



**MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS**

JÚLIA COSTA DE FARIA GONÇALVES

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DAS LESÕES DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA
APÓS TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (5 OU 20 mg
Sb⁵⁺/kg/DIA) INTRAMUSCULAR EM ENSAIO CLÍNICO CEGO, CONTROLADO,
RANDOMIZADO, NO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2018

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DAS LESÕES DE LEISHMANIOSE CUTANEA
APÓS TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (5 OU 20 mg
Sb⁵⁺/Kg/DIA) INTRAMUSCULAR EM ENSAIO CLÍNICO CEGO, CONTROLADO,
RANDOMIZADO, NO RIO DE JANEIRO**

JÚLIA COSTA DE FARIA GONÇALVES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, pelo Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para a obtenção do título de Mestre em Ciências, sob a orientação do Dr. Marcelo Rosandiski Lyra e da Dr.^a Maria Inês Fernandes Pimentel

Rio de Janeiro

2018

JÚLIA COSTA DE FARIA GONÇALVES

**COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DAS LESÕES DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA
APÓS TRATAMENTO COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA (5 OU 20 mg
Sb⁵⁺/Kg/DIA) INTRAMUSCULAR EM ENSAIO CLÍNICO CEGO, CONTROLADO,
RANDOMIZADO, NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em doenças infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para a obtenção do título de Mestre.

Orientação: Dr. Marcelo Rosandiski Lyra

Dr.^a Maria Inês Fernandes Pimentel

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Armando, de Oliveira Schubach (Presidente)
INI/FIOCRUZ

Dr.^a Cláudia Maria Valete Rosalino (Revisora)
INI/FIOCRUZ

Dr. Antônio Macedo D'Acri (Membro)
UNIRIO

Dr.^a Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos (Suplente)
FTESM

AGRADECIMENTOS

É difícil saber por onde começar a agradecer.

A medicina é parte da minha “família”, minha vida, meu tempo, aquilo em que eu realmente acredito e ao que me dedico.

É o que me alimenta.

Hoje agradeço por concluir mais uma etapa na minha carreira.

Agradeço a cada pessoa que colaborou para que isso se tornasse possível.

Primeiramente, aos meus ex-chefes, com quem muito aprendi.

Aos meus queridos mestres, da dermatologia e de toda a vida.

A cada funcionário da Fiocruz, aos da copiadora, da secretaria, sempre muito solícitos e à coordenação da Pós-Graduação.

A cada colega que tive a honra de conhecer durante esta jornada e aos meus queridos professores, pessoas inspiradoras.

Agradeço aos meus pacientes, com quem passo a maior parte do meu tempo, com os quais aprendo diariamente e que trazem uma alegria enorme a todos os dias de minha vida, fazendo tudo valer à pena.

Mas, agradeço principalmente a Deus e às pessoas que me fizeram acreditar que o ser humano é realmente uma obra divina.

Aos meus pais, minha irmã, minha filha, meu marido, meus orientadores, minhas funcionárias e meus amigos. Através de seus gestos de carinho, suporte, caráter, ética e cuidado, cada qual com a sua função não me deixaram desistir nunca e, tornaram a minha caminhada sempre mais leve. Serei eternamente grata.

Este trabalho também é de vocês.

A Isabel, minha filha tão desejada e amada, por ser a luz da minha vida.

Gonçalves, JCF. **Comparação da evolução das lesões de leishmaniose cutânea após tratamento com antimoniato de meglumina (5 ou 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia) intramuscular em ensaio clínico cego, controlado, randomizado, no Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 2018. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

RESUMO

Introdução: A leishmaniose cutânea (LC) é a forma clínica mais comum das leishmanioses no Brasil e a medicação padrão pelo Ministério da Saúde (MS) é o antimoniato de meglumina (AM), 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por via intramuscular (IM). Em um ensaio clínico realizado na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) entre 2008 e 2016, com diferentes doses de AM IM, para pacientes com LC, foram observadas diferenças na eficácia e segurança entre os tratamentos utilizados. Entretanto, a evolução das lesões não foi avaliada. **Justificativa:** O critério de cura da LC é clínico, sendo importante a padronização de conceitos sobre a evolução das lesões cutâneas, durante e após o tratamento, para que a verificação da resposta terapêutica e identificação de possível insucesso após uma resposta inicial aparentemente bem-sucedida, sejam realizadas de modo uniforme em diferentes estudos. Dessa forma, podemos comparar experiências terapêuticas diversas. **Objetivos:** Comparar a evolução das lesões cutâneas nos pacientes de LC tratados com AM IM, 5 ou 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia, contínua ou intermitente, e os tempos para alcançar cada etapa da cicatrização, comparando com os critérios de cura do MS. **Métodos:** Analisamos 55 prontuários dos participantes do “Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego e de fase III para verificar a equivalência da eficácia e comparar a segurança entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea”, contendo dados coletados por profissionais com ampla experiência em LC, em tempos predeterminados, antes, durante e após o tratamento com AM. Os tempos para ocorrência de resposta terapêutica imediata (epitelização) e tardia (cicatriz) das úlceras cutâneas, assim como o tempo para atingir todas as etapas de sua cicatrização (desaparecimento de crosta, descamação, infiltração e eritema), foram avaliados a partir de curvas de sobrevivência de Kaplan Meyer, comparadas, por teste de Log-Rank. **Resultados:** Não houve diferença entre os tempos das etapas de cicatrização entre os grupos dose padrão e alternativa (contínua ou intermitente). As lesões abaixo do joelho demoram mais tempo para epitelizar. Surpreendentemente, pacientes com maior número de lesões, epitelizaram em menor tempo. **Conclusão:** O critério do MS de epitelização após 90 dias de tratamento não deve ser utilizado isoladamente para avaliar sucesso terapêutico com AM, visto que todos os pacientes apresentaram epitelização no tempo sugerido, inclusive os que tiveram insucesso terapêutico (não cicatrizaram posteriormente). O tempo de 180 dias sugerido pelo MS para a cicatrização foi compatível com o observado em nosso estudo para a maioria dos pacientes. Entretanto, ênfase deve ser dada ao processo de cura e não a limites estanques de tempo no acompanhamento dos pacientes com LC após tratamento com AM para LC.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea. Antimoniato de meglumina. Cura. Cicatrização

Gonçalves, JCF. **Comparison of the evolution of lesions of cutaneous leishmaniasis after treatment with meglumine antimoniate 5 or 20 mg Sb⁵⁺ / kg / day IM in a blinded, controlled, randomized clinical trial in Rio de Janeiro.** Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous leishmaniasis (CL) is the most common clinical presentation of leishmaniasis in Brazil and the standard medication by the Ministry of Health (MH) is meglumine antimoniate (MA), 10 to 20 mg Sb⁵⁺/kg/day intramuscularly (IM). In a clinical trial at Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), between 2008 and 2016, with different doses of MA IM for patients with CL, there were differences regarding the effectiveness and safety of the used treatments. However, the evolution of skin lesions was not evaluated. **Rationale:** The criterion of cure of CL is clinical, and it is important to standardize concepts about the evolution of skin lesions during and after treatment. So, the evaluation of the healing process and the identification of possible failure after an initial good response will be performed in a uniform way in different studies, to allow comparison of distinct therapeutic experiences. **Objectives:** To compare the progression of cutaneous lesions in patients with CL treated with MA, 5 or 20 mg Sb⁵⁺ / kg / day IM, continuously or intermittently, and the times to reach each stage of the healing process in the different treatment groups, confronting the current MH healing criteria. **Methods:** We analyzed 55 medical records from the "Controlled, randomized, double-blind, and phase III clinical trial to verify equivalence of efficacy and to compare safety between standard and alternative regimens with meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis", containing data collected by professionals with extensive experience in CL, at predetermined times, during and after treatment with MA. The time to occurrence of immediate (epithelialisation) and late (scar) therapeutic response of cutaneous ulcers, as well as the time to reach all stages of its healing process (disappearance of crust, desquamation, infiltration, and erythema) were evaluated through Kaplan Meyer survival curves, compared using the Log-Rank test. **Results:** There were no differences regarding epithelialisation and healing time among the groups standard or alternative dose (continuous or intermittent). Lesions below the knee took longer to epithelize. Surprisingly, patients with greater number of lesions epithelialized in less time. **Conclusion:** The criterion of MS of epithelialisation after 90 days of treatment should not be used alone to assess therapeutic success with AM, since all patients presented epithelialization at the suggested time, including those who had therapeutic failure (didn't heal later). The period of time of 180 days suggested by the MH for healing process, was compatible with that we observed in our study for most patients. However, emphasis should be given to the healing process, rather than to rigid limits of time, in the follow-up of patients with CL after treatment with MA through the IM route.

Key words: Cutaneous leishmaniasis. Meglumine antimoniate. Cure. Healing.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Úlcera típica da leishmaniose cutânea com bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas, e com fundo granuloso e eritematoso

Figura 2: Paciente com lesões atípicas de leishmaniose cutânea na sobrancelha

Figura 3: Lesão atípica de leishmaniose cutânea no pavilhão auricular

Figura 4: Etapas de cicatrização da lesão ulcerada de leishmaniose cutânea

Figura 5: Cicatriz de leishmaniose cutânea

Figura 5: Medida do maior eixo da lesão ulcerada de leishmaniose cutânea

Figura 6: Medida do maior eixo da lesão ulcerada de leishmaniose cutânea.

Figura 7: Cicatrizes de leishmaniose cutânea

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 As Leishmanioses	11
1.2 Leishmaniose Tegumentar Americana	12
1.3 Fisiopatogenia	13
1.4 Apresentação clínica	14
1.5 Cicatrização de lesões ulceradas de leishmaniose cutânea	17
1.6 Cicatrização da leishmaniose cutânea	17
1.7 Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina	19
2 JUSTIFICATIVA.....	22
3 OBJETIVO	24
3.1 Objetivo geral	24
3.2 Objetivos Específicos	24
4 METODOS	25
4.1 Desenho do estudo	25
4.2 População do estudo	25
4.3 Critérios de inclusão	25
4.4 Critérios para exclusão	26
4.5 Procedimentos e técnicas	28
4.6 Plano de análise	33
5 RESULTADOS.....	36
5.1 Características do conjunto da população estudada	36

5.2 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos de epitelização/desaparecimento de crostas (desfecho secundário, resposta terapêutica imediata) nos quatro grupos de tratamento	43
5.2.1 Localização das lesões (acima ou abaixo do joelho)	43
5.2.2 Quantidade de lesões (única; ou múltiplas).....	46
5.2.3 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos para o desfecho epitelização/desaparecimento de crostas (resposta terapêutica imediata) avaliada de maneira binária	49
5.3 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos para o desfecho primário (cicatrização)	54
5.4 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos de epitelização/desaparecimento de crostas (resposta terapêutica imediata) em dois grupos de tratamento, dose padrão e dose alternativa	54
5.5 Características das cicatrizes	61
5.6 Pacientes que apresentaram insucesso terapêutico	62
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS.....	77
ANEXO A – Avaliação Dermatológica (AD).....	88
ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	92

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AM	Antimoniato de meglumina
DP	Desvio padrão
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil
IM	Intramuscular
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
LaPClin Vigileish	Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses
LC	Leishmaniose cutânea
LCM	Leishmaniose cutaneomucosa
LM	Leishmaniose mucosa
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
RepLeish	Reunião Regional de Leishmanioses
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
RJ	Estado do Rio de Janeiro
Sb ⁵⁺	Íon antimônio

1 INTRODUÇÃO

1.1 As Leishmanioses

As leishmanioses representam um complexo de doenças infecciosas, não contagiosas, causadas por mais de 20 protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas ao homem pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas (MUSHTAQ; DOGRA; DOGRA, 2016; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; BRASIL, 2017).

Atingem principalmente as populações mais pobres e marginalizadas e são consideradas, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), doenças tropicais negligenciadas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017; BAILEY et al, 2017; BEDOYA-PACHECO et al, 2017) e sendo classificadas, de acordo com as manifestações apresentadas pelo hospedeiro, em leishmaniose visceral (LV), e leishmaniose cutânea (LC) do Velho Mundo e do Novo Mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010). No Novo Mundo recebe o nome de leishmaniose tegumentar americana (LTA), podendo apresentar-se na sua forma cutânea (LC), ou mucosa (LM) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010).

A LC é considerada endêmica em 98 países (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010). Constitui, portanto, um problema de saúde pública, com mais de 2 milhões de casos novos anualmente registrados entre 2005 a 2015 em todo mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; BAILEY et al, 2017).

Estima-se que cerca de 40 milhões de pessoas no mundo sofram por consequências estéticas ou funcionais de lesões da LC ou de suas cicatrizes. (MUSHTAQ; DOGRA; DOGRA, 2016; BAILEY et al, 2017; BEDOYA-PACHECO et al, 2017). No entanto, cabe ressaltar que geralmente os cálculos de prevalência da LC incluem apenas a forma ativa da doença, gerando um viés: sequelas ou cicatrizes não são computadas nos cálculos. BAILEY e colaboradores (2017) afirmam que o número real de pacientes com cicatrizes de leishmaniose cutânea provavelmente aumentaria a prevalência da LC em 6 a 10 vezes do que há atualmente relatado.

Em maio de 2017, ocorreu uma reunião entre representantes da Organização Pan-americana de Saúde, da Organização Mundial de saúde (OPAS/OMS) e de 16

países das Américas - RepLeish - para criarem estratégias de controle da LC em países endêmicos, e planejem ações de reforço da rede laboratorial, a partir do desenvolvimento de um plano de ação para 2017-2022. O Brasil foi um dos países participantes, juntamente com Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, República Dominicana e Venezuela. Este plano de ação foi elaborado a partir das diretrizes do Programa Global de Leishmaniose da OMS e adaptado às características epidemiológicas e aspectos específicos destes países, a fim de alcançar o compromisso assumido pelos países membros. O documento “*Regional Plan of Action to Strengthen the Surveillance and Control of Leishmaniasis in the Americas 2017-2022*” é o resultado de uma análise de dados epidemiológicos, discussões técnicas, acordos e recomendações feitas por especialistas, pesquisadores e profissionais responsáveis pelas ações de combate à doença em países endêmicos, com base em evidências científicas disponíveis nos países envolvidos. (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE/ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2017).

1.2 Leishmaniose Tegumentar Americana

No RJ a *Leishmania (Viannia) braziliensis* é a espécie mais frequente de *leishmania* dermatrópica descrita como agente etiológico da LC (BAPTISTA et al, 2009), no entanto, diversas outras espécies deste protozoário podem causar a doença no Brasil (MARZOCHI et al, 2009; BRAHIM et al, 2017; BRASIL, 2017). O principal vetor para a LC no estado do RJ é o inseto flebotomíneo *Lutzomia intermedia*, presente no ambiente domiciliar e peridomiciliar (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994).

O conjunto de manifestações apresentadas por cada indivíduo é distinto, variando até mesmo dentro de uma mesma região. Isso pode ser consequência da resposta imune inflamatória do hospedeiro (ZAJTCHUK et al, 1989; SCHRIEFER et al, 2009), do local do corpo envolvido, assim como das características da subespécie de *Leishmania* envolvida na patogenia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; OLLIARO et al, 2013; DUQUE et al. 2016; BRASIL, 2017). No entanto, no estado do Rio de Janeiro, BAPTISTA e colaboradores (2009) não observaram associação entre a variabilidade genética dos parasitos, que foi baixa, com diferentes apresentações clínicas da doença.

A LC é a apresentação clínica mais frequente da doença em nosso país. O paciente com LC irá apresentar inicialmente um pápula, única ou múltipla (ALMEIDA; SANTOS, 2011), geralmente 10 a 60 dias após a picada pelo inseto flebotomíneo (SAMPAIO; PAULA, 1999), acometendo principalmente as áreas expostas do corpo, como membros inferiores, face e pescoço (ANTONIO et al, 2017). A lesão cutânea primária, na maioria dos casos, independentemente do tipo de *Leishmania* encontrada, evolui para lesão ulcerada, que pode ser precedida ou acompanhada de adenite (PESSOA; BARRETO, 1948; MARSDEN, 1986; GARCIA-GONZALEZ et al, 1990; DEY et al, 1992; CORREIA FILHO; SANTOS, 1993; TALLADA et al, 1993; BARRAL et al, 1995; MORAES et al, 1995).

A LM representa cerca de 5% dos casos da doença no Brasil e a pele pode ou não estar acometida (BRAHIM et al, 2017; BRASIL, 2017). Na LM observamos acometimento das mucosas de revestimento do nariz, boca, faringe ou laringe (COSTA et al, 2014), e excepcionalmente outras mucosas como a genital (SCHUBACH et al, 1998a).

É sabido que raramente os pacientes com LC evoluem a óbito (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; BRAHIM et al, 2017). No entanto, a doença produz um impacto negativo na vida destes indivíduos, porque a lesão cutânea ativa geralmente é vista pelo paciente e população em geral sob um viés estigmatizante, o que pode gerar consequências psicológicas e sociais para os afetados por esta enfermidade (BEDOYA-PACHECO et al, 2017)

1.3 Fisiopatogenia

Leishmania é um parasito intracelular obrigatório, desenvolvendo-se dentro dos macrófagos do hospedeiro (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; BRASIL, 2017).

Os linfócitos T CD4+ são considerados responsáveis por regular a atividade leishmanicida no interior dos macrófagos (COUTINHO et al, 1996), resultando em cura espontânea ou nas diferentes formas e apresentações clínicas de leishmaniose. A diferenciação dos linfócitos T CD4+ em padrão Th1 ou Th2 será consequência de diversos fatores, como os níveis de citocinas endógenas, o tipo da célula apresentadora de antígeno e a própria natureza do antígeno, assim como possíveis fatores geneticamente determinados (CONVIT et al, 1993).

A resposta Th1 irá se caracterizar pela produção de interferon gama (INF- γ) mediada por linfócito T, com formação de radicais de oxigênio pelos macrófagos ativados, destruindo as formas amastigotas internalizadas, característica da LC localizada com imunomodulação adequada. A evolução para cura estará associada à redução de IL-4 e a indução de citocinas do tipo Th1 (PIRMEZ et al, 1993; MORGADO et al, 2008).

Em pacientes com LC, a *L. (V.) braziliensis* pode induzir graus variáveis de necrose e formação de granulomas (COSTA et al, 1990) após 10 dias a 6 semanas do início dos sintomas.

