTc: intervalo QT corrigido

TABELA 22. Análise univariada da associação entre a ocorrência de prolongamento de iQTc e concentração plasmática média de antimônio entre portadores de LC tratados por infiltração intralesional de AM no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Momentos de coleta de sangue para dosagem da concentração plasmática de antimônio μ/L	Pacientes com registro de prolongamento de iQTc (n=14)	Pacientes sem registro de prolongamento de iQTc (n=39)	Valor de p
D1			
1h após infiltração	18.824 \pm 29.962 (12)	10.146 \pm 10.780 (32)	0,159
2h após infiltração	7.564 \pm 4.870 (11)	7.553 \pm 6.396 (30)	0,996
4h após infiltração	6.764 \pm 3.926 (10)	6.040 \pm 4.935 (29)	0,690
6h após infiltração	3.243 \pm 2.523 (6)	3.649 \pm 3.353 (27)	0,799
D7 \pm 3 dias	0 (10)	334 \pm 1.885 (31)	0,601
D14 \pm 3 dias	0 (12)	27,9 \pm 155 (30)	0,558
D21 \pm 3 dias	0 (11)	2,5 \pm 13 (26)	0,550
D28 \pm 3 dias	0 (6)	315 \pm 1.480 (21)	0,643
D35 \pm 3 dias	0 (8)	1.260 \pm 5.776 (20)	0,574
D42 \pm 3 dias	86,6 \pm 212 (7)	146,5 \pm 620 (18)	0,821

D1: primeiro dia de tratamento

Das características estudadas, apenas tabagismo se revelou associado à ocorrência de prolongamento do intervalo QTc.

Análise múltipla da avaliação de associação entre características demográficas, clínicas e do tratamento com ocorrência de eventos adversos

Foram construídos modelos para análise múltipla dos fatores associados a cinco desfechos de interesse: ocorrência de EA de qualquer natureza, ocorrência de EA clínico local, clínico sistêmico, laboratorial e eletrocardiográfico. Foram incluídas nos modelos todas as variáveis com associação com o referido desfecho, na análise univariada, com p inferior ou igual a 0,25; respeitada a premissa de independência entre as variáveis. Os modelos construídos e o intervalo de confiança de 95% para o risco estimado são apresentados nas Tabelas 23 a 28.

TABELA 23. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA de qualquer natureza e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática de AM em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Hipertensão arterial	0,101	0	0	-
Número de lesões	0,495	0,69	0,16	3,02
Número total de infiltrações	0,74	1,34	0,89	2,01

Em relação a EA de qualquer natureza, não foram identificadas características específicas associadas com sua ocorrência.

TABELA 24. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA local e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Escolaridade	0,879	0,88	0,17	4,58
Número total de infiltrações	0,139	2,80	0,72	10,93
Concentração plasmática de AM				
D1 – 2h após infiltração	0,271	1,00	1,00	1,00
D1 – 6h após infiltração	0,221	1,00	0,99	1,00

D1: primeiro dia de tratamento AM: antimoniato de meglumina

Nenhuma característica se confirmou associada à ocorrência de EA local.

TABELA 25. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de EA sistêmico e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Hipertensão arterial	0,018	12,3	1,5	100
Idade	0,434	0,98	0,93	1,03
Concentração plasmática de AM				
D1 – 1h após infiltração	0,363	0,36	1,0	1,0

D1: primeiro dia de tratamento AM: antimoniato de meglumina

Em relação à ocorrência de EA sistêmico, hipertensão arterial foi a única variável mantida no modelo final. Pacientes hipertensos tiveram o risco 12,3 vezes o risco de participantes não hipertensos de apresentarem algum evento clínico sistêmico.

TABELA 26. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de hepatotoxicidade e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Sexo	0,259	0,18	0,01	3,60
Procedência (interior de MG)	0,202	0,10	0,00	3,49
Tempo de lesão	0,45	1,04	0,92	1,18
Presença de nefropatia	1,0	0,00	0,00	-
Concentração plasmática de AM				
D1 – 1h após infiltração	0,243	1,00	1,00	1,01
D1 – 4h após infiltração	0,486	0,99	0,99	1,00
D1 – 6h após infiltração	0,502	0,99	0,99	1,00

D1: primeiro dia de tratamento MG: Minas Gerais AM: antimoniato de meglumina

Em função da correlação entre as dosagens plasmáticas de antimônio, foram construídos três modelos distintos incluindo separadamente as três dosagens de antimônio identificadas na análise univariada. Nenhuma característica se revelou associada com a ocorrência de hepatotoxicidade, em qualquer dos três modelos construídos.

TABELA 27. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de bradicardia e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Sexo masculino	0,018	6,69	1,38	32,3
Asma	1,000	0	0	.
Cardiopatia	1,000	0	0	.
Doença psiquiátrica	0,990	0	0	.
Tabagismo	0,130	0,14	0,11	1,83
Localização da lesão	1,000	0	0	.
Concentração plasmática de AM				
D1 – 1h após infiltração	0,372	1,00	1,00	1,00
D42±3 dias	0,360	0,99	0,96	1,01

D1: primeiro dia de tratamento AM: antimoniato de meglumina

Considerando a presença de correlação entre as dosagens de antimônio, foram construídos dois modelos distintos incluindo separadamente as duas variáveis relativas a dosagens de antimônio identificada na análise univariada. O sexo masculino mostrou-se significativamente associado ao risco de bradicardia nos dois modelos construídos.

TABELA 28. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de prolongamento de intervalo QTc e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Escolaridade	0,549	0	0	.
Procedência	0,391	0	0	.
Etilismo	0,999	0	0	.
Diabetes Mellitus	1,000	0	0	.
Tabagismo	0,016	998	3,5	278,2
Idade	0,065	1,07	0,996	1,155
Tempo da lesão	0,055	0,87	0,756	1,003
Número de infiltrações	0,025	0,49	0,262	0,914
Concentração plasmática de AM				
D1 – 1h após infiltração	0,169	1	1,00	1,01

D1: primeiro dia de tratamento AM: antimoniato de meglumina

TABELA 29. Análise múltipla da associação entre a ocorrência de prolongamento de intervalo QTc e as características demográficas, clínicas, o tratamento por infiltração intralesional de AM e concentração plasmática média de antimônio em pacientes com LC tratados no CRL-IRR entre 2015 e 2017 – Modelo 2

Características	Valor de p	OR	IC 95%	
			Limite Inferior	Limite Superior
Tabagismo	0,012	34,9	2,19	557
Idade	0,062	1,05	0,997	1,115
Concentração plasmática de AM				
D1 – 1h após infiltração	0,316	1	1,00	1,01

D1: primeiro dia de tratamento AM: antimoniato de meglumina

No modelo final de associação com ocorrência de prolongamento do intervalo QTc, foram removidas as variáveis escolaridade, procedência, etilismo, presença de diabetes mellitus e número de infiltrações, apesar de terem de $p < 0,25$ na análise univariada, para melhor ajuste do modelo. Tabagismo mostrou-se significativamente associado à ocorrência de prolongamento de intervalo QTc no modelo final de análise múltipla.