BELKAID e colaboradores (2002) sugeriram que a formação da lesão ulcerada da LC, em murinos, não necessariamente decorre da presença do parasito, mas sim do processo inflamatório associado à doença. Uma reação inflamatória desbalanceada pode ser a responsável pelos fenômenos de destruição tecidual e, em última análise, pelas lesões cutâneas da enfermidade (MORGADO et al, 2018).

Na prática clínica, a ferramenta rotineiramente utilizada para a avaliação da imunidade celular contra *Leishmania* é a intradermorreação de Montenegro (IDRM). Apesar desta, ser utilizada como ferramenta para diagnóstico presuntivo, sabe-se que sua positividade não significa necessariamente doença em atividade e sim exposição prévia aos antígenos do protozoário (FAGUNDES et al, 2007). Entretanto, há pelo menos dois anos não há disponibilidade do antígeno para realização de IDRM no Brasil, devido a problemas operacionais.

1.4 Apresentação clínica

A úlcera típica da leishmaniose cutânea é arredondada ou ovoide, com base e bordas infiltradas, fundo eritematoso e granuloso, com escassa secreção (PESSÔA; BARRETO, 1948; OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; BRASIL, 2017; ANTONIO et al, 2017). Cabe ressaltar que, ao redor da lesão principal, podem surgir pápulas inflamatórias satélites e endureção subcutânea (KUBBA et al., 1987) e novas lesões de LC podem surgir em áreas traumatizadas (BRASIL, 2017).

Figura 1. Úlcera típica da leishmaniose cutânea com bordas bem delimitadas, elevadas e eritematosas, e com fundo granuloso e eritematoso



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, 2010

Existem algumas apresentações atípicas da doença descritas, dentre elas as formas ulcerocrostosa, impetigoide, ectimatoide, ulcerovegetante, verrucosa, crostosa, tuberosa, liquenoide, esporotricóide (IFTIKHAR; BARI; EJAZ, 2003; EJAZ; RAZA; IFTIKHAR, 2007; MASMOUDI et al, 2008; TALARI et al, 2006; CARVALHO et al, 2017). A forma disseminada caracterizada por presença de numerosas (10 ou mais) lesões de pele em áreas não contíguas, pode ou não ser acompanhada de lesões mucosas em percentual variável de casos, e é menos frequente (GONTIJO et al, 2003; MACHADO et al, 2011; BRASIL, 2017).

Figura 2. Paciente com lesões atípicas infiltradas e crostosa de leishmaniose cutânea no supercílio e pálpebra superior



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, 2012

Figura 3. Lesão atípica crostosa de leishmaniose cutânea no pavilhão auricular



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, 2009

Há relatos de infecção secundária por bactérias e fungos na lesão de LC. A presença de exsudato seroso e purulento é geralmente indicativa de infecção bacteriana associada, que pode dessecar-se formando crostas melicéricas, e causar dor local (SCHUBACH, 1990; ALMEIDA; SANTOS, 2011; ANTONIO et al, 2017). No entanto, AGUDELO e colaboradores (1999) também relataram infecção por *Sporothrix schenckii* em lesões cutâneas de LC, atribuindo os achados ao trauma causado por espinhos ou lascas de madeira utilizados pelos pacientes na tentativa de drenar ou remover as crostas da lesão, o que facilitaria a entrada de fungos.

O exsudato e as crostas subsequentes, decorrentes de infecções secundárias, poderiam interferir com a processo de cura das lesões de LC (SCHUBACH et al, 2005; NAVARRO et al, 2009; SADEGHIAN et al, 2011; BRASIL, 2017). VERA e colaboradores (2001), relataram que a infecção secundária não influenciou no processo de reepitelização das úlceras de LC. ANTONIO e colaboradores (2017) observaram que o tempo de epitelação das lesões ulceradas de LC foi maior nos pacientes com infecção secundária, no entanto o tempo para cicatrização total das lesões foi semelhante nos grupos avaliados com e sem infecção.

Geralmente, a crosta é observada no centro da lesão e ao cair expõe a úlcera, que pode apresentar de milímetros até vários centímetros de diâmetro (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; OLLIARO et al, 2013; BRASIL, 2017).

É sabido que a cura da doença geralmente leva a cicatriz, que pode ser atrófica ou hipertrófica, com pigmentação alterada (discromia), com presença ou não de traves fibrosas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2010; OLLIARO et al., 2013; BRASIL, 2017). Todavia diversos fatores são capazes de influenciar no prognóstico e evolução da doença, assim como observamos no processo de cura de outras lesões ulceradas (DORADO et al, 2011). Segundo OLIVEIRA e colaboradores (2013), o déficit nutricional e consequente depleção de albumina sérica afetariam negativamente a cicatrização das lesões, sugerindo que uma intervenção nutricional pode aumentar a efetividade do tratamento da LC.

1.5 Cicatrização de lesões ulceradas de leishmaniose cutânea

Diversos fatores podem influenciar no tempo de cicatrização de lesões ulceradas, entre eles: isquemia, infecção, doenças como diabetes melito, deficiências vitamínicas, alterações da coagulação, idade, entre outros (CAMPOS et al, 2007).

A cicatrização de feridas é um processo complexo, classificada em três fases principais: fase inflamatória, fase proliferativa, e fase de remodelação (TAZIMA et al, 2008), que envolve uma cascata de reações locais e sistêmicas coordenadas entre células inflamatórias e seus mediadores, possibilitando a reconstituição do tecido afetado (CAMPOS et al, 2007).

Nas úlceras crônicas, a fase inflamatória é prolongada, e o manejo correto de lesões ulceradas que não cicatrizam muitas vezes implica na preparação do leito da lesão através de debridamento, umidificação e contenção da colonização e da infecção bacteriana (ÖZTURK et al, 2011).

Na leishmaniose causada pela *L. (V.) braziliensis*, no entanto, não é indicado o debridamento das lesões ulceradas devido ao risco de evolução para lesão mucosa (ANTONIO, et al 2017).

1.6 Cicatrização da leishmaniose cutânea

Na prática clínica ainda persistem dúvidas sobre os fatores que retardam o processo de cicatrização das lesões de LC. O tempo necessário para a cura espontânea da doença é mal definido e varia de alguns meses a poucos anos (MARSDEN et al, 1984; RIBEIRO, 2015; COTA et al, 2016), inclusive de acordo com

os diferentes parasitos (MARSDEN et al, 1984; COSTA et al, 1990; HERWALDT; ARANA; NAVIN, 1992; COSTA et al, 1995; MUSHTAQ; DOGRA; DOGRA, 2016).

Nos casos de LC causados por *L. (V.) braziliensis*, a cura espontânea parece ser infrequente (COTA et al, 2016; OLIVEIRA-RIBEIRO et al, 2017) e por permanecerem ativas por vários anos, com risco de surgimento de lesões mucosas potencialmente destrutivas, as lesões causadas por esta espécie não devem ser acompanhadas sem intervenção terapêutica (PESSÔA; BARRETO, 1948; MARSDEN et al, 1984; RIBEIRO, 2015; COTA et al, 2016).

A ordem esperada para evolução das lesões ulceradas durante e após o tratamento da LC é a seguinte: úlcera, crosta, desaparecimento de crosta com fechamento da porção ulcerada (epitelização), desaparecimento de descamação, desaparecimento de infiltração e, por último, desaparecimento de eritemia com estabelecimento de cicatriz cutânea atrófica, hipertrófica ou imperceptível. Algumas vezes estas cicatrizes podem assumir aspecto hiper ou hipocrômico, configurando o característico aspecto de “raios de aro de bicicleta” (SCHUBACH et al, 2005; LYRA et al, 2013; SAHEKI et al, 2017; ANTONIO et al, 2017; BRASIL, 2017). Nesta evolução, podemos encontrar em dado momento várias destas características simultaneamente (por exemplo, lesão epitelizada, mas ainda com descamação, infiltração e eritema). Este é um processo contínuo, mas a anotação destas características no prontuário clínico, salvo se o paciente estiver sob internação hospitalar, sofre influência dos intervalos de tempo entre cada consulta de avaliação.

Figura 4. Etapas de cicatrização da lesão ulcerada de leishamnirose cutânea



1. Lesão ulcerada ovalada com bordas infiltradas e fundo eritematoso granuloso
2. Lesão ulcerada com dessecamento da secreção com formação de crosta melicérica na periferia da lesão e início da epitelização nas bordas da lesão
3. Lesão com mais de 75% de superfície epitelizada, com crosta melicérica central e bordas infiltradas
4. Lesão eritematosa, totalmente epitelizada com leve descamação sobreposta no centro da lesão e bordas infiltradas

5. Lesão plana, sem descamação ou infiltração, com eritema.
6. Lesão cicatrizada, atrófica com bordas hipercômicas
- 7.

Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmaniose, 2010

Deste modo, mesmo quando a observação é feita por médico a intervalos de tempo pré-definidos, certas características podem deixar de ser observadas (por exemplo, a fase de desaparecimento de descamação pode passar despercebida entre uma consulta e outra).

1.7 Tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina

No Brasil, o medicamento de primeira escolha para o tratamento da LC é o antimoniato de meglumina (AM) na dose de 10 a 20 mg do íon antimônio (Sb^{5+}) por quilograma de peso (kg) por dia, por via intramuscular (IM) ou intravenosa, durante 20 dias, respeitando-se o limite máximo diário de 3 ampolas (BRASIL, 2017). A apresentação comercial do AM no Brasil é em frascos de 5 ml, contendo 1,5 g do antimoniato bruto (Glucantime®) correspondendo a 405 mg de Sb^{+5} . Dessa forma, cada ampola contém 81mg de Sb^{+5} / mL (BRASIL, 2017).

Espera-se que, mesmo que não ocorra a epitelização total das lesões logo após o término do tratamento com AM, o paciente seja reavaliado periodicamente sem intervenção até a cura clínica de suas lesões, desde que estas estejam evoluindo bem, por até 180 dias (ANTONIO et al, 2017; BRASIL, 2017). Observou-se que mesmo em pacientes idosos ou naqueles com comorbidades que fizeram tratamento com dose de AM menor do que a correntemente recomendada como primeira escolha no Brasil, de forma contínua ou intermitente, ou que fizeram tratamento intralesional com este medicamento (MENDONÇA, 1997; FALQUETO; SESSA, 1997; VASCONCELLOS et al. 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; DUQUE et al, 2016; ANTONIO et al, 2017; BRASIL, 2017), a evolução das lesões cutâneas para a cicatrização costuma ser semelhante àquela observada nos doentes que fizeram o tratamento padrão recomendado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017).

Figura 5. Cicatriz atrófica e hipocrômica com bordas hipercômicas de leishmaniose cutânea



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmaniose, 2011

Estudos realizados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), na Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), no Rio de Janeiro têm sugerido que o uso de doses de AM de 5mg Sb⁵⁺/kg/dia por via IM podem ser opções mais seguras para pacientes com LC (SCHUBACH, 1990; OLIVEIRA NETO et al, 1996; OLIVEIRA-NETO et al, 1997a; LYRA et al, 2013; SAHEKI et al, 2017). Esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono de acordo com a experiência de alguns autores (AZEREDO-COUTINHO; MENDONÇA, 1997; FALQUETO; SESSA, 1997). O tratamento com AM intralesional deve ser avaliado para pacientes com poucas lesões cutâneas e impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao AM por via sistêmica (OLIVEIRA-NETO et al, 1997b; DUQUE et al, 2016; VASCONCELLOS et al, 2012; SILVA et al, 2016; DUQUE et al, 2017).

Estudos na região de Corte de Pedra (Bahia) em 1986 e 1988, também descreveram doses e tempos alternativos ao que é proposto pelo Ministério da Saúde, com elevada ocorrência de cura (COSTA et al, 1986).

De acordo com a OMS, a escolha do tratamento da LC deve ser avaliada de acordo com o risco-benefício para cada paciente e baseada na experiência dos profissionais habilitados da região (OMS, 2010). Ainda assim, a resposta terapêutica do paciente irá variar de acordo com vários fatores, como idade, imunidade pré-existente ou farmacocinética diferente (OLIVEIRA-NETO et al, 2000; BRAHIM et al,

2017). Também foi observado que a resposta ao tratamento pode variar de acordo com localização da lesão. As lesões nas pernas, cotovelos ou joelhos, talvez devido à facilidade do trauma contínuo nestas áreas, ou pela dificuldade no retorno venoso, podem cursar com retardo na cura ou cicatrização (OLIVEIRA-NETO et al, 1997a).

O tratamento com AM, por ser este medicamento tóxico (LYRA et al, 2013; SAHEKI et al, 2017) e estar relacionado à causa da morte de alguns pacientes de LC, por efeitos adversos graves (OLIVEIRA et al, 2011; SAHEKI et al, 2017), deve ser monitorado com exame clínico, eletrocardiograma, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática (LYRA et al, 2013; SAHEKI et al, 2017). Por ser o AM medicação sistêmica, os pacientes deslocam-se diariamente para o tratamento. A busca por medicações com maior eficácia, menor toxicidade, acarretando menores efeitos adversos e desconforto ao paciente, de fácil utilização, grande segurança e baixo custo faz-se necessária, uma vez que os fármacos disponíveis até o momento se encontram muito aquém destas qualidades (CORREIA-FILHO,1997)

2 JUSTIFICATIVA

Consideramos um paciente como curado da LC quando há a presença de cicatriz cutânea sem infiltração ou descamação, seja de forma espontânea (OLIVEIRA-RIBEIRO et al, 2017) ou após tratamento específico. O eritema pode estar presente, desde que este seja de leve intensidade (eritema residual). Atualmente, encontramos uma variabilidade nos critérios de cura e respostas terapêuticas descritos nos diferentes ensaios clínicos sobre a forma cutânea da doença, dificultando a interpretação das etapas que ocorrem durante a cicatrização das lesões cutâneas (PAULA et al, 2003; RODRIGUES et al, 2006; ROMERO et al, 2006; MARETTI-MIRA et al, 2011; BRAHIM et al, 2017; OLLIARO et al, 2018)

A uniformização dos critérios de cura tem sido advogada para viabilizar a comparação sistemática da evolução das úlceras durante e após o tratamento medicamentoso em diferentes estudos de avaliação terapêutica da LC (OLLIARO et al, 2013; OLLIARO et al, 2018), em especial em estudos que busquem doses e vias alternativas de administração do AM, menos tóxicas para os pacientes, haja visto que relatos de esquemas alternativos com esta medicação demonstraram eficácia semelhante e com efeitos adversos menos graves quando comparados ao esquema preconizado pelo MS (OLIVEIRA-NETO et al, 1997a; OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; SCHUBACH et al, 2005; TUON et al, 2008; VASCONCELLOS et al, 2010; VASCONCELLOS et al, 2012; DA SILVA et al, 2016; BRAHIM et al, 2017; SAHEKI et al, 2017)

Encontramos uma variabilidade nos critérios para avaliação de respostas terapêuticas e cura na LC na literatura (PAULA et al, 2003; RODRIGUES et al, 2006; ROMERO et al, 2006; GONZALEZ et al, 2009; MARETTI-MIRA et al, 2011). É, portanto, desejável uma padronização adequada que permita comparar os tempos e etapas de cicatrização das lesões em diferentes estudos (BRAHIM et al, 2017; SAHEKI et al, 2017).

Como os critérios de cura da LC são clínicos, existe um certo grau de subjetividade em relação à interpretação da evolução das lesões pelo médico assistente. Existem também diversos problemas metodológicos em alguns ensaios, o que também dificulta a comparação sistemática das diferentes experiências terapêuticas (OLLIARO et al, 2018).

Busca-se padronizar conceitos e estabelecer critérios de cura que possam ser interpretados de maneira semelhante por diferentes grupos de pesquisa (OLLIARO et al, 2018). Neste sentido, é importante entender todas as etapas observadas no processo de cicatrização/cura da LC.

Dessa forma, fazem-se desejáveis estudos que descrevam as peculiaridades desse processo, para que possa ser feito um acompanhamento do paciente de maneira mais dinâmica e padronizada, sendo a resposta ao tratamento avaliada de acordo com as características de cada indivíduo e da espécie de *Leishmania* que o acomete. Somente assim será possível realizar a comparação sistemática entre diferentes experiências terapêuticas e a formação de protocolos para o acompanhamento de pacientes durante e após o tratamento de LC (OLLIARO et al, 2013; OLLIARO et al, 2018).

Existem poucos dados na literatura relativos à evolução das lesões cutâneas dos pacientes submetidos a diferentes esquemas terapêuticos com AM por via sistêmica. Nosso grupo tem desenvolvido ao longo dos anos estudos com diferentes objetivos, dentre eles avaliar a resposta clínica dos pacientes ao tratamento da LC com diferentes doses de AM, a busca de uma dose ótima de AM para o tratamento de LC, possíveis vias alternativas de administração do AM visando menos efeitos colaterais, entre outros. Entretanto, não havia critérios padronizados para a comparação da evolução ou progressão para cura das lesões cutâneas em resposta a diferentes modalidades de tratamento. Entre outubro de 2008 e julho de 2016, no LaPClin Vigileish/INI/Fiocruz, foi realizado um ensaio clínico cego controlado com pacientes com leishmaniose cutânea, com tratamento com AM por via intramuscular (IM), com duas diferentes doses de Sb^{5+} , e com uso contínuo ou intermitente. O local provável de infecção foi no estado do RJ para todos os participantes, que foram randomicamente alocados no ensaio; nenhum havia realizado tratamento prévio para LC (SAHEKI et al, 2017). Este estudo é uma parte deste ensaio clínico, e visou propor uma avaliação padronizada da evolução das lesões cutâneas que pudesse servir de parâmetro para estimar a resposta terapêutica nos pacientes com LC.

Deste modo, buscamos contribuir para a sistematização do conhecimento acerca do estabelecimento da resposta terapêutica nos pacientes com LC, visando criar ferramentas para a padronização do acompanhamento do processo de cicatrização e desfechos de cura dos pacientes sob diferentes tratamentos.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Estudo descritivo da evolução das lesões ulceradas de pacientes com leishmaniose cutânea (LC), tratados com dose padrão (20 mg Sb⁵⁺/kg/dia) ou dose alternativa (5mg Sb⁵⁺/kg/dia) de AM, de maneira contínua ou intermitente, por via intramuscular (IM), de pacientes oriundos de áreas endêmicas do RJ.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever o tempo necessário para a ocorrência de cicatrização das lesões cutâneas (cura) em cada grupo de tratamento (desfecho primário).
- Descrever o tempo necessário para a ocorrência de epitelização (desfecho secundário) total das lesões cutâneas ulceradas em cada grupo de tratamento.
- Comparar o tempo necessário de epitelização (desfecho secundário) e de cicatrização (desfecho primário) entre os diferentes esquemas de tratamento.
- Avaliar cronologicamente as sucessivas etapas do processo de cicatrização: desaparecimento de crostas; epitelização; desaparecimento de descamação, infiltração e eritema; e estabelecimento de cicatriz definitiva.
- Descrever as características finais da cicatriz (atrófica ou hipertrófica; hipocrômica/normocrômica, hipertrômica; inaparente), em todos os grupos.
- Verificar se o tempo de epitelização/cicatrização estava associado à localização das úlceras (abaixo ou acima dos joelhos).
- Comparar os resultados encontrados com os atuais critérios de cura utilizados pelo MS (tempos de epitelização e cicatrização).

4 METODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo de 72 pacientes com LC, tratados com AM por via IM, no INI/ Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil, incluídos entre 2008 e 2014, e participantes do “Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego e de fase III para verificar a equivalência da eficácia e comparar a segurança entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea”.

4.2 População do estudo

No presente estudo analisamos o prontuário de todos os pacientes que fizeram parte do ensaio clínico supracitado. O monitoramento dos participantes foi realizado antes, durante e após o tratamento de LC, por até dois anos. Isso possibilitou a avaliação das lesões cutâneas durante todo o seguimento, assim como a observação do processo de cura ou não, insucesso terapêutico ou não e, o envolvimento tardio ou não da mucosa dos pacientes.

4.3 Critérios de inclusão

Os prontuários de todos os 72 pacientes foram inicialmente incluídos neste estudo.

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico de leishmaniose cutânea confirmado por exame parasitológico a partir de isolamento de *Leishmania* em cultura, reação da polimerase em cadeia (PCR) positiva, ou visualização de formas amastigotas no exame histopatológico ou no exame direto por escarificação e/ou imprint de lesão.

Todos os pacientes eram casos autóctones do estado do Rio de Janeiro (RJ) e haviam assinado termo de consentimento livre e esclarecido para realização de exames diagnósticos, fotografias e filmagem de vias aero digestivas, e para

participação no ensaio clínico. Admitiu-se que todos pacientes, por terem se infectado no RJ apresentavam LC causada por *L (V) brasiliensis*.

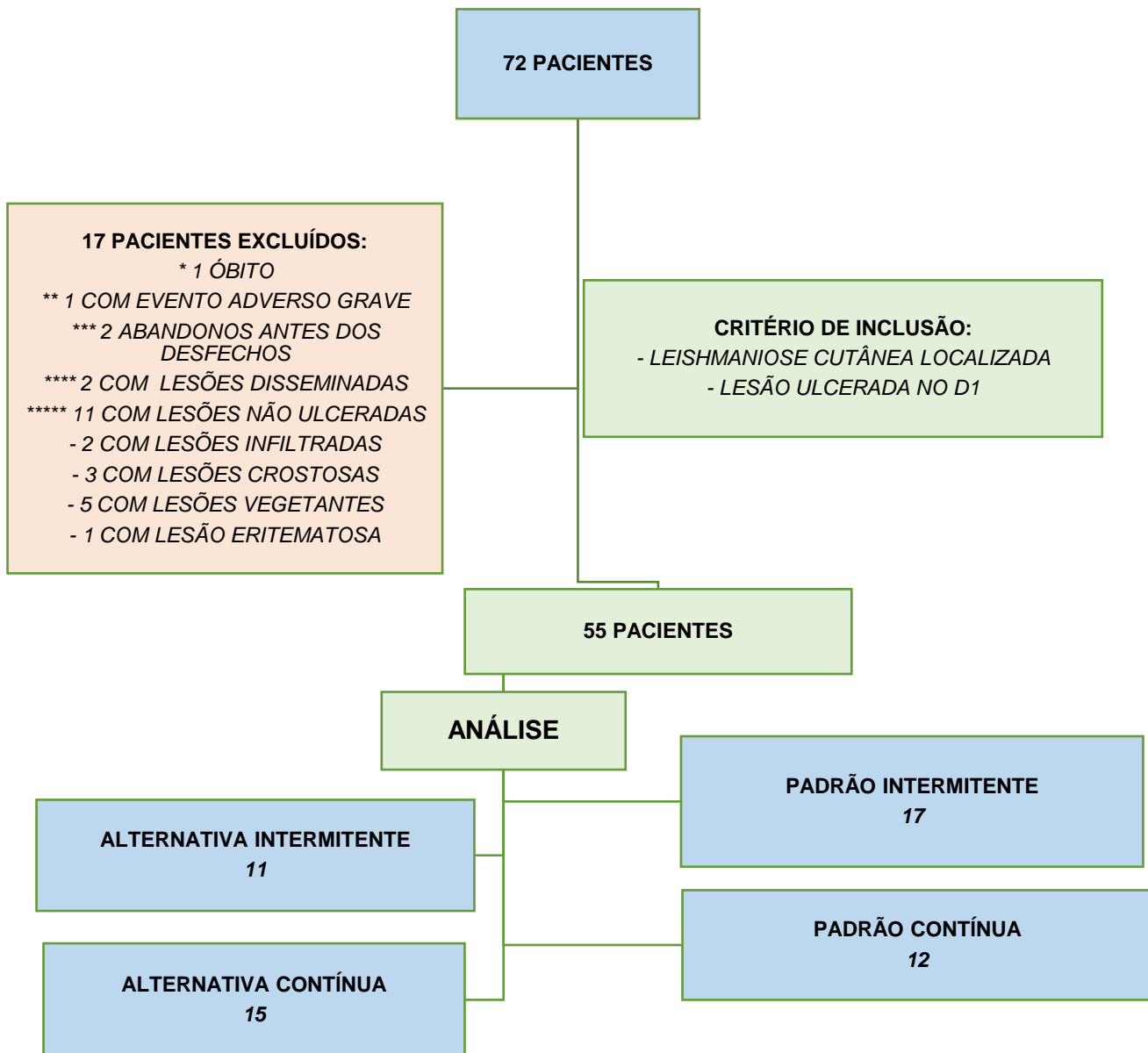
Os participantes foram randomicamente alocados para um de quatro grupos que receberam diferentes doses de AM por via IM, a saber:

1. Grupo de pacientes tratados com AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia IM por 20 dias contínuos (“dose padrão contínua”).
2. Grupo de pacientes tratados com AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia IM intermitente em 2 séries de 10 dias intercaladas com 10 dias de intervalo (“dose padrão intermitente”).
3. Grupo de pacientes tratados com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia IM por 30 dias contínuos (“dose alternativa contínua”).
4. Grupo de: pacientes tratados com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia IM intermitente em 3 séries de 10 dias intercaladas com intervalos de 10 dias entre elas (“dose alternativa intermitente”).

4.4 Critérios para exclusão

Definimos que somente os pacientes com lesões ulceradas seriam selecionados, de modo a uniformizar o tipo de lesão analisada, visto que esta é a apresentação clínica mais típica da doença.

Após revisão dos prontuários, portanto, foram excluídos 17 pacientes, conforme fluxograma a seguir (figura 6)



*ÓBITO	**EVENTO ADVERSO GRAVE	***ABANDONO	****LEISHMANIOSE DISSEMINADA	*****FORMA NÃO ULCERADAS
•1 Padrão contínua	•1 Padrão contínua	•2 Alternativa intermitente	•1 padrão contínua •1 alternativa intermitente	•3 GRUPO padrão contínua •4 alternativa contínua •4 alternativa intermitente

Cabe ressaltar que outros cinco pacientes abandonaram o tratamento, sendo todos do grupo de dose padrão. No entanto, como os seus prontuários apresentavam dados até a cicatrização total das lesões, optamos por mantê-los na análise. E posteriormente realizamos busca ativa destes pacientes confirmando a manutenção da cicatrização da lesão após 2 anos do tratamento.

Portanto, foram incluídos ao final 55 pacientes.

4.5 Procedimentos e técnicas

Foram avaliadas lesões ulceradas de 55 pacientes. Os prontuários dos pacientes incluídos neste estudo continham fichas padronizadas, preenchidas sistematicamente por dois dermatologistas com ampla experiência no atendimento de pacientes com LC, que fizeram acompanhamento dos indivíduos de maneira cega antes, durante e após o tratamento, até 770 dias (aproximadamente dois anos) a partir do início do tratamento.

Os formulários continham informações epidemiológicas e clínicas detalhadas dos pacientes: idade; sexo; presença de comorbidades; tempo de evolução da doença; valores de IDRM; quantidade e localização das lesões; área das lesões e de sua porção ulcerada; presença ou ausência de: crostas, descamação, infiltração, eritema; presença ou ausência de linfonodos. Adicionalmente, as lesões cutâneas eram fotografadas a cada consulta dermatológica até o dia 770 do ensaio (ANEXO 1)

A duração do tratamento variou entre 20 dias (dose padrão contínua), 30 dias (dose padrão intermitente e dose alternativa contínua) e 50 dias (dose alternativa intermitente). Foram anotadas as medidas de todas as lesões cutâneas antes, durante e após o tratamento, em intervalos pré-determinados, em todas as consultas, até o 770º dia de acompanhamento. Coletamos os dados de todas as consultas dos pacientes. Estas foram realizadas a intervalos de tempo regulares à saber:

- O primeiro dia de tratamento foi considerado como: D1 de seguimento.
- Consultas para avaliação dos pacientes eram realizadas a cada 10 dias, até 50 dias a partir do D1 (nesta ocasião, os pacientes de todos os grupos já teriam completado o tratamento).
- Após o término do tratamento os pacientes foram acompanhados mensalmente até o D140, e após, com intervalos de 3 meses até o D410 (1 ano de

acompanhamento), então a cada 6 meses no segundo ano, até completar 770 dias (2 anos).

O maior e menor diâmetro de cada lesão foi medido, assim como o maior e menor diâmetro da área ocupada pela sua porção ulcerada. Durante a evolução para a cicatrização, continuamos medindo o maior e menor diâmetro de cada lesão e a área que era previamente ocupada pela úlcera. Também foi anotado o maior e menor diâmetro das cicatrizes, assim como suas características: atrófica, hipertrófica, quelóide, hipocrômica ou hiperocrômica.

Nos casos em que o paciente apresentava múltiplas lesões, os formulários continham as anotações das 5 maiores lesões. Em caso da presença de lesão do membro inferior, esta era obrigatoriamente uma das lesões avaliadas. Optamos por eleger para o estudo a maior lesão ulcerada, definida como a lesão índice do paciente.

A partir desses dados, calculamos a área ocupada por toda a lesão e respectiva porção ulcerada no D1 e, posteriormente, área da lesão total nas demais consultas, a partir da fórmula da área da elipse: o eixo mais longo da lesão foi medido a partir das margens externas de sua borda usando uma régua transparente (A) e em seguida, uma segunda medida foi feita em ângulo reto ao primeiro (B), ambas passando pelo ponto médio. A área da lesão foi considerada $(A/2 \times B/2) \times \pi$.

Figura 7: Medida da lesão de leishmaniose cutânea, apresentando porção ulcerada, borda violácea e infiltrada e crostas na periferia



Figura 8: Lesão cicatrizada de leishmaniose cutânea com centro atrófico e borda hiperocrômica



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmaniose, 2009

Definições utilizadas neste estudo:

- **Úlcera/ulceração:** lesão de pele, por solução de continuidade, escavada, resultante da perda circunscrita de epiderme e derme, podendo atingir hipoderme e tecidos subjacentes.
- **Crosta:** concreção de cor amarela, esverdeada ou vermelha escura, que se forma na área de perda tecidual. As crostas resultam do ressecamento da serosidade, pus ou sangue misturado a restos epiteliais. Abaixo da crosta, a base pode estar seca ou úmida, epitelizada ou não.
- **Epitelização:** fase de uma lesão que não mais apresentava erosão e crostas. No entanto, a lesão nesta fase poderia apresentar descamação, infiltração e / ou eritema, características que também foram observadas e anotadas pelos pesquisadores, quando presentes.
- **Descamação:** lesão de pele caduca, com lâminas secas furfuráceas (semelhantes a farelos) ou lamelares (maiores), que se desprendem da superfície cutânea, por alteração de queratinização. Cabe ressaltar que a descamação descrita neste estudo e que sucede o processo de epitelização

não deve ser confundida com a descamação furfurácea eventualmente observada nas lesões cicatriciais xeróticas de alguns pacientes.

- **Infiltração:** aumento de espessura da pele por aglomerado de células inflamatórias.
- **Eritema:** lesão de pele circunscrita, com alteração da cor, devido ao aumento da presença de pigmento vascular (hemoglobina) na pele por vasodilatação.
- **Cicatrização:** processo que resulta em cura total ou resolução da lesão, com epitelização e sem descamação, infiltração e eritema. Cabe ressaltar que quando o paciente apresentava descamação leve devido à xerose cutânea ou eritema leve persistente, esses não foram considerados como critério de piora da lesão ou insucesso da terapia.
- **Cicatriz:** uma sequela de aspecto variável, sem anexos cutâneos, formada por tecido fibroso, podendo ser saliente ou deprimida, móvel ou aderente, em área de lesão prévia, resultante da reparação de processo destrutivo da pele. Está associada a atrofia ou hipertrofia, com ou sem discromia (alteração de pigmentação da pele).
- **Discromia:** mancha resultante da ausência, diminuição, ou aumento de melanina ou depósitos de outros pigmentos e substâncias na derme, podendo assumir aspecto hipo ou hiperocrômico
- **Atrofia:** sequela causada por diminuição da espessura da pele, por diminuição no número de células da pele.
- **Hipertrofia:** sequela causada por aumento da espessura da pele, por aumento no número de células da pele.

Consideramos para a análise, conforme referido anteriormente, somente a maior úlcera do paciente, naqueles que apresentavam mais de uma lesão cutânea. Esta lesão foi utilizada para a avaliação do resultado do tratamento, sendo considerada como "lesão índice".

Todos os pacientes foram avaliados no D110 (110º dia após primeira dose de AM) para que fosse definida a resposta terapêutica imediata (epitelização) da lesão índice, conforme critério sugerido pelo MS.

Consideramos como desfecho primário a cicatrização total das lesões. Definimos como resposta terapêutica tardia a cicatrização total da lesão com atrofia,

hipertrofia ou sem alteração no relevo, com ou sem discromia, até o D410 a partir do início do tratamento.

Consideramos como desfecho secundário a epitelização das lesões ulceradas. Foram analisadas, ainda, o tempo para ocorrência das seguintes etapas na progressão esperada do processo de cicatrização das lesões: desaparecimento de crostas; desaparecimento de descamação; infiltração, e de eritema. A ausência de epitelização total, ou o; reaparecimento de qualquer estágio anterior ao alcançado, mantido em duas observações realizadas com intervalo de pelo menos duas semanas, durante o seguimento e/ou o surgimento de lesão mucosa, avaliados até o D770 após o início do tratamento foram considerados insucesso terapêutico.

Na avaliação das lesões, consideramos sempre o “pior” cenário observado no momento da consulta e o tempo de seu desaparecimento (dias), contados a partir do D1 de tratamento, para ser utilizado na análise, seguindo a seguinte ordem favorável de evolução: úlcera → desaparecimento de crosta → epitelização → desaparecimento de descamação → desaparecimento de infiltração → desaparecimento de eritema → cicatrização.

Salientamos que as crostas não foram sistematicamente removidas em todas as avaliações dermatológicas, portanto é possível que em alguns casos estas estivessem sobre áreas com solução de contiguidade (exulceração ou ulceração) ou sobre superfície já completamente epitelizada.

Caso o paciente apresentasse reaparecimento de sinais referentes a etapas anteriormente avaliadas (como, por exemplo, ressurgimento de crostas), os avaliadores realizavam outra consulta após 15 dias para nova avaliação e biópsia.

Para o tempo de desaparecimento de descamação, a lesão já deveria estar epitelizada e sem crostas. No entanto, poderia haver infiltração e eritema.

Para o tempo de desaparecimento de infiltração, não deveria haver descamação na lesão e nenhuma das etapas anteriores a este estágio.

Para o tempo de desaparecimento de eritema, consideramos que a lesão não deveria estar com infiltração alguma, descamação, crosta ou ulceração.

E, finalmente, para considerarmos a lesão como cicatriz, eritema intenso ou moderado deveria estar ausente, assim como não deveria haver nenhum sinal de fase anterior ao eritema.

4.6 Plano de análise

Foram avaliadas e descritas as frequências simples das variáveis categóricas, assim como as medidas de tendência central e dispersão das variáveis contínuas. Utilizamos o teste de *Teste de Kolmogorov-Smirnov* e verificamos que todas as variáveis seguiram distribuição próxima à normalidade.

As variáveis avaliadas foram:

- Variáveis categóricas: raça, sexo, grau de instrução, presença de comorbidade ou não, presença de linfonodos associados;
- Variáveis contínuas: idade, renda familiar, quantidade de lesões por paciente, área da lesão índice e da sua respectiva porção ulcerada, tempo para ocorrência de cada etapa no processo de cicatrização a partir do D1 de tratamento;
- Para a área da porção ulcerada, consideramos como variável categórica lesões com valores até a mediana, ou acima desta (71 mm²);
- Para a área de lesão, consideramos como variável categórica lesões com valores até a mediana, ou acima desta (118 mm²);
- Para o tempo de evolução da doença, consideramos como variável categórica o tempo de doença referido pelo paciente até o primeiro dia de tratamento \leq 3 meses, ou superior a 3 meses de doença.
- Para o IDR, consideramos como variável categórica: não reator (\leq 4 mm), reator fraco (5 a 9 mm), forte reator (\geq 10 mm);
- Para a quantidade de lesões do paciente, consideramos como variável categórica uma lesão, ou acima de uma;
- Para a presença de comorbidades consideramos como variável categórica a presença de 1 a 5, ou nenhuma.
- Consideramos a localização das úlceras como acima ou abaixo dos joelhos.

A análise exploratória de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan-Meier para os tempos das etapas de evolução da úlcera para cicatriz (tempo de epitelização ou desaparecimento de crostas; desaparecimento de descamação; desaparecimento da infiltração; desaparecimento de eritema ou tempo de

cicatrização) nos quatro grupos de tratamento e posteriormente em dois grupos (“dose padrão” e “dose alternativa”).

Também realizamos a estratificação dos grupos de acordo com as variáveis de interesse para o desfecho (IDRM, tempo de evolução da doença, localização da lesão acima ou abaixo do joelho, comorbidades, área da úlcera e da lesão).