DISCUSSÃO

Estes resultados são a segunda observação prospectiva realizada no Brasil sobre o perfil de segurança do tratamento por infiltração intralesional com AM, sendo que o estudo anterior que realizou esta avaliação incluiu apenas três pacientes (NEVES; CALDAS; SAMPAIO, 2009). No geral, o tratamento foi bem tolerado, predominando eventos de intensidade leve a moderada no local da infiltração, com taxa de ocorrência estável ao longo do tratamento. Nenhum evento adverso grave foi registrado. Por outro lado, duas observações merecem destaque: a confirmação de eventos adversos sistêmicos sugestivos de toxicidade provocada pelo antimoniato em órgãos alvo à distância, que, mesmo com baixa taxa de ocorrência, confirmam que há absorção sistêmica da droga e, a observação de quadro sugestivo de reação de hipersensibilidade em dois pacientes, resultados que alertam para precauções específicas.

Revisão sistemática avaliando a toxicidade relacionada aos antimoniais no tratamento a LC nas Américas foi publicada em 2011 (OLIVEIRA et al., 2011) e já apontava para uma possível subestimativa nas taxas de eventos adversos descritas na literatura, mesmo com o tratamento por via parenteral. Nesta revisão, apenas três estudos (144 pacientes) descrevendo eventos adversos com terapia intralesional foram identificados (BARRIOS et al., 1986; GADELHA et al., 1990; OLIVEIRA-NETO et al., 1997), sendo os efeitos adversos descritos como leves a moderados em cerca de 98% dos casos, com destaque para dor, eritema ou edema no local da aplicação. Urticária, hemorragia, lipotímia e formação de abscessos locais foram raramente observados. Em outra revisão sistemática, desta vez incluindo especificamente estudos que avaliaram a eficácia da terapia por infiltração intralesional de derivados de antimônio em todo o mundo (BRITO; RABELLO; COTA, 2017), dos 40 estudos incluídos, 12 (30%) não descreveram observação de eventos adversos. Entre os estudos que descreveram alguma toxicidade com o tratamento, não houve qualquer relato de evento sistêmico. Diferentes intensidades de dor, reação de hipersensibilidade local, eritema e edema foram os efeitos colaterais locais comumente relatados, mas uma avaliação numérica não foi possível pela pobreza das descrições encontradas nas publicações. Assim, apesar da evidente escassez de estudos direcionados para avaliação da toxicidade relacionada ao tratamento com AM por infiltração intralesional, o predomínio de sinais e sintomas no local da infiltração, tal como observado por nós, é o mais frequentemente descrito (ARONSON et al., 2016; BLUM et al., 2012; MONGE-MAILLO; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013). Em nosso estudo, dos 83% dos pacientes com eventos locais, prurido foi o achado mais frequente, seguido de edema e dor no

local da infiltração. Importante ressaltar que em todos os casos as alterações foram descritas como de intensidade leve a moderada, sem interferência nas atividades cotidianas dos participantes e não necessitaram de terapia específica. A taxa de eventos locais manteve-se estável ao longo do tratamento e não se relacionou a qualquer característica do participante ou parâmetro da intervenção, seja o volume infiltrado ou número de infiltrações. Estudo realizado no Irã com 105 participantes confirma nossos achados (ESFANDIARPOUR et al., 2012). Os efeitos colaterais observados lá incluíram dor (89,5%), sensação de queimação (81,9%), eritema (45,7%) e prurido (28,6%). Da mesma forma que em nossas análises, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na taxa de eventos adversos de acordo com a parte do corpo afetada, sexo ou faixa etária do paciente, com exceção do prurido, que apareceu mais frequentemente em extremidades do que em outras partes do corpo ($P < 0,001$). Sobre a associação de tais eventos com a intervenção terapêutica, embora tais sinais e sintomas sejam compatíveis com uma resposta à manipulação representada pela infiltração no subcutâneo, considerando que o local da infiltração é também o sítio da lesão e portando região com atividade inflamatória ativa e possivelmente em cicatrização, possibilidade que não pode ser afastada é tratarem-se tais manifestações de sinais e sintomas inerentes a uma ferida em fase de cicatrização.

Também considerado um evento adverso local, mas com potencial de dano maior, a taxa de infecção bacteriana observada neste estudo foi de 11%, que se assemelha ao observado em estudo prospectivo no Velho Mundo, 17% (ESFANDIARPOUR et al., 2012), diferindo significativamente das taxas inferiores a 2% observadas em estudos retrospectivos (MASMOUDI et al., 2006; OLIVEIRA-NETO et al., 1997c). Por se tratar de um procedimento cirúrgico em pele não íntegra e, portanto, com dificuldade de antissepsia, a infecção em partes moles relacionada à infiltração é uma complicação teoricamente esperada. Tal como recomendado em toda intervenção invasiva, medidas que atenuem o risco de infecção local devem ser observadas, tais como técnica asséptica durante a infiltração e tratamento prévio de infecção bacteriana secundária.

Diferentemente do descrito por outros autores que não observaram eventos adversos sistêmicos com a abordagem intralesional, muitos deles após revisões retrospectivas de prontuários ou em amostras muito pequenas (ASTE; PAU; FERRELI, 1998; DAVIDSON, 1998; SOTO et al., 2013; YESILOVA et al., 2015), neste estudo nós observamos taxa de eventos clínicos sistêmicos de 47,3% ao longo do tratamento por infiltração intralesional de AM. Os principais sintomas relatados foram mialgia e artralgia, os mesmos descritos com o uso de AM por via endovenosa ou intramuscular. A associação identificada entre a ocorrência

de sintomas clínicos sistêmicos e a presença de hipertensão não pode ser explicada. Nenhuma outra característica, tal como idade ou sexo do participante, volume total de antimônio administrado ou número de infiltrações se mostrou relacionada a tal achado. Tampouco a ocorrência de mialgia ou artralgia se relacionou com a ocorrência de toxicidade cardíaca, hepática ou pancreática. Como são sintomas sujeitos a limiares individuais de tolerância e influência do estado emocional de cada indivíduo, nenhuma inferência pode ser feita neste momento.