Para os pacientes que abandonaram o seguimento do estudo pós-tratamento ou para os que faltaram a alguma consulta (censurados), consideramos a data da última visita para avaliação do tempo do evento analisado.

Os testes de Log-Rank indicaram curvas de sobrevivência significativas ao nível de 5%. As análises foram realizadas utilizando-se o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 16.

Avaliamos os seguintes desfechos para os quatro grupos de tratamento (dose padrão intermitente, dose padrão contínua, dose alternativa intermitente, dose alternativa contínua) e posteriormente para dois grupos, dose padrão (contínua e intermitente juntas) e dose alternativa (contínua e intermitente juntas):

- Tempo de epitelização ou tempo de desaparecimento das crostas (lesão totalmente epitelizada sem crostas),
- Tempo de desaparecimento da descamação (lesão totalmente epitelizada, após desaparecimento da descamação),
- Tempo de desaparecimento da infiltração (lesão epitelizada, sem crostas, descamação e sem infiltração, mas podendo ter eritema)
- Tempo de cicatrização ou tempo de desaparecimento do eritema (lesão totalmente epitelizada, sem crostas, descamação, infiltração, podendo apresentar eritema residual de leve intensidade).

Consideramos:

- O tempo de cura da lesão (cicatrização) como desfecho primário e o tempo de epitelização como desfecho secundário.
- Comparamos o tempo de evolução de cada etapa de cicatrização da úlcera, contado em dias, para os 4 grupos avaliados, para verificar se havia diferença entre eles (dose padrão contínua, dose padrão intermitente, dose alternativa contínua, e dose alternativa intermitente) e posteriormente comparamos para 2 grupos (dose padrão, ou dose alternativa).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz sob número CAAE 57174816.0.0000.5262 em 01/08/2016 (anexos III e IV). A aluna e seus orientadores assinaram um termo de compromisso e responsabilidade quanto à confidencialidade dos dados.

5 RESULTADOS

5.1 Características do conjunto da população estudada

Quarenta e três pacientes (78,2%) eram do sexo masculino. A idade média foi de 39,25 anos (desvio-padrão – DP: 16,624, mediana 40, intervalo interquartil IIQ: 24;54), e 50,9% dos pacientes apresentavam entre 41 a 71 anos.

Em relação ao tempo de evolução da doença, a média geral de tempo foi de 12,31 meses ((desvio padrão de 18,14) e a mediana de 4 meses, sendo que 58,2% dos pacientes apresentavam mais de 3 meses de doença, sendo que 24,53% referiam que a lesão estava presente há mais de 1 ano antes do tratamento.

Em relação ao IDRM, a média foi de 12,82mm (desvio padrão 10,11), com mediana de 13. Observamos que 33 pacientes (60%) foram considerados fortes reatores por apresentarem induração igual ou acima de 10 mm, 6 pacientes (10,9%) apresentaram induração entre 5-9 mm, 7 pacientes (12,7%) não foram reatores, e 9 indivíduos (16,4%) não realizaram a IDMR ou o fizeram em outra unidade de saúde, e foram considerados como censurados para as análises desta variável.

Os 55 pacientes apresentaram em conjunto um total de 92 lesões; 39 pacientes (70,9%) apresentaram lesão única, 15 pacientes apresentaram de duas a cinco lesões, e um paciente apresentava 7 lesões.

A menor lesão índice descrita tinha 25mm² de área, e a maior apresentava 314mm², com média de 119,45mm² e desvio-padrão (DP) de \pm

45,57. A menor porção ulcerada de lesão tinha 9mm² de área, e a maior 157mm², com média de 75,60 e DP de \pm 28,24mm².

A localização mais frequente das lesões índice foi na perna em 22 pacientes (40%), seguida dos membros superiores (32,7%), face e pescoço (16,4%), tronco (9,1%), e coxa (1,8%).

Apenas 13 pacientes (23,6%) apresentaram lesões no trajeto linfático, sendo a linfangite associada a gomas centrípetas a apresentação mais comum (61,54%) dentre estes indivíduos. Na tabela 1 demonstramos a distribuição dos pacientes pelos grupos de tratamento.

Tabela 1. Tabela de frequência dos pacientes por grupo de tratamento com AM por via IM

Pacientes por grupo de tratamento com AM IM	Frequência (n=55)	Porcentagem (%)
DOSE ALTERNATIVA INTERMITENTE*	11	20,0
DOSE ALTERNATIVA CONTÍNUA**	15	27,3
DOSE PADRÃO INTERMITENTE***	17	30,9
DOSE PADRÃO CONTÍNUA****	12	21,8
Total	55	100,0

* **DOSE ALTERNATIVA INTERMITENTE:** pacientes do grupo de dose alternativa (5mg Sb⁺⁵/kg/dia), que realizaram tratamento em 3 séries com duração de 10 dias, com intervalos de 10 dias entre elas

** **DOSE ALTERNATIVA CONTÍNUA:** pacientes do grupo de dose alternativa (5mg Sb⁺⁵/kg/dia), que realizaram tratamento em 30 dias de maneira contínua

*** **DOSE PADRÃO INTERMITENTE:** pacientes do grupo de dose padrão (20mg Sb⁺⁵/kg/dia), que realizaram tratamento em 2 séries com duração de 10 dias, com intervalo de 10 dias entre elas

**** **DOSE PADRÃO CONTÍNUA:** pacientes do grupo de dose padrão (20mg Sb⁺⁵/kg/dia), que realizaram tratamento em 20 dias de maneira contínua

Não foi constatado aparecimento de lesões mucosas nos pacientes analisados durante o período do estudo (até 770 dias após o início do tratamento, último paciente incluído em julho de 2014), ou após o mesmo, até fevereiro de 2018.

As características clínico epidemiológicas dos pacientes em geral e em cada um dos quatro grupos analisados estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínico epidemiológicas dos 55 pacientes e dos 4 grupos de tratamento analisados.

VARIÁVEIS	Geral n (%)	Dose padrão contínua n (%)	Dose padrão intermitente n (%)	Dose alternativa contínua n (%)	Dose alternativa intermitente n (%)	p-valor ^(a)
SEXO						
Feminino	12 (21,8)	4 (33,3)	3 (25,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	0,748
Masculino	43 (78,2)	8 (18,6)	14 (32,6)	12 (27,9)	9 (20,9)	
IDADE ^(b)						
15-40 anos	27 (100)	9 (33,3)	7 (25,9)	6 (22,2)	5 (18,5)	0,240
41-80 anos	28 (100)	3 (10,7)	10 (35,7)	9 (32,1)	6 (21,4)	
PESO						
Até 80Kg	41(100)	10	13 (31,7)	12 (29,3)	6 (14,6)	0,380
Acima de 80Kg	14 (100)	(24,4)	4 (28,6)	3 (21,4)	5 (35,7)	
		2 (14,3)				
RAÇA						
Branca	27 (100)	4 (14,8)	9 (33,3)	9 (33,3)	5 (18,5)	0,559
Negra ou parda	28 (100)	8 (28,6)	8 (28,6)	8 (28,6)	6 (21,4)	
RENDA FAMILIAR						
< 1 salários mínimos	6 (100)	0 (0)	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	0,123
≥ 1 salários mínimos	49 (100)	12 (24,5)	16 (32,7)	11 (22,4)	10 (20,4)	
IDRM						
0-9 mm ou indefinido	22 (100)	5 (22,7)	7 (31,8)	7 (31,8)	3 (13,6)	0,791
≥ 10 mm	33 (100)	7 (21,2)	10 (30,3)	8 (24,2)	8 (24,2)	
TEMPO DE EVOLUÇÃO ^(b)						
Até 3 meses	23 (100)	8 (34,8)	10 (43,5)	0 (0)	5 (21,7)	0,001
Maior que 3 meses	32 (100)	4 (12,5)	7 (21,9)	15 (46,9)	6 (18,8)	
QUANTIDADE DE LESÕES						
Uma lesão	39 (100)	10	13 (33,3)	9 (23,1)	7 (17,9)	0,512
Mais de uma lesão	16 (100)	(25,6) 2 (12,5)	4 (25,0)	6 (37,5)	4 (25,0)	
COMORBIDADES						
Nenhuma	26 (100)	8 (30,8)	5 (19,2)	8 (30,8)	5 (19,2)	0,238
1-5	29 (100)	4 (13,8)	12 (41,4)	7 (24,1)	6 (20,7)	

ACOMETIMENTO LINFÁTICO						
Sim	13 (100)	3 (23,1)	4 (30,8)	3 (23,1)	3 (23,1)	0,977
Não	42 (100)	9 (21,4)	13 (31,0)	12 (28,6)	8 (19,0)	
LOCALIZAÇÃO						
Abaixo do joelho	22 (100)	5 (22,7)	8 (36,4)	4 (18,2)	5 (22,7)	0,656
Acima do joelho	33 (100)	7 (21,2)	9 (27,3)	11 (33,3)	6 (18,2)	
ÁREA DA LESÃO (b)						
Até 118 mm²	30 (100)	8 (26,7)	9 (30,0)	8 (26,7)	5 (16,7)	0,776
Acima de 118 mm²	25 (100)	4 (16,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	6 (24,0)	
ÁREA DA PORÇÃO ULCERADA (b)						
Até 71 mm²	27 (100)	8 (29,6)	9 (33,3)	7 (25,9)	3 (11,1)	0,294
Acima de 71 mm²	28 (100)	4 (14,3)	8 (28,6)	8 (28,6)	8 (28,6)	

(a) Negrito = p-valor significativo

(b) Valores categóricos: até a mediana; e acima da mediana

A partir das amostras das lesões cutâneas biopsiadas por ocasião dos procedimentos para diagnóstico e enviadas para cultura em meio NNN, naquelas nas quais os parasitos estavam viáveis por ocasião da tipagem (50 dentre 55 pacientes), estes foram caracterizadas como *L. (V.) braziliensis*.

Abaixo, na tabela 3, descrevemos as medidas de tendência central e dispersão para o tempo de desaparecimento de crostas/epitelização; tempo de desaparecimento de descamação; tempo de desaparecimento de infiltração; e tempo de desaparecimento de eritema/cicatrização.

Tabela 3: Tempo para desaparecimento de crostas (epitelização), descamação, infiltração, eritema (cicatrização) nos diversos grupos de tratamento de leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina

Tempo para desaparecimento de crostas (epitelização), em dias (p = 0,98) (n/N)*:

em dias (p = 0,98) (n/N)*:

Dose padrão contínua (12/12): média 36,67 (+ 21,88), mediana 30 (IIQ: 22,50;40)
 Dose padrão intermitente (17/17): média 37,06 (+26,40), mediana 30 (IIQ: 20;60)
 Dose alternativa contínua (15/15): média 40 (+ 24,20), mediana 30 (IIQ: 20;50)
 Dose alternativa intermitente (11/11): média 36,36 (+29,08), mediana 40 (IIQ 10;50)
 Todos os grupos (55/55): média 37,64 (+ 24,79), mediana 30 (IIQ: 20;50)

Tempo de desaparecimento de descamação em dias (p = 0,72) (n/N):

Dose padrão contínua (5/12): média 51,67 (+ 25,88), mediana 45 IIQ (32,50;72,20)
 Dose padrão intermitente (5/17): média 42,35 (+ 23,59), mediana:40, IIQ (25;50)
 Dose alternativa contínua (4/15): média 56,00 (+ 32,03), mediana 50, IIQ (30; 80)
 Dose alternativa intermitente (5/11): média 47,27 (+ 27,96), mediana 40, IIQ (20;80)
 Todos os grupos (19/55): média 49,09 (+ 27,24), mediana 50, IIQ (30;80)

Tempo de desaparecimento de infiltração em dias (p = 0,16) (n/N):

Dose padrão contínua (5/12): média 60,83 (+ 32,88), mediana 50, IIQ (40;72,50)
 Dose padrão intermitente (13/17): média 76,89 (+ 13,52), mediana 80 (IIQ: 64,93;95,07)
 Dose alternativa contínua (7/15): média 80 (37,61), mediana 80 (IIQ: 50;110)
 Dose alternativa intermitente (7/11): média 61,82 (+ 26,39), mediana 50 (IIQ 50;80)
 Todos os grupos (33/55): média 68,18 (+ 38,30), mediana 50 (IIQ: 40;80)

Tempo de desaparecimento de eritema/cicatrização em dias (p = 0,77) (n/N):

Dose padrão contínua (11/12): média 115 (+ 16,97), mediana 95 (IIQ: 22,50;47,50)
 Dose padrão intermitente (16/17): média 147,06 (+ 110,327), mediana 140(IIQ: 65;185)
 Dose alternativa contínua (14/15): média 124,00 (+ 64,01), mediana 110 (IIQ: 80;140)
 Dose alternativa intermitente (11/11): média 134,55(+106,15), mediana 110(IIQ 80;140)
 Todos os grupos (52/55): média 131,27 (+ 87,58), mediana 110 (IIQ: 80;140)

OBS: p-valor segundo Log Rank(Mantel-Cox)

*n: número de pacientes, não censurados, do grupo em que observamos o evento; N: número de pacientes do grupo

Nos gráficos 1, 2, 3 e 4 podemos observar as curvas de sobrevivência para o tempo de desaparecimento de crostas/epitelização, e desaparecimento de

descamação, infiltração e eritema, conforme a sequência das etapas esperadas nos quatro grupos de tratamento com AM por via IM.

Gráfico 1: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento das crostas e epitelização total das lesões em dias, segundo quatro grupos de tratamento de pacientes com leishmaniose com antimoniato de meglumina por via intramuscular, p-valor = 0,98

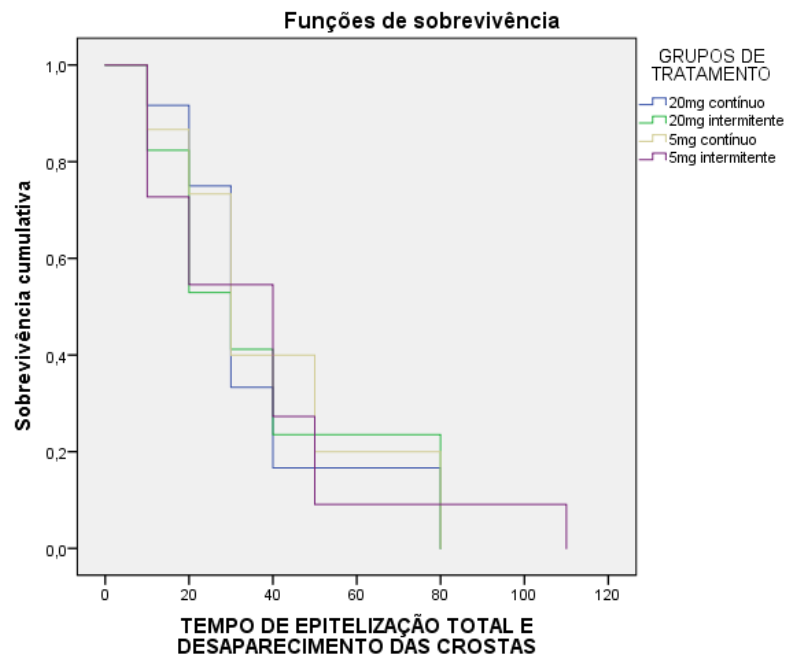


Gráfico 2: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento da descamação em dias, segundo quatro grupos de tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina por via intramuscular, p-valor = 0,72

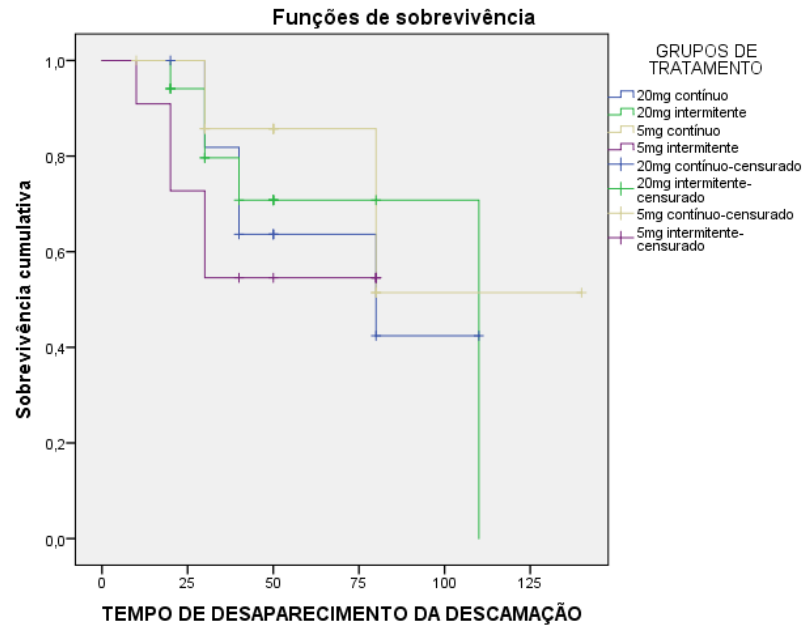


Gráfico 3: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento da infiltração em dias, segundo quatro grupos de tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina por via intramuscular, p-valor = 0,16

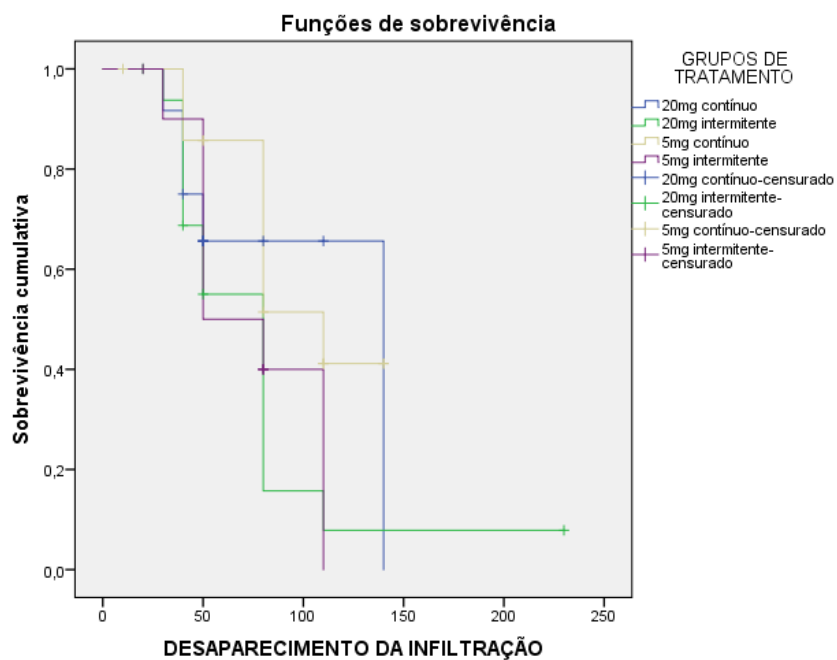
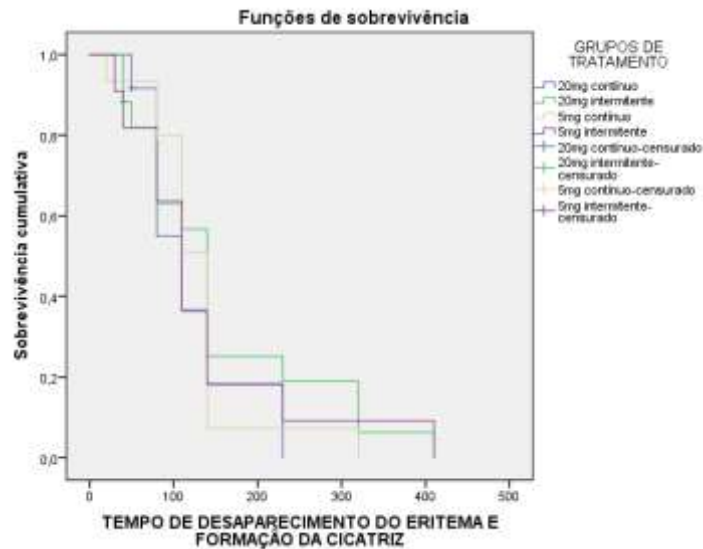


Gráfico 4: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento do eritema e presença da cicatriz, segundo quatro grupos de tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina por via intramuscular, p-valor = 0,77



5.2 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos de epitelização/desaparecimento de crostas (desfecho secundário, resposta terapêutica imediata) nos quatro grupos de tratamento

A IDR, o tempo de evolução de doença, a faixa etária, a área da lesão ou de sua parte ulcerada, assim como a presença ou não de comorbidades, não influenciaram significativamente o tempo de epitelização das lesões nos quatro grupos de pacientes (dados demonstrados no anexo C).