Alterações nas dosagens das enzimas hepáticas e pancreáticas são descritas como anormalidades laboratoriais mais frequentes com o tratamento com antimônio por via parenteral, com incidência em torno de 40 a 60% (OLIVEIRA, et al., 2011). Em relação ao tratamento por infiltração intralesional, poucos autores descreveram tal alteração. Na avaliação pioneira de Neves e colaboradores, em 2009, que observou três pacientes submetidos a tratamento por infiltração intralesional com AM, alteração de enzimas hepáticas, pancreáticas e eletrocardiográficas já haviam sido demonstradas. Segundo nossas observações, 23% dos participantes apresentaram alguma alteração em um dos marcadores laboratoriais referentes a toxicidade hepática e pancreática. As alterações foram de intensidade leve e nenhuma tendência de aumento de frequência da alteração ao longo das semanas de tratamento foi observada. Esta taxa é similar ao descrito na observação retrospectiva de registros de 24 pacientes submetidos a tratamento intralesional realizada por VASCONCELOS e colaboradores (2012), que foi de 20% (5/24). Por outro lado, estudo realizado na Arábia Saudita, mas com esquema distinto e baseado em infiltração intralesional de no máximo 0,8ml de AM por lesão, 15 administrações em dias alternados, não identificou alterações laboratoriais significativas (ALKHAWAJAH et al., 1997). Resguardadas as diferenças nas abordagens terapêuticas usadas nos diferentes estudos disponíveis, que em grande parte explicam as diferentes taxas de observação de alterações bioquímicas no curso do tratamento intralesional com AM, o potencial da abordagem em gerar tais alterações parece demonstrado, de intensidade leve e sem repercussão clínica, de acordo com nossas próprias observações e outras aqui reunidas. Esta constatação traz conclusões de duas ordens: primeiro confirma a absorção sistêmica proporcionada pela via intralesional, segundo reforça a possível relação de dose dependência da toxicidade associado ao antimônio, já fortemente demonstrada com o sua administração por via intramuscular ou endovenosa (NEVES; CALDAS; SAMPAIO, 2009), impondo assim um limite de volume total de AM a ser administrado com segurança, também com esta abordagem terapêutica.

Da mesma forma que as alterações laboratoriais bioquímicas, alterações eletrocardiográficas são eventos adversos esperados e temidos durante o tratamento com derivados de antimônio. Dentre as mais descritas está alteração da repolarização ventricular, estimada em 25% na revisão sistemática realizada por Oliveira e colaboradores (2011). Já bradicardia, alteração observada em 58% dos participantes neste estudo, é menos descrita em estudos clínicos, mas foi observada em 10,6% de 131 pacientes no Irã (SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008), em 33% de 15 pacientes avaliados na Universidade de Brasília (FREITAS et al., 2015) e em 2,2% de 111 pacientes de Corte de Pedra-BA (SALDANHA et al., 2000), todos estes estudos avaliando a terapia com antimônio por via parenteral. Esta alta taxa de bradicardia pode ser parcialmente atribuída à monitorização ativa deste parâmetro e ao rigor do critério diagnóstico utilizado por nós. Apesar de frequente, em todos os casos a intensidade da bradicardia foi classificada como leve e sem repercussão clínica. Por outro lado, ainda que sem qualquer implicação na condição clínica do paciente, este achado, tal como as alterações bioquímicas, confirma o potencial da infiltração intralesional de AM de produzir toxicidade sistêmica. O risco de bradicardia foi maior entre homens que entre mulheres. Apesar de nenhuma diferença estatística ter sido detectada entre as condições basais e o tratamento recebido por homens e mulheres, o volume médio total de AM acumulado ao final do tratamento pelos homens foi de 30 ± 16 ml e o de mulheres, de 23 ± 17 ml, uma diferença de 23% (equivalente a $1 + \frac{1}{2}$ ampola), para pesos similares nos dois grupos. Assim, uma hipótese a ser explorada no futuro, em amostras maiores, seria, além de outras características clínicas não investigadas, a associação da bradicardia com a dose acumulada de antimônio.

Sem dúvida, o prolongamento de intervalo QTc é a alteração eletrocardiográfica com maior potencial de levar ao óbito dentre as provocadas pelo AM. Segundo observação de Vasconcelos e colaboradores, em estudo de 2012, dois de 24 pacientes submetidos a infiltração intralesional de AM apresentaram prolongamento de QTc com intensidade 3, sem que fatores de risco para a complicação fossem identificados. Em nossa observação, com a monitorização eletrocardiográfica semanal e análise cega por dois examinadores, prolongamento do intervalo QTc foi detectado em 14 pacientes (26% dos casos), dez (71%) deles também com redução da frequência cardíaca em relação ao basal. Em 12 casos, o prolongamento foi classificado em grau 1 e em um participante, grau 2. O único participante com prolongamento de QTc de grau 3, era hipertenso, fazia uso de mais de duas classes de anti-hipertensivos e, embora não tivesse diagnóstico de cardiopatia hipertensiva, a presença de algum grau de hipertrofia miocárdica sub-clínica, como fator predisponente para a alteração, não pode ser afastada. Com significância estatística, a única característica que se mostrou

associada à ocorrência de prolongamento do QTc foi tabagismo, associação esta já identificada na literatura (ILGENLI et al., 2015; THOMAKOS et al., 2013). É preciso, contudo, salientar a significativa subjetividade envolvida na medida do intervalo QTc, sujeita a grande variação no mesmo eletrocardiograma, a depender da derivação utilizada na medida e também entre examinadores (CHORRO GASCÓ et al., 1995). Em nosso estudo, apesar de as medidas terem sido realizadas de forma independente por dois observadores, foram realizados registros eletrocardiográficos curtos, sempre antes de cada nova infiltração. Outro ponto a ser considerado é que, apesar de universalmente aceita como parâmetro na avaliação de eventos adversos, a tabela de estratificação de prolongamento de intervalo QTc dos estudos DAIDS utiliza critérios arbitrários para a graduação da intensidade do prolongamento em três níveis, não havendo na literatura qualquer avaliação da relevância de variações na medida dentro do limite clínico de segurança, ou seja, até 500 ms. Contudo, a confirmação da ocorrência de prolongamento do QTc, ainda que em grau moderado, agrega mais uma evidência ao potencial de toxicidade envolvido na abordagem intralesional com AM. A luz da evidência até agora acumulada, o que se pode afirmar é que, ao menos para as doses de AM aqui propostas, volume por infiltração limitado a 3 ampolas e intervalo mínimo semanal entre as administrações, as alterações eletrocardiográficas não tiveram relevância clínica.

Nenhuma associação pode ser constatada entre a concentração plasmática de antimônio, em vários momentos após a infiltração intralesional, e a ocorrência de eventos adversos, sejam eles clínicos ou laboratoriais. Descrição completa das determinações plasmáticas de antimônio realizadas em 14 dos 53 pacientes foi apresentada em recente publicação (AGUIAR et al., 2018). Em linhas gerais, observou-se que a farmacocinética do antimônio acontece de forma similar à administração por via muscular ou venosa: a primeira dosagem com 1 hora (C1h) representou a concentração máxima observada em 11 dos 14 participantes estudados, seguiu-se uma fase de rápida distribuição inferior a 4 horas e depois uma fase mais lenta de eliminação. Nesta avaliação, a C1h e a área sob a curva de concentração de antimônio mostraram-se diretamente relacionadas ao volume infiltrado de AM e também à área total de lesão. Assim, dados do estudo de farmacocinética complementam nossas observações clínicas, na medida que documentam a absorção sistêmica de antimônio proporcionada pela via intralesional, com padrão de distribuição muito semelhante ao já conhecido com a administração por via venosa e muscular (CRUZ et al., 2007; ZAGHLOUL et al., 2010), guardando a mesma relação de dose dependência.

Nosso estudo apresenta várias limitações. Apesar de termos utilizado um procedimento terapêutico padronizado de infiltração intralesional, realizado coleta planejada e prospectiva

de dados e ter estudado população representativa dos casos de LC no Brasil, nosso estudo reuniu número limitado de pacientes, em um único serviço de saúde e não contou com um grupo controle. A extrapolação de nossos resultados para outros esquemas de tratamento por infiltração intralesional de AM também precisa ser cautelosa. A constatação da relação de dose dependência já estabelecida para a toxicidade com AM e também observada aqui, em relação à magnitude da absorção proporcionada pela infiltração intralesional, indicam que o perfil de segurança da abordagem intralesional será esquema específico. Outra questão não respondida por este estudo refere-se ao risco de complicação mucosa tardia, o que é preocupação comum a todas as terapias ditas locais. Este estudo limitou-se a realizar observações de curto prazo, entretanto, todos os participantes são mantidos em seguimento clínico anual e dados de longo prazo devem ser apresentados nos próximos anos.

A LC é uma doença negligenciada e endêmica nos bolsões de pobreza e grotões brasileiros. A evidência acumulada até agora sugere que a terapia com antimônio por infiltração intralesional seja tão efetiva quanto a terapia por via parenteral (RAMALHO et al., 2018) e outras terapias locais já preconizadas no Velho Mundo (BRITO; RABELLO; COTA, 2017). Mas além de efetiva, uma terapia ideal deveria reunir segurança e facilitar o acesso, o que é especialmente importante em um país continental como o Brasil onde as principais áreas endêmicas podem ser distantes dos centros urbanos, geralmente desprovidas de infraestrutura mínima em saúde. Apesar de ser esperada uma redução nos índices de toxicidade ao antimônio com os esquemas intermitentes de infiltração intralesional em comparação com o seu uso por via parenteral, pela menor carga total de antimônio administrada, análise sistemática deste risco ainda não havia sido realizada. Nosso estudo confirmou perfil de segurança favorável para a abordagem por infiltração intralesional. Embora uma elevada taxa de ocorrência de eventos adversos clínicos durante o tratamento tenha sido observada, principalmente locais, foram sinais e sintomas de leve intensidade e nenhuma repercussão clínica, e que na maioria das vezes não exigiu sequer o uso de terapia sintomática. Por sua vez, a taxa de infecção bacteriana local observada está dentro da faixa esperada para esta complicação, considerando como referência a taxa de infecção em procedimentos cirúrgicos contaminados (MARTINS et al., 2008). As taxas de alteração em enzimas hepáticas, pancreáticas e prolongamento do intervalo QTc constituem as observações mais relevantes deste trabalho, uma vez que podem nortear proposta de manejo clínico no que se refere à monitorização de segurança. Em torno de ¼ dos participantes desenvolveram alterações bioquímicas ao longo do tratamento, mesmo contingente atingido pelo prolongamento do QTc, não tendo sido observada associação estatística entre estas duas alterações. Considerando que nenhum dos casos, em virtude da

intensidade menor da alteração, exigiu qualquer intervenção, nenhuma monitorização rotineira pode ser recomendada. Deve-se ressaltar, contudo, que tais frequências e intensidades de eventos adversos foram as observadas para o esquema terapêutico aqui utilizado, que envolveu infiltrações semanais e média de uma ampola por infiltração ao longo de 6 semanas. A segurança de outros esquemas, baseados em doses maiores de AM, não pode ser atestada por nossos resultados, exigindo novos estudos. De acordo com nossos dados, porém, ao menos um fator já foi identificado e pode alertar para o risco de prolongamento do intervalo QT, tabagismo. Assim, para tratamentos baseados no uso de doses superiores a uma ampola de AM por semana, independente da via de administração, especialmente em pacientes tabagistas, parece prudente a realização de eletrocardiograma semanal. A ocorrência de bradicardia ao longo do tratamento por infiltração intralesional pode servir como marcador de toxicidade cardíaca e também sinalizar para a necessidade de monitorizar o intervalo QTc. Por fim, a ocorrência de reações de hipersensibilidade, tanto tardia como imediata, confirmam o potencial também do AM de causar reações do tipo idiossincráticas, que exigem suspensão do seu uso e cuidados específicos.

Em síntese, ao mesmo tempo de confirmar a segurança de esquema terapêutico específico baseado em infiltração semanal intralesional de AM, este trabalho alerta para a eficiente absorção sistêmica propiciada pela via subcutânea e, portanto, para os mesmos riscos de toxicidade hepática, pancreática e cardíaca já descritos para o tratamento por via parenteral, sugerindo que o principal fator determinante da segurança da abordagem seja o uso de menores volumes de medicamento e não a via de administração.