No entanto, observamos diferenças entre os grupos estratificados por localização e quantidade das lesões.

5.2.1 Localização das lesões (acima ou abaixo do joelho)

A localização da lesão índice abaixo do joelho influenciou negativamente o tempo de epitelização nos grupos de tratamento, conforme demonstrado na tabela 4.

A média do tempo de epitelação de todos os pacientes analisados foi de 37,636 dias, com desvio padrão de 3,343 dias.

Tabela 4: Tempo em dias para o tempo para epitelação/desaparecimento das crostas (resposta imediata) nos quatro grupos de pacientes de leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina, via intramuscular, estratificado por localização das úlceras acima ou abaixo dos joelhos.

Grupo de Tratamento	Localização da lesão (em relação ao joelho)	Média do tempo de epitelação (dias)	Desvio Padrão	p-valor
20mg contínuo	ABAIXO	48,000	13,928	0,131
	ACIMA	28,571	2,608	
	Geral	36,667	6,317	
20mg intermitente	ABAIXO	53,750	10,511	0,009
	ACIMA	22,222	3,239	
	Geral	37,059	6,403	
5mg contínuo	ABAIXO	50,000	17,321	0,403
	ACIMA	36,364	6,071	
	Geral	40,000	6,249	
5mg intermitente	ABAIXO	52,000	16,248	0,048
	ACIMA	23,333	5,578	
	Geral	36,364	8,767	

Em seguida, demonstramos nos gráficos 5 e 6 as curvas de sobrevivência do tempo de epitelação em relação à localização da lesão índice acima ou abaixo do joelho, para os grupos de tratamento com dose padrão intermitente e com dose alternativa intermitente.

Gráfico 5: Funções de sobrevivência relacionada à localização da lesão índice (acima ou abaixo do joelho) com o tempo em dias para a resposta imediata (epitelização/desaparecimento de crostas) no grupo de tratamento da LC com dose padrão intermitente de antimoniato de meglumina, p-valor = 0,009

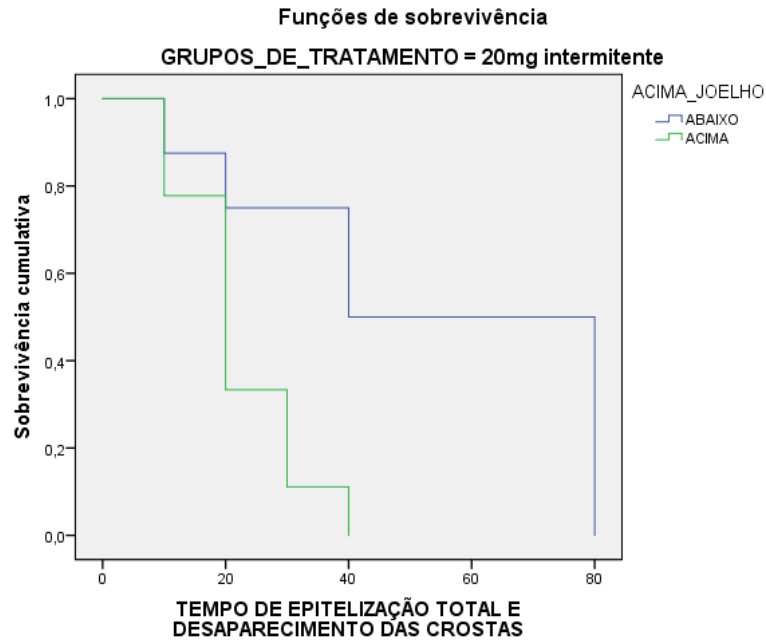
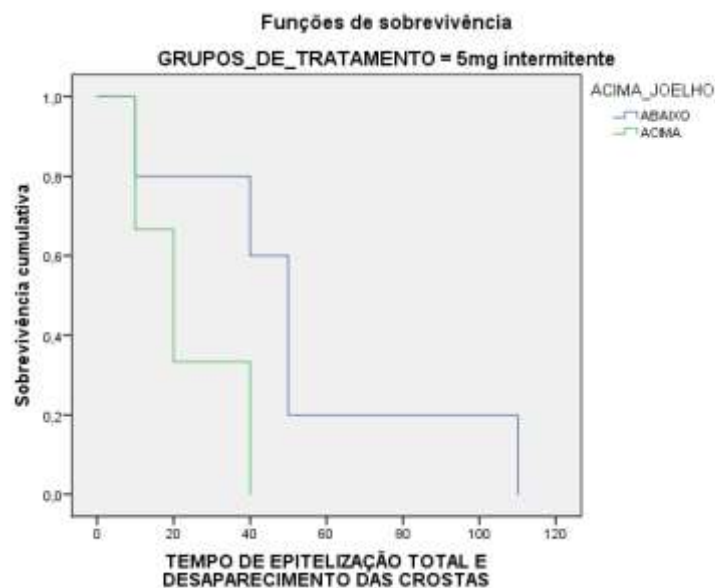


Gráfico 6: Funções de sobrevivência relacionando a localização da lesão índice (acima ou abaixo do joelho) com o tempo em dias para a resposta imediata (epitelização/desaparecimento de crostas) no grupo de tratamento de LC com dose alternativa intermitente de antimoniato de meglumina, p-valor= 0,048 AM



5.2.2 Quantidade de lesões (única; ou múltiplas)

Constatamos que o número de lesões do paciente (uma lesão; ou mais de uma lesão) afetou significativamente o tempo para epitelização/desaparecimento de crostas em todos os grupos de pacientes tratados (Tabela 5). O tempo para a epitelização foi maior nos pacientes com lesão única, exceto no grupo de dose alternativa contínua, conforme observamos nas figuras abaixo.

Tabela 5: Tempo para a epitelização/desaparecimento de crostas (resposta imediata), em dias, estratificando os quatro grupos de tratamento de leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina por via intramuscular, a partir da quantidade de lesões (única ou mais de uma)

Grupo de tratamento	Quantidade de lesões	Média^a	Desvio-Padrão	p-valor^b
20mg contínuo	UNICA	41,000	6,741	0,002
	MAIS DE UMA	15,000	5,000	
	Geral	36,667	6,317	
20mg intermitente	UNICA	43,077	7,628	0,030
	MAIS DE UMA	17,500	2,500	
	Geral	37,059	6,403	
5mg contínuo	UNICA	27,778	4,938	0,016
	MAIS DE UMA	58,333	10,138	
	Geral	40,000	6,249	
5mg intermitente	UNICA	47,143	11,488	0,030
	MAIS DE UMA	17,500	7,500	
	Geral	36,364	8,767	
Todos os grupos	Geral	37,636	3,343	

a: a estimação estará limitada ao maior tempo de sobrevivência se for censurada. Em negrito, p-valores significativos

b: Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis de quantidade de lesões.

Nos gráficos 7, 8, 9 e 10, demonstramos as curvas de sobrevivência para o tempo de epitelização/desaparecimento de crostas, medido em dias, segundo a quantidade de lesões cutâneas (única; ou mais de uma), respectivamente para cada grupo de tratamento de LC com AM por via IM.

Gráfico7: Funções de sobrevivência relacionando a epitelização/desaparecimento de crostas em dias com a quantidade de lesões (única; ou múltiplas) dos pacientes que realizaram tratamento com AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia de modo contínuo, p-valor = 0,002

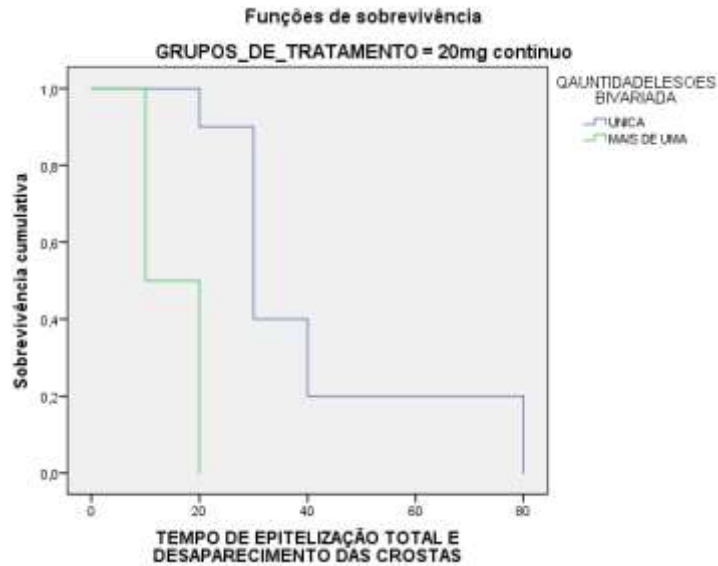


Gráfico 8: Funções de sobrevivência relacionando a epitelização/desaparecimento de crostas em dias com a quantidade de lesões (única; ou múltiplas) dos pacientes que realizaram tratamento com AM 20mg Sb⁵⁺/kg/dia de modo intermitente, p-valor = 0,030

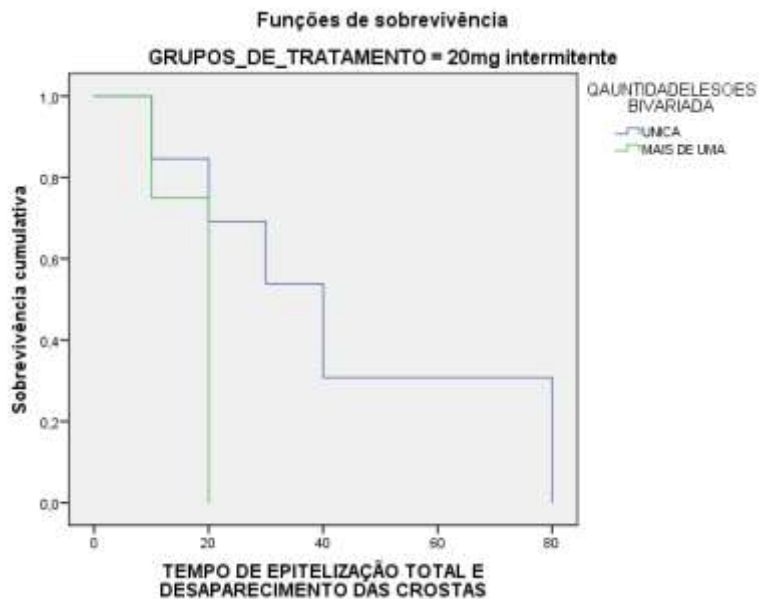


Gráfico 9: Funções de sobrevivência relacionando a epitelação/desaparecimento de crostas com quantidade de lesões (única; ou múltiplas) dos pacientes que realizaram tratamento com 5mg Sb⁺⁵/kg/dia de modo contínuo, p-valor = 0,016

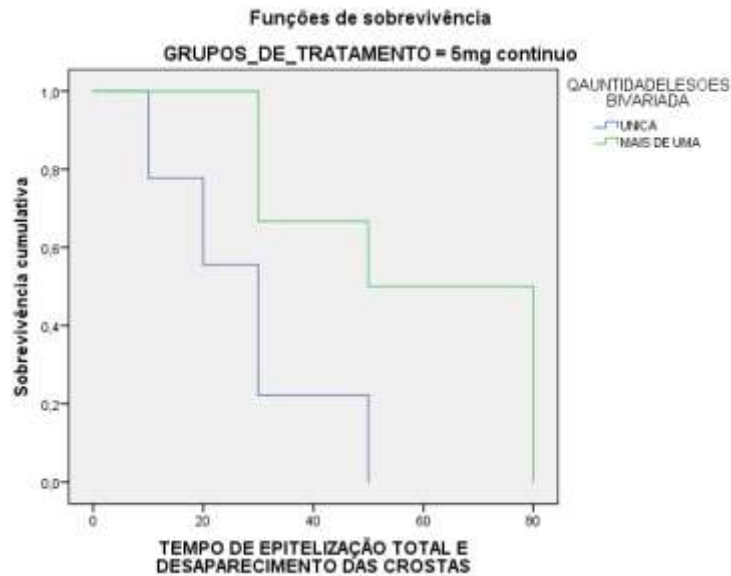
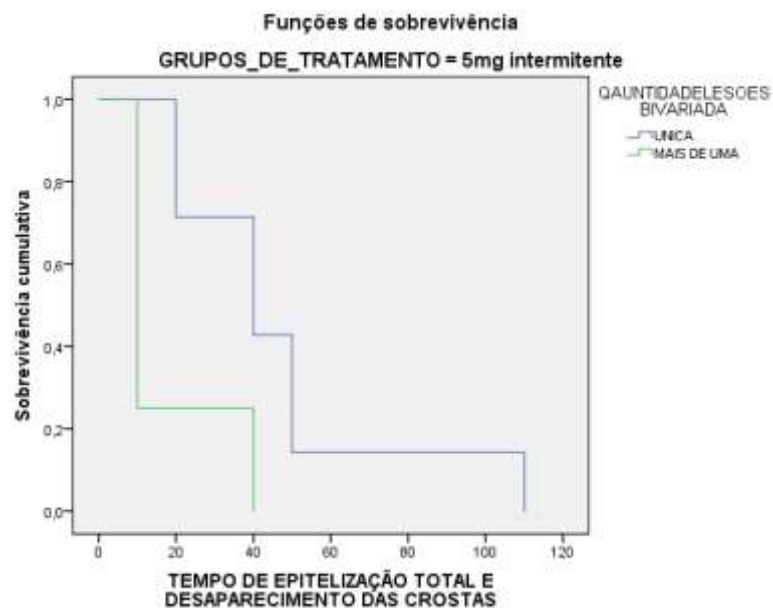


Gráfico 10: Funções de sobrevivência relacionando a epitelação/desaparecimento de crostas com a quantidade de lesões (única; ou múltiplas) dos pacientes que realizaram tratamento com 5mg Sb⁺⁵/kg/dia de modo intermitente, p-valor= 0,030



Conforme podemos observar nos gráficos 7, 8 e 9, os pacientes apresentaram epitelação até o dia 80 a partir do início de tratamento, nos diversos grupos. No

gráfico 10, entretanto, observamos que um único paciente apresentou epitelização na consulta do dia 110; este paciente fazia parte do grupo de dose alternativa intermitente.

5.2.3 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos para o desfecho epitelização/desaparecimento de crostas (resposta terapêutica imediata) avaliada de maneira binária

Quando estratificamos os pacientes em quatro grupos de tratamento (dose padrão contínua ou intermitente e dose alternativa contínua ou intermitente), de acordo com a quantidade de lesões e sua localização acima ou abaixo do joelho, observamos diferenças significativas no tempo para epitelização/desaparecimento de crostas das lesões ulceradas quando comparamos os grupos dois a dois.

Para os grupos de tratamento houve diferença significativa nos tempos de epitelização/desaparecimento de crostas de acordo com a localização da lesão índice, se acima ou abaixo do joelho ($p=0,018$).

Tabela 6: Análise binária entre os grupos de tratamento para o tempo de epitelização segundo a localização da lesão índice

Grupo de 20 mg contínuo acima do joelho epitelizou em menor tempo [média=28,571 dias, DP=2,608, mediana=30 dias, IC95% (25,463-34537)] que os abaixo citados.