CONCLUSÕES

Sobre o perfil de segurança do tratamento de LC com a infiltração intralesional de AM:

- 1- A taxa de eventos adversos clínicos locais (83%) foi maior que a de eventos clínicos sistêmicos (47%), em todos os casos de intensidade leve a moderada e com incidência estável ao longo do tratamento; nenhum evento adverso grave foi observado;
- 2- A taxa de infecção bacteriana durante o período de tratamento foi de 15%, em todos os casos a intensidade foi moderada, com resolução completa com o uso de antibioticoterapia por via oral;
- 3- Os eventos adversos laboratoriais mais observados foram bradicardia sinusal (58%) e prolongamento do intervalo QT (26%) ao ECG, seguidos por alteração de enzimas hepáticas (23%), alteração de enzimas pancreáticas e alteração hematológica (7,5%), com incidência estável ao longo do tratamento, em todos os casos de intensidade leve a moderada, reversíveis e possivelmente decorrentes da absorção sistêmica de antimônio;
- 4- A concentração plasmática de antimônio não se mostrou associada com a ocorrência de qualquer evento adverso, seja clínico, laboratorial ou eletrocardiográfico;
- 5- Associação estatisticamente significativa durante o tratamento foi observada entre tabagismo e o prolongamento de intervalo QTc, sexo masculino e ocorrência de bradicardia, e hipertensão arterial com ocorrência de eventos adversos clínicos sistêmicos;
- 6- Dois eventos compatíveis com reação de hipersensibilidade (do tipo I e do tipo IV) foram observados (taxa de ocorrência de 3,7%), em ambos os casos de intensidade 3 e resolução completa com cuidados específicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, M. G. et al. Plasma antimony determination during cutaneous leishmaniasis treatment with intralesional infiltration of meglumine antimoniate. *Tropical Medicine & International Health*, [s.l.], v. 23, n. 10, p.1110-1117, 14 ago. 2018. Wiley

ALKHAWAJAH, A. M. et al. Treatment of cutaneous antimony: intramuscular administration leishmaniasis with versus intralesional. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, [s.l.], v. 91, n. 8, p.899-906, 1 dez. 1997. Informa UK Limited

AMATO, V. S. et al. Mucosal leishmaniasis. *Acta Tropica*, [s.l.], v. 105, n. 1, p.1-9, jan. 2008. Elsevier BV

ANVISA. Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos. Brasília: Editora Anvisa, 2016. 18 p

ARONSON, N. et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 63, n. 12, p.202-264, 14 nov. 2016. Oxford University Press (OUP)

ASTE; PAU; FERRELI. Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *British Journal of Dermatology*, [s.l.], v. 138, n. 2, p.370-371, fev. 1998. Wiley

BARRIOS, L. et al. Intralesional Glucantime in *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 80, n. 1, p.173-174, jan. 1986. Oxford University Press (OUP)

BLUM, J. et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *International Health*, [s.l.], v. 4, n. 3, p.153-163, set. 2012. Oxford University Press (OUP)

BOGGILD, A. K. et al. Diagnostic Performance of Filter Paper Lesion Impression PCR for Secondarily Infected Ulcers and Nonulcerative Lesions Caused by Cutaneous Leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, [s.l.], v. 49, n. 3, p.1097-1100, 22 dez. 2010. American Society for Microbiology

BOGGILD, A. K. et al. Non-Invasive Cytology Brush PCR Diagnostic Testing in Mucosal Leishmaniasis: Superior Performance to Conventional Biopsy with Histopathology. *Plos One*, [s.l.], v. 6, n. 10, p.1-6, 27 out. 2011. Public Library of Science (PLoS)

BRITO, N.; RABELLO, A.; COTA, G. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Plos One*, [s.l.], v. 12, n. 9, p.0184777-0184799, 19 set. 2017. Public Library of Science (PLoS)

CHORRO GASCÓ, F. et al. The automatic, beat-to-beat determination of the QT interval and analysis of its spontaneous variability under basal conditions. *Revista española de cardiología*. 48. 722-31.

CLEMENTI, A. et al. Renal involvement in leishmaniasis: a review of the literature. *Clinical Kidney Journal*, [s.l.], v. 4, n. 3, p.147-152, 21 mar. 2011. Oxford University Press (OUP)

CONVIT, J. et al. Immunotherapy versus chemotherapy in localised cutaneous leishmaniasis. *The Lancet*, [s.l.], v. 329, n. 8530, p.401-405, fev. 1987. Elsevier BV

COTA, G. F. et al. The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*, [s.l.], v. 11, n. 2, p.0149697-0149712, 19 fev. 2016. Public Library of Science (PLoS)

CRUZ, A. et al. Pharmacokinetics of Antimony in Children Treated for Leishmaniasis with Meglumine Antimoniate. *The Journal of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 195, n. 4, p.602-608, 15 fev. 2007. Oxford University Press (OUP)

DAIDS. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1. [July 2017]. Available from: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>

DAVIDSON, R. N. Practical Guide for the Treatment of Leishmaniasis. *Drugs*, [s.l.], v. 56, n. 6, p.1009-1018, 1998. Springer Nature

DENTON, H.; MCGREGOR, J.; COOMBS, G. Reduction of anti-leishmanial pentavalent antimonial drugs by a parasite-specific thiol-dependent reductase, TDR1. *Biochemical Journal*, [s.l.], v. 381, n. 2, p.405-412, 15 jul. 2004. Portland Press Ltd

ESFANDIARPOUR, I. et al. Adverse effects of intralesional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, [s.l.], v. 51, n. 10, p.1221-1225, 20 set. 2012. Wiley

FAGHIHI, G.; TAVAKOLI-KIA, R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clinical and Experimental Dermatology*, [s.l.], v. 28, n. 1, p.13-16, jan. 2003. Wiley

FREITAS, P. F. S. et al. Avaliação do eletrocardiograma de pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com antimonial pentavalente (Glucantime®). *Revista de Patologia Tropical*, [s.l.], v. 43, n. 4, p.405-411, 15 jan. 2015. Universidade Federal de Goiás

GADELHA, A. R. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana com injeções intralesionais de N-metil-glucamina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, v. 4, n. 65, p.201-203, 1990

GOMES, A. H. et al. *Leishmania (V.) braziliensis*: Detection by PCR in biopsies from patients with cutaneous leishmaniasis. *Experimental Parasitology*, [s.l.], v. 119, n. 3, p.319-324, jul. 2008. Elsevier BV

GOMES, C. M. et al. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s.l.], v. 89, n. 5, p.701-709, set. 2014. UNIFESP (SciELO)

- GONZÁLEZ, U. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, [s.l.], p.1-148, 15 abr. 2009. Wiley
- GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, [s.l.], v. 8, n. 4, p.419-433, abr. 2010. Informa UK Limited
- GOTO, H; LINDOSO, J. A. L. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, [s.l.], v. 26, n. 2, p.293-307, jun. 2012. Elsevier BV
- HEPBURN, N.; TIDMAN, M.; HUNTER, J. Aminosidine (paromomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 88, n. 6, p.700-703, nov. 1994. Oxford University Press (OUP)
- İLGENLI, T. et al. The Effects of Cigarette Smoking on the Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, [s.l.], v. 24, n. 6, p.973-978, 2015. Wroclaw Medical University
- KAR, K. Serodiagnosis of Leishmaniasis. *Critical Reviews in Microbiology*, [s.l.], v. 21, n. 2, p.123-152, jan. 1995. Informa UK Limited
- LAWN, S. D. et al. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 100, n. 3, p.264-269, mar. 2006. Oxford University Press (OUP)
- LUZ, Z. M. P. et al. Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. from patients with cutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 104, n. 1, p.62-66, fev. 2009. UNIFESP (SciELO)
- LYRA, M. R. et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, [s.l.], v. 58, p.68-72, 2016. UNIFESP (SciELO)
- MARTINEZ, S.; GONZALEZ, M.; VERNAZA, M. E. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with Allopurinol and Stibogluconate. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 24, n. 2, p.165-169, 1 fev. 1997. Oxford University Press (OUP)
- MARTINS, M. A. et al. Vigilância pós-alta das infecções de sítio cirúrgico em crianças e adolescentes em um hospital universitário de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, [s.l.], v. 24, n. 5, p.1033-1041, maio 2008. UNIFESP (SciELO)
- MASMOUDI, A. et al. Les effets indésirables du Glucantime® en intralésionnel dans le traitement de la leishmaniose cutanée. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, [s.l.], v. 36, n. 4, p.226-228, abr. 2006. Elsevier BV
- MIEKELEY, N.; MORTARI, S.; SCHUBACH, A. Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients

treated for leishmaniasis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, [s.l.], v. 372, n. 3, p.495-502, 21 dez. 2001. Springer Nature

MINODIER, P.; PAROLA, P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Medicine and Infectious Disease*, [s.l.], v. 5, n. 3, p.150-158, maio 2007. Elsevier BV

MONGE-MAILLO, B.; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic Options for Old World Cutaneous Leishmaniasis and New World Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Drugs*, [s.l.], v. 73, n. 17, p.1889-1920, 30 out. 2013. Springer Nature

MORIZOT, G. et al. Healing of old world cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 76, n. 1, p.48-52, 1 jan. 2007. American Society of Tropical Medicine and Hygiene

MORIZOT, G. et al. Travelers with Cutaneous Leishmaniasis Cured Without Systemic Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 57, n. 3, p.370-380, 30 abr. 2013. Oxford University Press (OUP)

MUNSHI, R.; BELHEKAR, M.; TAUR, S. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian Journal of Pharmacology*, [s.l.], v. 46, n. 1, p.117-120, 2014. Medknow

MURAYAMA, H. et al. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. *Pharmacology Research & Perspectives*, [s.l.], v. 6, n. 1, p.373-380, 3 jan. 2018. Wiley

MURBACK, N. D. N. et al. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s.l.], v. 86, n. 1, p.55-63, fev. 2011. UNIFESP (SciELO)

NEVES, D. B. J.; CALDAS, E. D.; SAMPAIO, R. N. R. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis - relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. *Tropical Medicine & International Health*, [s.l.], v. 14, n. 12, p.1515-1522, 5 nov. 2009. Wiley

OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*, [s.l.], v. 118, n. 2, p.87-96, maio 2011. Elsevier BV

OLIVEIRA-NETO, M. et al. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. *International Journal of Dermatology*, [s.l.], v. 36, n. 6, p.463-468, jun. 1997. Wiley

OLIVEIRA-NETO, M. P.; MATTOS, M. S. An alternative antimonial schedule to be used in cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 39, n. 4, p.323-326, ago. 2006. UNIFESP (SciELO)

PAHO - Organization Panamericana de La Salud. Leishmaniasis em lãs Americas: recomendaciones para El tratamiento. Washington (DC): 2013.

PONTELLO JUNIOR, R.; GON, A. S.; OGAMA, A. American cutaneous leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [s.l.], v. 88, n. 5, p.748-753, out. 2013. UNIFESP (SciELO)

RAMALHO, D.B. et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 113, n. 9, p.1-8, 21 jun. 2018. UNIFESP (SciELO)

RAMIREZ JR, A. S.; MUSKUS C, 2000. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitological diagnosis. *J Clin Microbiol* 38: 3768–3773. Kar K. Serodiagnosis of leishmaniasis. *Crit Rev Microbiol*. 1995

REED, S. G. Diagnosis of leishmaniasis. *Clinics in Dermatology*, [s.l.], v. 14, n. 5, p.471-478, set. 1996. Elsevier BV

REIS, L. C. et al. Clinical, epidemiological and laboratory aspects of patients with American cutaneous leishmaniasis in the State of Pernambuco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 41, n. 5, p.439-443, out. 2008. UNIFESP (SciELO)

ROMERO, G. A. S. et al. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals: a comparative approach using historical controls. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 98, n. 1, p.145-149, jan. 2003. UNIFESP (SciELO)

RUBIANO, L. C. et al. Noninferiority of Miltefosine Versus Meglumine Antimoniate for Cutaneous Leishmaniasis in Children. *The Journal of Infectious Diseases*, [s.l.], v. 205, n. 4, p.684-692, 11 jan. 2012. Oxford University Press (OUP)

SADEGHIAN G.; ZIAEI H., SADEGHI M. Electrocardiographic Changes in Patients with Cutaneous Leishmaniasis Treated with Systemic Glucantime. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37:916-8

SALDANHA, A. C. R. et al. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88R e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 32, n. 4, p.383-387, ago. 1999. UNIFESP (SciELO)

SALDANHA, A. C. R. et al. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II. Toxicidade bioquímica e cardíaca. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 33, n. 4, p.383-388, ago. 2000. UNIFESP (SciELO)

SASSI; LOUZIR; SALAH, B. Leishmanin skin test lymphoproliferative responses and cytokine production after symptomatic or asymptomatic *Leishmania major* infection in Tunisia. *Clinical and Experimental Immunology*, [s.l.], v. 116, n. 1, p.127-132, abr. 1999. Wiley