Grupo de 20mg contínuo abaixo do joelho, $p = 0,039$ [(média=48 dias, DP=13,928, mediana=40 dias, IC95% (18,529-61,471)]

Grupo de 5mg intermitente abaixo do joelho, $p = 0,041$ [(média=52 dias, DP=52, mediana=30 dias, IC95% (24,025-35,975)]

Grupo de 20 mg contínuo abaixo do joelho epitelizou em menor tempo [(média=48 dias, DP=13,928, mediana=40 dias, IC95% (18,529-61,471)] que:

Grupo de 5 mg contínuo abaixo do joelho, $p = 0,028$ [(média=50 dias, DP=17,321, mediana=20 dias, IC95% (não se aplica)]

Grupo de 20 mg intermitente acima do joelho epitelizou em menor tempo [média=22,222 dias, DP=3,239, mediana=20 dias, IC95% (13,070-26,930)] que os abaixo citados

Grupo de 20mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,009$ [(média=53,750 dias, DP=10,511, mediana=40 dias, IC95% (12,281-67,719)]

Grupo de 5 mg contínuo acima do joelho, $p=0,023$ [(média=36,364 dias, DP=6,071, mediana=30 dias, IC95% (17,492-42,508)]

Grupo de 5mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,017$ [(média=52 dias, DP=52, mediana=30 dias, IC95% (24,025-35,975)]

Grupo de 5 mg contínuo abaixo do joelho epitelizou em menor tempo (média= 50 dias, DP=17,321, mediana=20 dias) que:

Grupo de 20 mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,005$ [média=53,750 dias, DP=10,511, mediana=40 dias, IC95% (12,281-67,719)]

Grupo de 5 mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,005$ [média=52 dias, DP=16,248, mediana=50 dias, IC95% (41,235-58,765)]

Grupo de 5 mg intermitente acima do joelho epitelizou em menor tempo [média=23,333 dias, DP=5,578, mediana=20 dias, IC95% (8,684-31,316)] que os abaixo citados

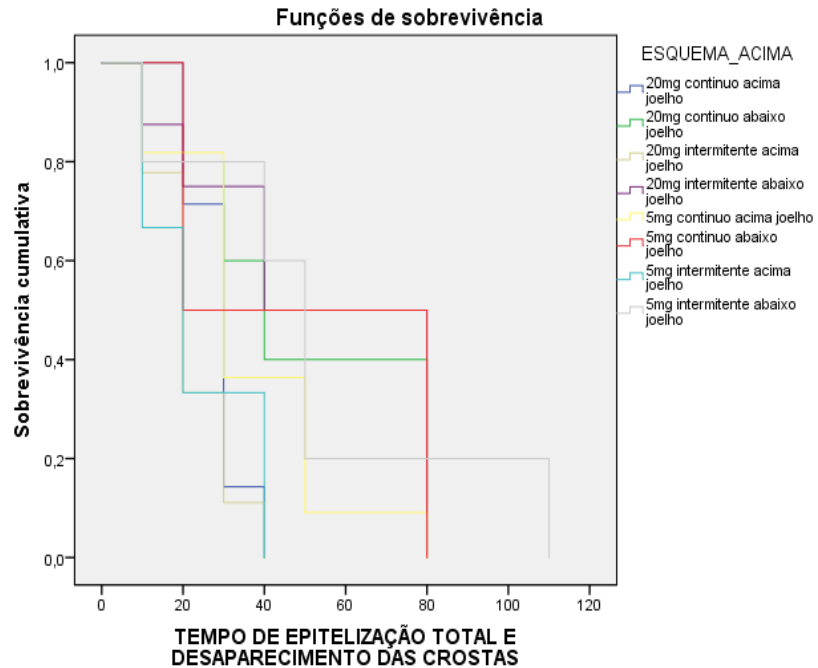
Grupo de 20 mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,038$ [média=53,750 dias, DP=10,511, mediana=40 dias, IC95% (12,281-67,719)]

Grupo de 5 mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,048$ [média 52 dias, DP=16,248, mediana=50 dias, IC95% (41,235-58,765)]

Grupo de 5 mg intermitente abaixo do joelho epitelizou em menor tempo [média=52 dias, DP=16,248, mediana=50 dias, IC95% (41,235-58,765)] que os abaixo citados

Grupo de 20 mg intermitente abaixo do joelho, $p=0,000$ [média=53,750 dias, DP=10,511, mediana=40 dias, IC95% (12,281-67,719)]

Gráfico 11: Funções de sobrevivência relacionando a epiteliação com a localização da lesão índice (acima ou abaixo do joelho) nos grupos de LC tratados com dose padrão ou alternativa (contínua ou intermitente) divididos acima ou abaixo do joelho, p-valor =0,018



Observamos que existia diferença significativa entre os grupos de tratamento quando os estratificamos de acordo com quantidade de lesões (única; ou mais de uma). Entretanto, não houve diferenças entre os pacientes em relação ao número de lesões e tempo de evolução ($p = 0,377$), nem entre número de lesões e área das mesmas ($p = 0,769$).

Quando avaliamos dividindo os pacientes nos grupos de tratamento com dose alternativa contínua, dose alternativa intermitente, dose padrão contínua e dose padrão intermitente com lesão única ou múltipla, observamos as diferenças demonstradas abaixo ($p=0,002$) e no gráfico 12.

Tabela 7: Análise binária entre os grupos de tratamento para o tempo de epitelação segundo a quantidade de lesões

Grupo de dose padrão contínua com mais de uma lesão [média=15 dias, DP=5, mediana=10 dias] epitelizou em menor tempo que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão contínua com lesão única, $p=0,002$ [média=41 dias, DP= 6,741, mediana=30 dias, IC95(23,927-36,073)].

Grupo de dose alternativa contínua com mais de uma lesão, $p = 0,004$ [média=58,333 dias, DP=10,138, mediana=50 dias, IC95%(19,994-80,006)].

Grupo de dose alternativa intermitente com lesão única, $p=0,028$ [média=47,143 dias, DP=11,488, mediana=40 dias, IC95%(14,338-65,662)]

Grupo de dose padrão intermitente com lesão única [média=43,077, DP=7,628, mediana=40 dias, IC95%(26,953-53,047)] epitelizou em menor tempo que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão contínua com lesão única, $p = 0,050$ [média=41 dias, DP= 6,741, mediana=30 dias, IC95(23,927-36,073)].

Grupo de dose padrão intermitente mais de uma lesão [média=17,5 dias, DP=2,5, mediana= 20 dias], epitelizou em menor tempo que:

Grupo de dose padrão contínua com lesão única, $p = 0,001$ [média=41 dias, DP=6,741, mediana=30 dias, IC95(23,927-36,073)].

Grupo de dose padrão intermitente com lesão única, $p = 0,030$ [média=43,077 dias, DP=7,628, mediana=40 dias, IC95%(26,953-53,047)]

Grupo de dose alternativa contínua com mais de uma lesão, $p=0,003$ [média=58,333 dias, DP=10,138, mediana=50 dias, IC95%(19,994-80,006)]

Grupo de dose alternativa intermitente com lesão única, $p=0,018$ [média=47,143 dias, DP=11,488, mediana=40 dias, IC95%(14,338-65,662)].

Grupo de dose alternativa intermitente com mais de uma lesão (média=17,50 dias, DP=11,488, mediana=10 dias) epitelizou em menor tempo que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão contínua com mais de uma lesão, $p=0,046$ [média=15 dias, DP= 5, mediana=10 dias]

Grupo de dose alternativa contínua com lesão única [média=27,778 dias, DP=4,938, mediana=30 dias, IC95%(21,852-38,148)] epitelizou em menor tempo que os abaixo citados:

Grupo de dose alternativa contínua com mais de uma lesão, $p=0,016$ [média=58,333 dias, DP=10,138, mediana=50 dias, IC95%(19,994-80,006)]

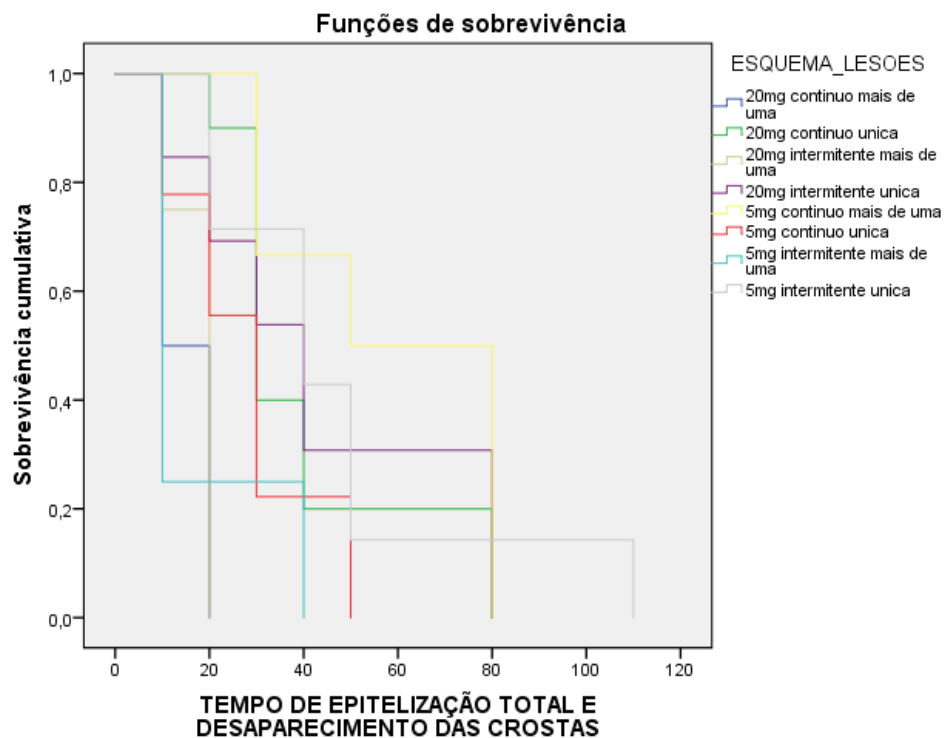
Grupo de dose alternativa intermitente com lesão única, $p=0,030$ [média=47 dias,143, DP=11,488, mediana=40 dias, IC95%(14,338-65,662)]

Grupo de dose alternativa intermitente com mais de uma lesão (média=17,50 dias, DP=7,5, mediana=10 dias), epitelizou em menor tempo que os abaixo citados

Grupo de dose alternativa intermitente com lesão única, $p=0,030$ [média=47,143 dias, DP=11,488, mediana=40 dias, IC95%(14,338-65,662)]

Grupo de dose alternativa contínua com mais de uma lesão, $p=0,016$ [média=58,333 dias, DP=10,138, mediana=50 dias, IC95%(19,994-80,006)]

Gráfico 12: Funções de sobrevivência relacionando a epitelização com a quantidade de lesões (lesão única, ou múltiplas) nos grupos de LC tratados com dose padrão ou alternativa (contínua ou intermitente) de antimoniato de meglumina, p -valor= 0,002



5.3 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos para o desfecho primário (cicatrização)

A localização e quantidade das lesões, a área da lesão ou a área de sua porção ulcerada, o tempo de evolução de doença, a presença ou não de comorbidades, e a faixa etária dos pacientes não influenciaram significativamente os tempos para cicatrização dos quatro grupos de tratamento (dados demonstrados no anexo C).

Quarenta e dois pacientes tiveram lesões cicatrizadas até a consulta do dia 140; quatro até a consulta do dia 230; três até a consulta do dia 320; e dois até a consulta do dia 410.

5.4 Estratificação dos grupos de acordo com as variáveis para avaliar as diferenças nos tempos de epitelização/desaparecimento de crostas (resposta terapêutica imediata) em dois grupos de tratamento, dose padrão e dose alternativa

Na tabela 5, observamos as características clínico epidemiológicas dos 55 pacientes, quando divididos em dois grupos de tratamento com AM por via IM: dose padrão (20 mg Sb5+/kg/dia) e dose alternativa (5 mg Sb5+/kg/dia).

Tabela 5: Características clínico epidemiológicas dos 55 pacientes em dois grupos de tratamento (dose padrão e dose alternativa)

VARIÁVEIS	Dose padrão n (%)	Dose alternativa n (%)	Geral n (%)	p – valor ^(a)
SEXO				
Feminino	7 (24,1)	5 (19,2)	12 (21,8)	0,457
Masculino	22 (75,9)	21 (80,9)	43 (78,2)	
IDADE ^(b)				
15-40 anos	16 (55,2)	11 (42,3)	27 (49,1)	0,341
41-80 anos	13 (44,8)	15 (57,7)	28 (50,9)	
PESO				
Até 80Kg	23 (79,3)	18 (69,2)	41 (74,5)	0,392
Acima de 80Kg	6 (20,7)	8 (30,8)	14 (25,5)	
RAÇA				
Branca	13 (44,8)	14 (53,8)	27 (49,1)	0,504
Negra ou parda	16 (55,2)	12 (46,2)	28 (50,9)	
RENDA FAMILIAR				
< 1 salários mínimos	1 (3,4)	5 (19,2)	6 (10,9)	0,61
≥ 1 salários mínimos	28 (96,6)	21 (80,8)	49 (89,1)	
IDRM				
0-9 mm ou indefinido	12 (41,4)	10 (38,5)	22 (40,0)	0,825
≥ 10 mm	17 (58,6)	16 (61,5)	33 (60,0)	
TEMPO DE EVOLUÇÃO ^(b)				
Até 3 meses	18 (62,1)	5 (19,2)	23 (41,8)	0,001
Maior que 3 meses	11 (37,9)	21 (80,8)	32 (58,2)	
QUANTIDADE DE LESÕES				
Uma lesão	23 (79,3)	16 (61,5)	39 (70,9)	0,147
Mais de uma lesão	6 (20,7)	10 (38,5)	16 (29,1)	
COMORBIDADES				
Nenhuma	13 (44,8)	13 (50,0)	26 (47,3)	0,701
1-5	16 (55,2)	13 (50,0)	29 (52,7)	
ACOMETIMENTO LINFÁTICO				
Sim	7 (24,1)	6 (23,1)	13 (23,6)	0,926
Não	22 (75,9)	20 (76,9)	42 (76,4)	
LOCALIZAÇÃO				
Abaixo do joelho	13 (44,8)	9 (34,6)	22 (40,0)	0,440
Acima do joelho	16 (55,2)	17 (65,4)	33 (60,0)	
ÁREA DA LESÃO ^(b)				
Até 118 mm ²	17 (58,6)	13 (50,0)	30 (54,5)	0,522
Acima de 118 mm ²	12 (41,4)	13 (50,0)	25 (45,5)	
ÁREA DA PORÇÃO ULCERADA ^(b)				
Até 71 mm ²	17 (58,6)	10 (38,5)	27 (49,1)	0,135
Acima de 71 mm ²	12 (41,4)	16 (61,5)	28 (50,9)	

^(a) Negrito = p-valor significativo

^(b) Valores categóricos: até a mediana; e acima da mediana

Observamos que ambos os grupos de tratamento se comportaram de maneira homogênea em relação às características clínico epidemiológicas, à exceção do tempo de evolução antes do início do tratamento, em que o grupo de pacientes tratados com dose alternativa de AM por via IM teve significativamente mais pacientes com tempos de evolução acima de 3 meses.

Abaixo, descrevemos as medidas de tendência central e dispersão para o tempo de desaparecimento de crostas/epitelização; tempo de desaparecimento de descamação; tempo de desaparecimento de infiltração; e tempo de desaparecimento de eritema/cicatrização considerando apenas dois grupos de tratamento, dose padrão e dose alternativa.

Tabela 7: Análise binária entre os grupos de tratamento padrão e alternativa para o tempo de epitelização segundo a localização da lesão índice

Tempo de desaparecimento de crosta/epitelização em dias (p = 0,76) (n/N)*:

Dose padrão (29/29): média 36,90 (\pm 24,22), mediana 30 (IIQ: 20;40)

Dose alternativa (26/26): média 36,19 (\pm 19,94), mediana 40 (IIQ: 20;50)

Tempo de desaparecimento de descamação em dias (p = 0,87) (n/N):

Dose padrão (10/29): média 46,21 (\pm 24,56), mediana 40 (IIQ: 30;50)

Dose alternativa (9/26): média 52,31 (\pm 30,11), mediana 50, IIQ (30;80)

Tempo de desaparecimento de infiltração em dias (p = 0,2) (n/N):

Dose padrão (18/29): média 64,48 (\pm 42,05), mediana 50 (IIQ: 40,80)

Dose alternativa (14/26): média 72,31 (\pm 33,98), mediana 80 (IIQ: 50;87,50)

Tempo de desaparecimento de eritema/cicatrização em dias (p = 0,84) (n/N):

Dose padrão (27/29): média 133,79 (\pm 93,18), mediana 110 (IIQ: 80;140)

Dose alternativa (25/26): média 128,46 (\pm 82,64), mediana 110 (IIQ 80;140)

OBS: p-valor segundo Log Rank(Mantel-Cox)

*n: número de pacientes, não censurados, do grupo em que observamos o evento; N: número de pacientes do grupo

Nos gráficos 13,14,15 e 16 podemos observar as curvas de sobrevivências para o tempo de desaparecimento de crostas/epitelização, e desaparecimento de

descamação, infiltração e eritema, conforme a sequência das etapas esperadas nos dois grupos de tratamento com AM por via IM.