SEATON, R. Out-patient parenteral antimicrobial therapy-a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *Qjm*, [s.l.], v. 92, n. 11, p.659-667, 1 nov. 1999. Oxford University Press (OUP)

SERENO, D. et al. Antimonial-Mediated DNA Fragmentation in *Leishmania infantum* Amastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, [s.l.], v. 45, n. 7, p.2064-2069, 1 jul. 2001. American Society for Microbiology

SHAW, J.; LAINSON, R. Leishmaniasis in Brazil: X. some observations on intradermal reactions to different trypanosomatid antigens of patients suffering from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 69, n. 3, p.323-335, jan. 1975. Oxford University Press (OUP)

SILVA, R. E. et al. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 111, n. 8, p.512-516, ago. 2016. UNIFESP (SciELO)

SILVA, R. E. et al. Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous leishmaniasis treatment. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [s.l.], v. 113, n. 2, p.71-79, fev. 2018. UNIFESP (SciELO)

SOTO, J. et al. Intralesional Antimony for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis: *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 56, n. 9, p.1255-1260, 6 fev. 2013. Oxford University Press (OUP)

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Antimony Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [s.l.], v. 7, n. 12, p.4267-4277, 20 dez. 2010. MDPI AG

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 16, n. 2, p.237-252, 25 out. 2014. Informa Healthcare

THAKUR, C. P. et al. Do the diminishing efficacy and increasing toxicity of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar, India, justify its continued use as a first-line drug? An observational study of 80 cases. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, [s.l.], v. 92, n. 5, p.561-569, jul. 1998. Informa UK Limited

THOMAKOS, P. et al. Cigarette Smoking Is Associated with Prolongation of the QTc Interval Duration in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology*, [s.l.], v. 2013, p.1-7, 2013. Hindawi Limited

TUON, F. F. et al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - a systematic review with a meta-analysis. *International Journal of Dermatology*, [s.l.], v. 47, n. 2, p.109-124, fev. 2008. Wiley

VASCONCELLOS, E. C. F. et al. Intralesional Meglumine Antimoniate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Patients with Contraindication to Systemic Therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, [s.l.], v. 87, n. 2, p.257-260, 1 ago. 2012. American Society of Tropical Medicine and Hygiene

VRIES, H. J. C.; REEDIJK, S. H.; SCHALLIG, H. D. F. H. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, [s.l.], v. 16, n. 2, p.99-109, 17 fev. 2015. Springer Nature

WISE, E. S. et al. Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [s.l.], v. 6, n. 6, p.1688-1696, 26 jun. 2012. Public Library of Science (PLoS)

WORTMANN, G. et al. A Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy of a 10- or 20-Day Course of Sodium Stibogluconate for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in United States Military Personnel. *Clinical Infectious Diseases*, [s.l.], v. 35, n. 3, p.261-267, ago. 2002. Oxford University Press (OUP)

YESILOVA, Y. et al. Meglumine antimoniate is more effective than sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Journal of Dermatological Treatment*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.83-87, 24 jun. 2015. Informa UK Limited

ZAGHLOUL, I. Y. et al. Clinical Efficacy and Pharmacokinetics of Antimony in Cutaneous Leishmaniasis Patients Treated with Sodium Stibogluconate. *The Journal of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v. 50, n. 11, p.1230-1237, nov. 2010. Wiley

ANEXO I

FICHA DE SEGUIMENTO I

Visita D _____ ± 3 dias ____ / ____ / ____ (entre D7 e D35 ± 3 dias)

Avaliação da lesão	Lesão 1	Lesão 2	Lesão 3
Presença de úlcera (0-não 1-sim) Medir borda interna da úlcera, se existente	() ____ x ____ mm Área: _____	() ____ x ____ mm Área: _____	() ____ x ____ mm Área: _____
Presença de infiltração (0-não 1-sim)	() ____ x ____ mm Área: _____	() ____ x ____ mm Área: _____	() ____ x ____ mm Área: _____

Avaliação de EA (0-não 1-sim) (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

Após a última infiltração, na lesão (em uma ou mais), você notou:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de dor | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de vermelhidão |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de prurido | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de sangramento |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de inchaço | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de secreção |

Desde a última infiltração, você apresentou (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Febre | <input type="checkbox"/> Hiporexia |
| <input type="checkbox"/> Calafrios | <input type="checkbox"/> Lesão difusa de pele ou à distância |
| <input type="checkbox"/> Dor muscular | <input type="checkbox"/> Dor abdominal |
| <input type="checkbox"/> Dor articular | <input type="checkbox"/> Falta de ar |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Astenia (desânimo) | <input type="checkbox"/> Outro |
| <input type="checkbox"/> Diarreia | |

Evento Adverso	Data Início	Data Término	Gravidade	Relação com o produto sob investigação	Conduta em relação ao tratamento de LV	Tratamento dado para EA	SAE	Resultado
<small>(descreva e numere cada evento adverso)</small>	<small>(DD/MM/AA)</small>	<small>(DD/MM/AA)</small>	<small>(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4</small>	<small>(1) Não relacionado (2) Possível (3) Provável (4) Definitivo</small>	<small>(1) Sem alterações (2) Tratamento interrompido temporariamente (3) Tratamento descontinuado</small>	<small>(1) Sim* (2) Não</small>	<small>(1) Sim (2) Não</small>	<small>(1) Resolvido (2) Recuperado com seqüelas (3) Continua (4) Morto (5) Perda de seguimento</small>

	Lesão 1 (o-não 1-sim)		Lesão 2 (o-não 1-sim)		Lesão 3 (o-não 1-sim)	
Volume final infiltrado						
Situação da lesão ao final da infiltração (o-não 1-sim)	Edema Fundo/centro () Borda ()	Palidez Fundo/centro () Borda ()	Edema Fundo/centro () Borda ()	Palidez Fundo/centro () Borda ()	Edema Fundo/centro () Borda ()	Palidez Fundo/centro () Borda ()

Exames de ____ / ____ / ____

Hg	leuc	plaq	creat	Ureia	BT/BD	TGO	TGP	FA	Amilase

ECG de ____ / ____ / ____

Ritmo	FC	PRi	QTc	QRS duração	Seg ST (infra ou supra)	T morfologia (sim ou assim)	T amplitude	T polaridade (posit ou neg)

Cada 1mm = 0.04 s

ANEXO II

FICHA DE SEGUIMENTO II

Visita D _____ ± 3 dias ____/____/____ (entre D42 e D49± 3 dias)

Avaliação da lesão	Lesão 1	Lesão 2	Lesão 3
Presença de úlcera (0-não 1-sim) Medir borda interna da úlcera, se existente	() _____ x _____ mm Área: _____	() _____ x _____ mm Área: _____	() _____ x _____ mm Área: _____
Presença de infiltração (0-não 1-sim)	() _____ x _____ mm Área: _____	() _____ x _____ mm Área: _____	() _____ x _____ mm Área: _____

Lesão nova () se sim: sai do estudo e é oferecido resgate (0-não 1-sim)

Falência () se tamanho > 50% do inicial (uma ou mais lesões): se sim: sai do estudo e é oferecido resgate

Cura () nenhuma lesão nova, epitelização 100%, ausência de infiltração

Avaliação de EA (0-não 1-sim) (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

Após a última infiltração, na lesão (em uma ou mais), você notou:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de dor | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de vermelhidão |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de prurido | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de sangramento |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de inchaço | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de secreção |

Desde a última infiltração, você apresentou (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Febre | <input type="checkbox"/> Hiporexia |
| <input type="checkbox"/> Calafrios | <input type="checkbox"/> Lesão difusa de pele ou à distância |
| <input type="checkbox"/> Dor muscular | <input type="checkbox"/> Dor abdominal |
| <input type="checkbox"/> Dor articular | <input type="checkbox"/> Falta de ar |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Astenia (desânimo) | <input type="checkbox"/> Outro |
| <input type="checkbox"/> Diarreia | |

Evento Adverso	Data Início	Data Término	Gravidade	Relação com o produto sob investigação	Conduta em relação ao tratamento de LV	Tratamento dado para EA	SAE	Resultado
<i>(descreva e numere cada evento adverso)</i>	<i>(DD/MM/AA)</i>	<i>(DD/MM/AA)</i>	<i>(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4</i>	<i>(1) Não relacionado (2) Possível (3) Provável (4) Definitivo</i>	<i>(1) Sem alterações (2) Tratamento interrompido temporariamente (3) Tratamento descontinuado</i>	<i>(1) Sim* (2) Não</i>	<i>(1) Sim (2) Não</i>	<i>(1) Resolvido (2) Recuperado com seqüelas (3) Continua (4) Morte (5) Perda de seguimento</i>

	Lesão 1 (o-não 1-sim)	Lesão 2 (o-não 1-sim)	Lesão 3 (o-não 1-sim)
Volume final infiltrado			
Situação da lesão ao final da infiltração (o-não 1-sim)	Edema	Palidez	Edema
	Fundo/centro () Borda ()	Fundo/centro () Borda ()	Fundo/centro () Borda ()
		Palidez	Edema
		Fundo/centro () Borda ()	Fundo/centro () Borda ()

Exames de ____/____/____

Hg	leuc	plaq	creat	ureia	BT/BD	TGO	TGP	FA	Amilase

ECG de ____/____/____

Ritmo	FC	PRi	QTc	QRS duração	Seg ST (infra ou supra, normo)	T morfologia (sim ou assim)	T amplitude	T polaridade (posit ou neg)

ANEXO III

FICHA DE AVALIAÇÃO DE CURA

Visita D _____ ± ____ dias _____ / _____ / _____ (D90, D180 e D360 dias)

Avaliação de EA (0-não 1-sim) (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

Após a última infiltração, na lesão (em uma ou mais), você notou:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de dor | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de vermelhidão |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de prurido | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de sangramento |
| <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de inchaço | <input type="checkbox"/> Aparecimento/piora de secreção |

Desde a última infiltração, você apresentou (caracterize os eventos adversos de acordo com quadro abaixo):

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Febre | <input type="checkbox"/> Hiporexia |
| <input type="checkbox"/> Calafrios | <input type="checkbox"/> Lesão difusa de pele ou à distância |
| <input type="checkbox"/> Dor muscular | <input type="checkbox"/> Dor abdominal |
| <input type="checkbox"/> Dor articular | <input type="checkbox"/> Falta de ar |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Tosse |
| <input type="checkbox"/> Astenia (desânimo) | <input type="checkbox"/> Outro |
| <input type="checkbox"/> Diarreia | |

Evento Adverso	Data Início	Data Término	Gravidade	Relação com o produto sob investigação	Conduta em relação ao tratamento de LV	Tratamento dado para EA	SAE	Resultado
<small>(descreva e numere cada evento adverso)</small>	<small>(DD/MM/AAAA)</small>	<small>(DD/MM/AAAA)</small>	<small>(1) Grau 1 (2) Grau 2 (3) Grau 3 (4) Grau 4</small>	<small>(1) Não relacionado (2) Possível (3) Provável (4) Definitivo</small>	<small>(1) Sem alterações (2) Tratamento interrompido temporariamente (3) Tratamento descontinuado</small>	<small>(1) Sim* (2) Não <small>*Se sim, favor preencher a CRF de medicações concomitantes</small></small>	<small>(1) Sim (2) Não</small>	<small>(1) Resolvido (2) Recuperado com sequelas (3) Continua (4) Morte (5) Perda de seguimento</small>

Avaliação da lesão	Lesão 1	Lesão 2	Lesão 3
Presença de úlcera (0-não 1-sim) Medir borda interna da úlcera, se existente	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____
Presença de infiltração (0-não 1-sim)	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____	<input type="checkbox"/> _____ x _____ mm Área: _____

Aparecimento de nova lesão () (0-não 1-sim)

quantas lesões novas _____

localização N1 _____ N2 _____ N3 _____

Cura () nenhuma lesão nova, epitelização 100%, ausência de infiltração (0-não 1-sim)

Falência () lesão nova ou de tamanho > 50% do inicial (uma ou mais lesões): se sim, sai do estudo e é oferecido resgate (0-não 1-sim)

ANEXO IV

FOLHA COLETA PLASMA PARA PK

Nome _____

D1 Pk0 hora coleta _____ : _____ DATA ____/____/____

Término da infiltração _____ :

Hora programada _____ : _____ D1 hora coleta Pk1 hora _____ :

_____ : _____ D1 hora coleta Pk2 horas _____ :

_____ : _____ D1 hora coleta Pk4 horas _____ :

_____ : _____ D1 hora coleta Pk6 horas _____ :

D7 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D14 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D21 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D28 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D35 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D42 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D49 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :

D56 DATA ____/____/____ hora coleta pk0 _____ :