Gráfico 13: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento das crostas/epitelização das lesões em dias em grupos de pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina em dose padrão ou em dose alternativa, p-valor= 0,76

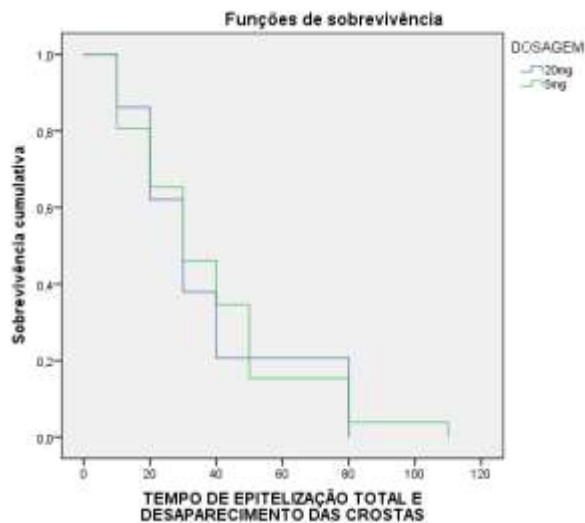


Gráfico 14: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento da descamação em dias em pacientes com leishmaniose cutânea tratados com dose padrão ou alternativa de antimoniato de meglumina, p-valor=0,87

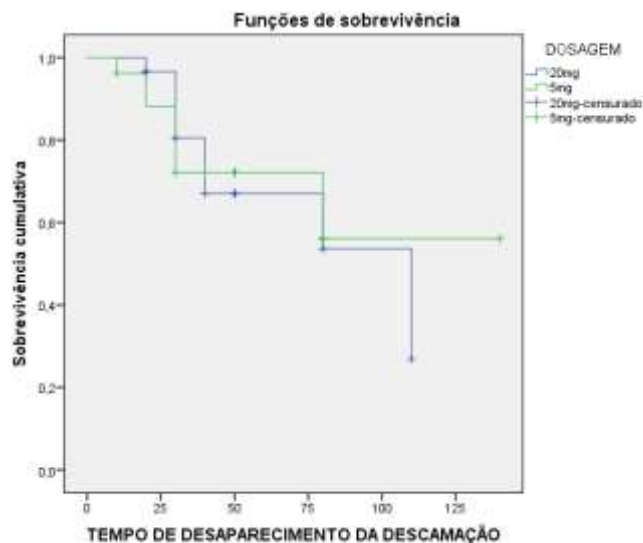


Gráfico 15: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento da infiltração em dias em pacientes com leishmaniose cutânea tratados com dose padrão ou alternativa de antimoniato de meglumina, p-valor= 0,2

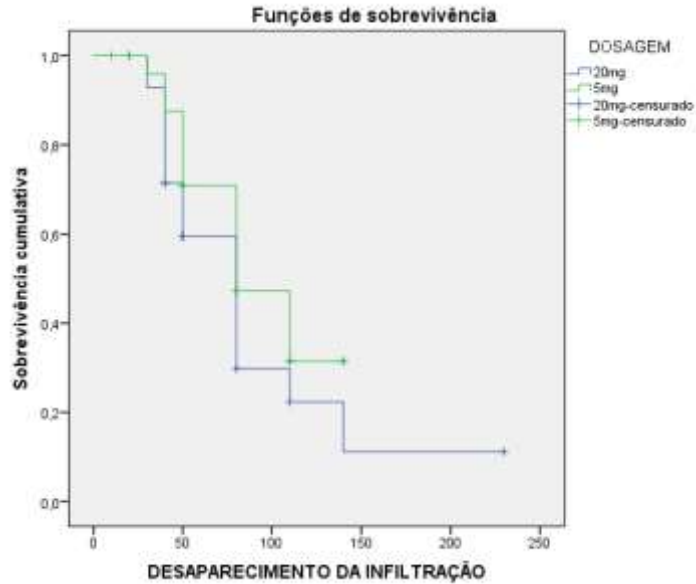
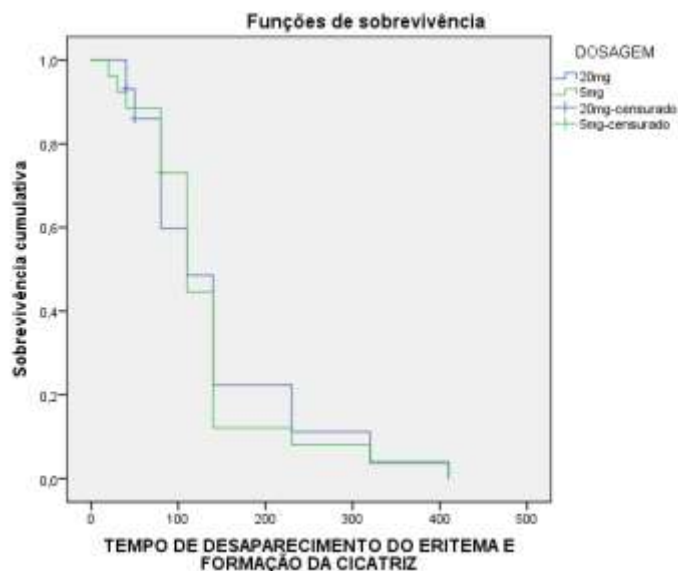


Gráfico 16: Funções de sobrevivência para o tempo de desaparecimento do eritema e presença da cicatriz em pacientes com leishmaniose cutânea tratados com dose padrão ou alternativa de antimoniato de meglumina, p-valor=0,84



Quando dividimos os pacientes em dois grupos de tratamento (dose padrão e dose alternativa), sem considerarmos se a medicação foi realizada de maneira contínua ou intermitente, também observamos que a localização da lesão índice

(acima ou abaixo do joelho) influenciou no tempo de epitelização das úlceras ($p=0,004$) (gráfico 17).

Na tabela 8 demonstramos a análise binária para o tempo de epitelização nos pacientes tratados com AM dose alternativa ou padrão, de acordo com a localização da lesão índice.

Tabela 8: Análise binária entre os grupos de tratamento padrão e alternativa para o tempo de epitelização segundo a localização da lesão índice.

Pacientes do grupo de dose padrão com lesão índice acima do joelho epitelizaram em menor tempo [média= 25 dias, DP=2,236, mediana=20 dias, IC95%(13,467-26,533)] que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão abaixo do joelho, $p=0,002$ [média=51,538 dias, DP=8,074; mediana=40 dias; IC95% (20,428-59,572)]

Grupo de dose alternativa abaixo do joelho, $p=0,007$ [média=51,111 dias; DP= 11,111; mediana=50 dias; IC95% (36,141-63,859)]

Pacientes do grupo de dose alternativa com lesão índice acima do joelho epitelizaram em menor tempo [média= 31,765 dias; DP=4,556, mediana=30 dias, IC95% (22,276-37,724)] que os abaixo citados.

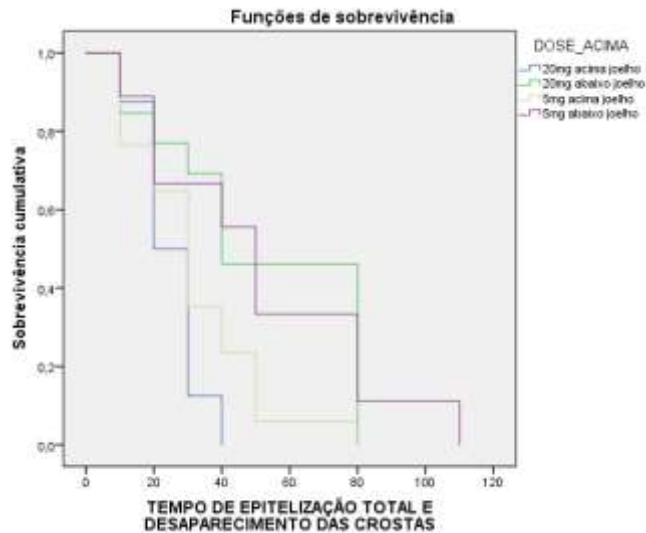
Grupo de dose padrão abaixo do joelho, $p=0,028$ [média=51,538 dias, DP=8,074; mediana=40 dias; IC95% (20,428-59,572)]

Grupo de dose alternativa abaixo do joelho, $p=0,077$ [média=51,111 dias; DP=11,111; mediana=50 dias; IC95% (36,141-63,859)]

Pacientes do grupo de dose alternativa com lesão índice abaixo do joelho [média=51,11 dias, DP=11,111, mediana=50 dias, IC95% (36,141-63,859)] epitelizaram em menor tempo que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão abaixo do joelho, $p=0,001$ [média=51,54 dias, DP=8,074; mediana=40 dias; IC95% (20,428-59,572)]

Gráfico 17: Funções de sobrevivência relacionando a epitelação com a localização da lesão índice (acima ou abaixo do joelho) nos grupos de LC tratados com dose padrão ou alternativa de antimoniato de meglumina, p-valor=0,004



Quando avaliamos os pacientes em dois grupos de tratamento comparando os tempos de desaparecimento de crostas/epitelização, observamos diferenças com relação ao número de lesões cutâneas ($p=0,007$) (Gráfico 18)

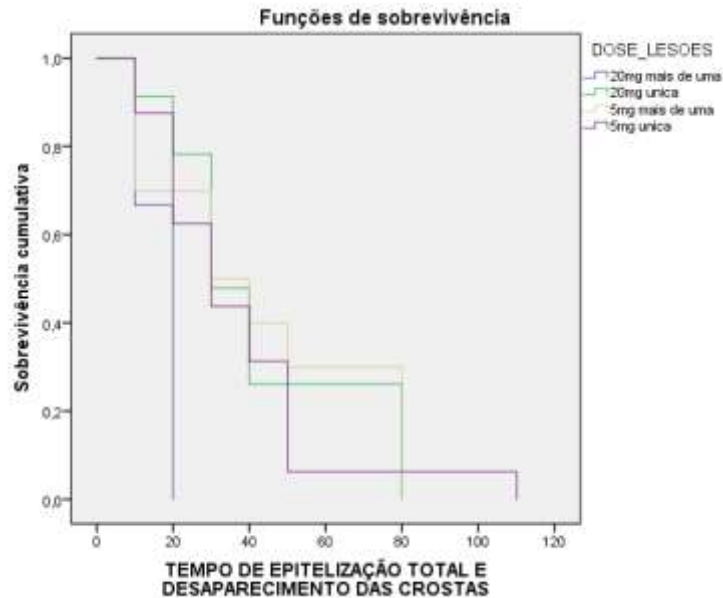
Grupo de dose padrão com mais de uma lesão (média=16,667 dias, DP=2,108, mediana=20 dias) epitelizou em menor tempo que os abaixo citados.

Grupo de dose padrão com lesão única, $p = 0,000$ [média=42,174 dias, DP=5,106, mediana= 30 dias, IC95%(22,174-37,826)]

Grupo de dose alternativa com mais de uma lesão, $p = 0,030$ [média= 42 dias, DP=9,286, mediana=30 dias, IC95%(0-60,990)]

Grupo de dose alternativa com lesão única, $p = 0,010$ [média=36,250 dias, DP=6,047, mediana=30 dias, IC95% (17,036-42,964)]

Gráfico 18 – Funções de sobrevivência relacionando o tempo para desaparecimento de crostas/epitelização com a quantidade de lesões (lesão única; ou múltiplas) nos grupos de tratamento de leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina em dose padrão ou alternativa, p-valor= 0,007



5.5 Características das cicatrizes

Os 55 pacientes do estudo foram avaliados no D770 para a presença de cicatriz da lesão índice e suas características.

Cicatriz atrófica

Observamos 37 (67,3%) cicatrizes do tipo atrófica, sendo 12 hipertróficas e 25 hipotróficas, distribuídas entre todos os grupos de tratamento.

- 10 (27%) pacientes do grupo de dose padrão contínua
- 12 (32,4%) do grupo padrão intermitente
- 7 (18,9%) pacientes do grupo de dose alternativa contínua
- 8 (21,6%) do grupo alternativa intermitente.

Cicatriz hipertrófica

Quatro pacientes (7,3%) de toda a população analisada apresentaram cicatriz do tipo hipertrófica, sendo uma delas do tipo hipotrófica e as demais sem descrição da coloração, distribuídos nos seguintes grupos de tratamento:

- 3 (17,65%) pacientes do grupo de dose padrão intermitente
- 1 (6,67%) paciente do grupo de dose alternativa contínua.

Cicatrizes que mudaram o padrão durante a avaliação

Alguns pacientes avaliados apresentaram diferenças da cicatriz descrita anteriormente no seu prontuário no D50 de tratamento (cicatriz recente), na consulta do D770, conforme citamos abaixo.

- 4 pacientes que apresentavam cicatrizes hipocrômica (atróficas), passaram a apresentar hiperpigmentação.
- 3 pacientes que apresentavam lesões atróficas passaram a apresentar hipertrofia nas lesões.
- 3 pacientes com lesões hiperpigmentadas (atróficas) passaram a apresentar hipopigmentação.

5.6 Pacientes que apresentaram insucesso terapêutico

Quatro pacientes não apresentaram sucesso após o primeiro esquema de tratamento, todos do grupo de dose alternativa (3 do grupo contínua e 1 do grupo intermitente).

A suspeita de insucesso após a consulta foi confirmada em nova avaliação após 15 dias e biópsia da lesão suspeita. Os pacientes apresentaram os seguintes achados descritos a seguir.

- Um paciente apresentou nova lesão no D20 de tratamento (grupo dose alternativa intermitente)
- Um paciente que havia cicatrizado no D110, apresentou eritema intenso no D140 e reativação da lesão no D230.
- Um paciente que havia cicatrizado no D140 apresentou reativação da lesão no D230
- Um paciente com lesão epitelizada no D40 apresentou lesão satélite no D80

Na tabela 9, descrevemos as características clínico epidemiológicas dos pacientes que tiveram insucesso terapêutico, dentre os 55 pacientes analisados neste estudo.

Tabela 9: Características clínico epidemiológicas dos 4 pacientes que tiveram insucesso após o tratamento com o primeiro ciclo de antimoniato de meglumina intramuscular

VARIÁVEIS	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
SEXO	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino
IDADE (anos)	47	51	44	62
PESO (kg*)	92	80	60	59
RAÇA	Branca	Branca	Branca	Negra
RENDA FAMILIAR	≥ 1 salário mínimo	≥ 1 salário mínimo	≥ 1 salário mínimo	< 1 salário mínimo
IDRM**	25	12	Não informado	7
TEMPO DE EVOLUÇÃO (meses)	2	10	38	62
QUANTIDADE DE LESÕES	2	1	3	1
COMORBIDADES	1-5	Nenhuma	nenhuma	1-5
ACOMETIMENTO LINFÁTICO	linfangite + gomas centrípetas	não	linfangite + gomas centrípetas	não
LOCALIZAÇÃO	Acima do joelho	Acima do joelho	Acima do joelho	Acima do joelho
ÁREA DA LESÃO (mm ²)	149	126	93	140
ÁREA DA PORÇÃO ULCERADA ^(b)	102	79	53	13
Esquema terapêutico	Dose alternativa intermitente	Dose alternativa contínua	Dose alternativa contínua	Dose alternativa contínua
Tempo de desaparecimento de crostas/epitelização em dias	10	10	50	50
Tipo de lesão clínica observado quando do insucesso	Nova lesão cutânea	Reativou a mesma lesão	Lesão satélite	Reativou a mesma lesão
Conduta no insucesso terapêutico	AM*** por via IM****	Anfotericina B	AM por via IL e depois anfotericina B	AM por via IL*****

*Kg= quilograma

** IDRM = Intradermorreação de Montenegro

***AM = antimoniato de meglumina

****IM = intramuscular

****IL= intralesional

6 DISCUSSÃO

A realização do presente estudo visou a descrição dos fenômenos clínicos que acompanham o processo de cicatrização de 55 pacientes com LC submetidos a diferentes esquemas terapêuticos com AM IM com doses variadas, de modo contínuo ou intermitente, de acordo com a experiência bem-sucedida de décadas dos profissionais do INI (OLIVEIRA-NETO et al, 1996; OLIVEIRA-NETO et al, 1997a; OLIVEIRA-NETO et al, 1997c; SCHUBACH et al, 2005; VASCONCELLOS et al, 2010). Ao estudar a evolução das lesões cutâneas destes pacientes, observamos que os tempos necessários para atingir as várias etapas do processo de cicatrização foram semelhantes. As características que influenciaram o processo de cicatrização foram a localização da lesão índice abaixo do joelho e a quantidade das lesões.

As características demográficas e clínicas de base estavam bem equilibradas. Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento em relação a idade, sexo, raça, renda familiar mensal, presença de comorbidades, localização das lesões, número de lesões, área da lesão índice e de sua porção ulcerada. A única exceção foi o tempo de evolução de doença até 3 meses de doença e acima de 3 meses em 2 grupos de tratamento (dose padrão x dose alternativa). Tempos de evolução curtos foram significativamente associados a insucesso terapêutico em estudos conduzidos por diversos autores com pacientes de leishmaniose tegumentar americana na Região Norte (TEIXEIRA et al, 2008), na Região Nordeste (MACHADO et al, 2002; UNGER et al, 2009) e na Região Sudeste do Brasil (ANTONIO et al, 2014). Portanto, o período de duração da doença superior a 3 meses observado no grupo de dose alternativa contínua não deve ter interferido negativamente na avaliação da evolução clínica quando comparada aos demais grupos. Por outro lado, também não parece ter tido influência positiva já que não houve diferença no tempo de epitelização e de cicatrização entre os grupos.

Em nossa casuística, observamos que houve predominância de pacientes do sexo masculino e com baixa escolaridade, de acordo com os dados encontrados para a LC no território nacional, uma vez que homens e populações carentes economicamente estão mais expostas à picada do inseto vetor (PAHO/WHO, 2017; BRASIL, 2017).

Os pacientes estudados foram infectados no estado do Rio de Janeiro, onde a *L. (V.) braziliensis* é responsável pela quase totalidade dos casos (BAPTISTA et al., 2009). Em nosso estudo, 100% das amostras viáveis analisadas (50 dentre os 55 pacientes do estudo) demonstraram a *L. (V.) braziliensis* como agente causador da doença. Embora a resolução espontânea possa ocorrer na LC, esta possibilidade parece ser pequena em áreas onde a *L. (V.) braziliensis* predomina, conforme demonstrado anteriormente no Rio de Janeiro, no LaPClin Vigileish, por Oliveira-Ribeiro e colaboradores (2017), com apenas 2,9% dos casos apresentando este tipo de desfecho (resolução das lesões sem tratamento). Anteriormente, COTA e colaboradores (2016), utilizando metodologia diferente (revisão sistemática com metanálise), já tinham descrito uma proporção muito baixa (6%) de resolução espontânea (ausência de tratamento ou uso de placebo) em ensaios clínicos com esta espécie.

A maior parte dos pacientes apresentou lesão única e em áreas expostas, o que também é corroborado pelos achados de literatura (PESSÔA; BARRETO, 1948; FURTADO, 1980; GONTIJO; DE CARVALHO, 2003). O maior número de lesões, além de outros fatores como o peso maior do paciente, tratamento precoce (menor que 2 meses), esquema terapêutico incompleto e menor medida da IDRm, estão associados a falha terapêutica (PASSOS et al, 2000; MACHADO et al, 2002; MENDONÇA et al, 2004; RODRIGUES et al, 2006; UNGER et al, 2009; ANTONIO et al, 2014).

A epitelização/desaparecimento de crostas em torno de 37 dias para todos os grupos é compatível com o anteriormente descrito por Schubach e colaboradores (2005) nos pacientes tratados com AM na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, que ocorre de 1 a 2 meses após início do tratamento. Foi sugerido que o paciente portador de LC por *L. (V.) braziliensis* que não apresente 50% de epitelização da úlcera até o 63º dia de seguimento desde o início do tratamento a partir do início do tratamento deve ser considerado como falha terapêutica, e conseqüentemente submetido a novo tratamento (OLLIARO et al, 2013). Em nosso estudo, observamos que todos os 4 pacientes que tiveram insucesso e necessitaram de tratamentos adicionais apresentaram epitelização completa até o 50º dia após início do tratamento. Entretanto, posteriormente apresentaram ressurgimento de crosta, lesão satélite ou lesão nova, que, quando biopsiadas, demonstraram atividade de doença. Isto sugere que a avaliação precoce, isoladamente, não é um bom parâmetro para estimar insucesso ou cura. Adicionalmente, um dos pacientes por nós avaliado demorou 110

dias para alcançar a epitelização/desaparecimento de crostas, e, a despeito deste longo tempo de evolução, apresentou cura clínica na avaliação final. Em conjunto, nossos achados tendem a corroborar as recomendações de Olliaro e colaboradores (2013; 2018), assim como do Ministério da Saúde, que respectivamente estabelecem um tempo limite entre 90 e 110 dias a partir do início do tratamento para a epitelização, ao fim dos quais o paciente será considerado como insucesso terapêutico; entretanto, ênfase deve ser dada principalmente ao processo de cura, mais do que a períodos de tempo estanques. Deste modo, se um paciente está evoluindo bem, não há necessidade de se instituir um segundo tratamento, bastando mantê-lo sob acompanhamento.

Idealmente, os estudos deveriam ser feitos em pacientes sob internação hospitalar, tanto para garantir que os pacientes realmente foram submetidos às doses preconizadas, quanto para o acompanhamento da evolução diária de suas lesões. Na prática, isto é inviável. O desenho do nosso estudo, com avaliação dos pacientes a cada 10 dias a partir do início do tratamento até o dia 50, favoreceu uma observação adequada do fenômeno de epitelização. A partir do dia 50, o espaçamento das consultas segundo o desenho do estudo (dias 80-110-140-230-320-410-590-770 a partir do início do tratamento) pode ter dificultado a observação da data precisa de ocorrência das etapas seguintes, já que a constatação do desaparecimento de descamação, infiltração e eritema ocorria na data da consulta, e não na data real em que o fenômeno acontecera. De qualquer modo, como todos os grupos estiveram sujeitos ao mesmo calendário de consultas, isto afetou igualmente todas as observações.

Uma limitação adicional para a comparação com os ensaios correntes ou futuros, delineados após as sugestões dos especialistas para padronização de estudos (OLLIARO et al, 2013; OLLIARO et al, 2018), e devida ao nosso desenho do estudo e às datas programadas de consultas, foi em relação à avaliação de 180 dias, que não foi cogitada à época (o estudo foi delineado antes de 2007, e o primeiro paciente foi incluído em outubro de 2008). Recentemente, Olliaro e colaboradores (2018) enfatizaram a importância da avaliação com 180 dias a partir do início do tratamento, na tentativa de uniformizar os ensaios clínicos e permitir comparações entre eles, mas esta análise nos foi impossibilitada porque os pacientes retornaram às consultas nos dias 140 ou 230 dias. O Ministério da Saúde (BRASIL, 2017) recomenda o acompanhamento dos pacientes até 180 dias após o tratamento sem

nova intervenção terapêutica, desde que estejam com suas lesões epitelizadas no dia 90 depois do primeiro esquema terapêutico, se ainda mantiverem crostas, descamação ou eritema, caso a progressão para a cura seja evidente. Em nosso calendário de consultas programadas, esta avaliação estaria próxima do dia 140 para os pacientes que fizeram dose padrão contínua, e próxima do dia 230 para aqueles pacientes que fizeram dose alternativa intermitente, mas para os demais grupos a consulta do dia 180 ficaria em uma posição intermediária entre 140 e 230 dias a partir do início do tratamento. Este foi o principal motivo para definição do desfecho primário (desaparecimento do eritema/cicatrização) no dia 410 a partir do início do tratamento, o que equivaleria aproximadamente a um ano pós tratamento.

Não encontramos diferenças significativas entre os quatro grupos de tratamento para o tempo necessário para o desfecho secundário (desaparecimento de crostas/epitelização – $p = 0,98$), os tempos de desaparecimento de descamação ($p = 0,72$) e de infiltração ($p = 0,16$), e o tempo para alcançar o desfecho primário (desaparecimento de eritema/cicatrização – $p = 0,77$). Achados semelhantes se aplicam quando a divisão foi feita em dois grupos. Isto demonstra não haver diferença evolutiva entre as diversas modalidades de tratamento; uma vez desencadeado o processo de cura, este parece seguir o seu curso. Na LC cutânea por *L. major* em militares americanos, dois tipos diferentes de tratamento, antimonial sistêmico ou calor local, resultaram em perfis semelhantes de resposta imune celular durante e após o tratamento, demonstrando que a cura da LC é um processo dinâmico, porém consistente (LAKHAL-NAOUAR et al, 2015).

Encontramos uma média de tempo de cicatrização de 131,27 dias, quando considerado o conjunto dos 55 pacientes do estudo. Outros autores, como Oliveira-Neto e colaboradores (1996), observaram que 100% dos pacientes ($n=17$) apresentaram cura, com cicatrização da lesão, dois meses após o término da terapia com doses de antimônio que variaram de 3,8 a 22,3 mg $Sb^{5+}/kg/dia$; e Schubach e colaboradores (2005) encontraram um tempo médio de cura de 50 dias após tratamento de 151 pacientes com doses de antimônio que variaram entre 3,9 a 28,7 mg $Sb^{5+}/kg/dia$, em regimes contínuos ou intermitentes. Entretanto, nestes dois últimos estudos, o tempo descrito para cicatrização foi contado após o término do tratamento, e em nosso estudo avaliamos os pacientes a partir do primeiro dia de tratamento. Como o tratamento durou entre 20 e 50 dias, na dependência do grupo de tratamento considerado, esta discrepância com os achados de outros autores pode

ser, de fato, menor do que a princípio poderíamos supor. Para o grupo de dose padrão contínua, descontados os 20 dias de tratamento, o tempo de cicatrização foi de 95 dias após o tratamento, em média; para o grupo de dose padrão intermitente, foi de 117 dias; para o grupo de dose alternativa contínua, foi de 94 dias; e para o grupo de dose alternativa intermitente, foi de 84 dias, em média. Devemos, ainda, considerar que o estudo de Schubach e colaboradores (2005) era retrospectivo, baseado na revisão de prontuários; nosso estudo obedeceu aos parâmetros de um ensaio clínico, contemplando exclusivamente os aspectos de evolução clínica. Olliaro e colaboradores (2018) recomendam que a observação dos pacientes nos ensaios clínicos seja feita a partir do primeiro dia de tratamento, como uma das sugestões para uniformização dos critérios de avaliação dos pacientes que permitam a comparação de resultados de diferentes estudos.

A grande maioria de nossos pacientes (cerca de 2/3) desenvolveu cicatriz atrófica, abrangendo todos os grupos de tratamento. Apenas 7,3% teve cicatriz hipertrófica. Estes dados são corroborados por Antonio, em sua tese de doutoramento (2017), que encontrou cicatriz atrófica em mais de 90% dos pacientes de LC, sendo a cicatriz hipertrófica uma exceção.

A maioria dos participantes de nosso estudo apresentou tempo de evolução longo (maior que seis meses) antes do início do tratamento. No entanto, não observamos diferenças significativas nos tempos para epitelização e cicatrização quando estratificamos os grupos de pacientes por tempo de evolução, utilizando um ponto de corte de 3 meses, que correspondeu à mediana. Estes achados são diferentes dos de Antonio et al. (2014), que encontraram uma influência significativa do tempo de evolução menor que 2 meses na ocorrência de insucesso terapêutico com AM, em pacientes tratados com dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia de modo contínuo por 30 dias. Também são distintos do que observaram nas úlceras de membros inferiores de origem venosa, em que úlceras com maior tempo de evolução demoram mais para cicatrizar (SCOTTON et al, 2014).

Não observamos diferenças significativas nos tempos para epitelização e cicatrização quando estratificamos os grupos de pacientes de acordo com a resposta à IDR. Estes achados divergem dos de Antonio et al. (2014), que encontraram a cada 10 mm a mais na leitura do IDR uma redução de 26% na chance de insucesso terapêutico, utilizando o método de regressão com a variável contínua.

Não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento quando os estratificamos por área de lesão ou área da porção ulcerada, tanto para o tempo de epitelização quanto para o tempo de cicatrização. Em contrapartida, Oliveira et al. (2011), encontraram uma correlação positiva entre o tamanho da lesão e o tempo para cicatrização.

Em relação ao número de lesões, observamos uma influência significativa em todos os grupos, com um tempo de epitelização maior nos casos com lesão única, exceto no grupo de dose alternativa contínua, em que ocorreu o contrário (maior tempo para epitelização nos pacientes com lesões múltiplas). Também houve influência significativa quando estratificamos o número de lesões em dois grupos de tratamento. Vários autores relacionaram um maior número de lesões com dificuldade de cura da leishmaniose cutânea (RODRIGUES et al, 2006; SANTOS et al, 2008). Nos pacientes tratados com dose padrão, aqueles com mais de uma lesão demoraram significativamente menos tempo para epitelização quando comparados com os tratados com dose padrão com lesão única, ou aqueles tratados com dose alternativa. Estes achados divergem parcialmente dos de Antonio e colaboradores (2017), que não encontraram diferenças entre o número de lesões e o tempo para a ocorrência de epitelização ou cicatrização. Quanto ao tempo de cicatrização, não encontramos influência no número de lesões entre os grupos de tratamento, tanto para a análise em quatro grupos, quanto para dois grupos. Nossos achados quanto ao tempo de epitelização menor no grupo com mais de uma lesão tratado com dose padrão contínua são aparentemente contraditórios. Nossa casuística, entretanto, foi inicialmente calculada tendo em vista a eficácia e segurança do AM nos diferentes esquemas de tratamento. É possível que nossa amostragem seja pequena para chegarmos a conclusões definitivas para todas as etapas do processo de cicatrização.

Quando estratificamos o tempo de epitelização/desaparecimento de crostas para todos os grupos de tratamento de acordo com a localização das lesões, observamos que os pacientes que apresentaram lesão índice abaixo do joelho demoraram mais tempo para epitelização/desaparecimento de crostas, embora apenas nos grupos de tratamento intermitente esta diferença de localização tenha alcançado significância estatística. É possível que, se tivéssemos tido um número maior de pacientes incluídos, todos os grupos de tratamento tivessem demonstrado diferença significativa entre localização acima do joelho e abaixo do joelho, com maior tempo para epitelização na última situação. Oliveira-Neto e colaboradores (1996) e

Schubach e colaboradores (2005) relataram que os pacientes com lesões abaixo dos joelhos (em pernas e pés) demoraram mais para cicatrizar do que aqueles com lesões acima dos joelhos. Ampuero Vela (2009), em ensaio clínico comparando doses de 5 e 15 mg de Sb^{5+} /kg/dia, verificou que a localização das lesões em cabeça e pescoço foi considerada um marcador de falha precoce, o que não aconteceu com as lesões de membros inferiores, localização que ocorreu em cerca de 2/3 dos pacientes por ela analisados.

Na LC, a avaliação da cura deve ser realizada segundo o aspecto clínico, acompanhando-se a involução das lesões, sem recomendação para realização de exames complementares após o tratamento. O Ministério da Saúde (2017) recomenda que os pacientes com LC sejam seguidos, e que ocorra a epitelização das lesões e desaparecimento de crostas, descamação, infiltração e eritema até 90 dias após o término do primeiro esquema de tratamento. Sugere, também, seguir o paciente sem nova intervenção terapêutica por até 180 dias, no caso de a lesão ter epitelizado em até 90 dias, mas ainda apresentar algum sinal de atividade, desde que a lesão esteja se encaminhando progressivamente para a cura (BRASIL, 2017). Esta decisão clínica fica a critério do médico assistente. A ênfase no acompanhamento clínico dos casos é corroborada pelo fato de que na LC a cura parasitológica pode não ocorrer, havendo casos comprovados de persistência de parasitos viáveis nas cicatrizes cutâneas muitos anos depois do tratamento, sem que isso signifique atividade de doença (SCHUBACH et al, 1998; MENDONÇA et al, 2004; MARTÍNEZ-VALENCIA et al, 2017). Do ponto de vista histopatológico pode haver resposta inflamatória persistente por longo período (anos), mesmo na presença de cicatriz sem qualquer sinal de atividade clínica (MORGADO et al, 2010).

Os critérios para avaliação de cura clínica da LC, entretanto, são sujeitos à avaliação subjetiva do médico que faz o acompanhamento do paciente. As dificuldades para a avaliação de cura transparecem nos estudos clínicos, o que torna difícil a comparação dos resultados. Por isso, diversos especialistas têm advogado repetidamente a necessidade de uniformização destes critérios, de modo a permitir a comparação de estudos, especialmente de ensaios clínicos (OLLIARO et al, 2013; OLLIARO et al, 2018).

Os critérios do Ministério da Saúde (BRASIL, 2017) definem que a falha terapêutica ocorre após dois cursos de tratamento sem que ocorra resolução completa das lesões; e estabelecem prazo de acompanhamento de 90 dias após o primeiro

curso de tratamento para a epitelização da lesão, e 180 dias para o estabelecimento de cicatriz (ausência de crosta, descamação, infiltração e eritema). Em nosso estudo, definimos que a epitelização somente poderia ser constatada a partir do desaparecimento da crosta que porventura se formasse. Tal crosta não foi retirada nas consultas, deixando-se que desaparecesse espontaneamente, obedecendo-se ao seu processo natural de caducidade. O planejamento de nosso estudo, com durações diferentes para as intervenções terapêuticas, impossibilitou que houvesse uma data única para todos os grupos que correspondesse ao período de 90 dias após o tratamento. Do mesmo modo, o desenho do estudo fez com que a avaliação de 180 dias após o tratamento não tenha sido realizada. Isso dificulta a comparação estrita com os critérios do MS (2017).

Consideramos, ainda, que o eritema leve residual na cicatriz e a descamação leve devida à xerodermia e que ocorresse na lesão e no seu entorno não seriam considerados atividade de doença, e, portanto, não evitariam que se considerasse uma lesão como curada. Esta definição originou-se da constatação de que, a depender do fototipo e de características próprias da cicatriz, um leve eritema pode permanecer indefinidamente (PIMENTEL e colaboradores, 2011). Deste modo, o desaparecimento completo do eritema não nos parece um parâmetro adequado para definição de cicatrização, pois alguns pacientes seriam considerados como insucessos terapêuticos por permanecerem indefinidamente com eritema leve em suas cicatrizes. Além disso, sendo os membros inferiores especialmente propícios a quadros de xerodermia, especialmente na população brasileira, habituada a banhar-se mais de uma vez ao dia, induzida pelo clima tropical e por hábitos culturais herdados dos indígenas, é comum encontrar-se uma leve descamação que não tem repercussão alguma para a cicatriz, e que deve, portanto, ser diferenciada da descamação que costuma ocorrer na lesão em seguida ao desaparecimento das crostas.

Conforme anteriormente discutido, é fundamental o estabelecimento de critérios de cura clínica/dermatológica para LC, que possam ser reprodutíveis e que ajudem o clínico e/ou os pesquisadores da área a entender e tomar decisões relativas à interpretação dos fenômenos de cura ou insucesso terapêutico. Este trabalho avaliou critérios já estabelecidos, como os do Ministério da Saúde e outras tentativas recentes de uniformização de conceitos (OLLIARO et al, 2013; OLLIARO et al, 2018), comparando com os resultados por nós obtidos. Em relação ao tempo de epitelização

não houve diferença da nossa casuística com o arbitrado pelo MS ou por Olliaro e colaboradores. Por outro lado, em nossa casuística a epitelização não se mostrou como um bom critério de cura, uma vez que todos os pacientes que posteriormente falharam o tratamento tinham suas lesões epitelizadas até dia 50 de tratamento. Com relação ao desfecho primário, constatamos um tempo médio de cicatrização de 131,27 dias. Este prazo foi superior à antiga diretriz do MS que sugeria que 90 dias após o término do tratamento a lesão deveria estar completamente curada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000), e está em acordo com a nova diretriz do MS que permite ao clínico não reinstaurar tratamento para o paciente, mesmo que transcorrido este período, desde que o mesmo continue evoluindo progressivamente com melhora clínica. Alguns de nossos pacientes que evoluíram para cura clínica teriam sido considerados como insucesso terapêutico caso utilizássemos as diretrizes antigas do MS. Neste sentido o prazo sugerido para cicatrização por Olliaro e colaboradores (2018) e atualmente pelo MS, de 180 dias estão mais próximos dos dados encontrados por nós. Ainda assim, cinco pacientes (9,1%) não apresentavam cicatrização completa da lesão na consulta do dia 230 a partir do início do tratamento, e estavam com cicatriz estabelecida na consulta do dia 410 (aproximadamente um ano após a intervenção terapêutica).

Outro achado relevante é que, entre os pacientes que evoluíram para cura, não houve diferença significativa entre o tempo observado nas progressivas fases do processo de cicatrização quando comparados os distintos grupos de tratamento. Isto sugere que mesmo pacientes submetidos a modalidades terapêuticas distintas podem ser avaliados utilizando critérios de cura clínica/dermatológica similares.

Deste modo, os dados observados em nosso estudo permitem a inferência de que o processo de cura independeu do tipo de tratamento com antimoniato de meglumina utilizado, dentre as quatro modalidades terapêuticas analisadas. Os prazos de 90 dias para a epitelização e 180 dias para a cicatrização a partir do início do tratamento podem ser utilizados, em linhas gerais, no acompanhamento dos pacientes. Entretanto, devem ser respeitadas as diferenças individuais, a critério do médico assistente, para que o tratamento com uma medicação tóxica não seja reinstaurado se o paciente apresenta uma progressão satisfatória para a cura, mesmo que estes prazos sejam extrapolados.

Este estudo foi realizado com pacientes cujo local provável de infecção foi o estado do RJ. Novos estudos deverão ser realizados em outras unidades da

Federação, de modo a ampliar o conhecimento da resposta a diferentes modalidades de tratamento na LC no Brasil.

7 CONCLUSÕES

- Não foi houve diferenças significativas nos vários grupos de tratamento com AM por via IM (dose padrão - 20 mg Sb5+/kg/dia - de modo contínuo ou intermitente; e dose alternativa - 5 mg Sb5+/kg/dia - de modo contínuo ou intermitente) nos tempos das etapas de cicatrização (desaparecimento de crostas/epitelização; desaparecimento de descamação; desaparecimento de infiltração; desaparecimento de eritema/cicatrização) da úlcera cutânea índice de pacientes com LC.
- Não houve diferença significativa entre os quatro grupos de tratamento para o tempo de ocorrência do desfecho secundário (desaparecimento de crostas/epitelização). Quando considerados dois grupos de tratamento (dose padrão e dose alternativa) também não houve diferença com relação ao tempo para ocorrência de epitelização.
- Não houve diferença significativa entre os quatro grupos de tratamento com relação ao desfecho primário (desaparecimento de eritema/cicatrização). Quando considerados dois grupos de tratamento, tampouco houve diferença no tempo para ocorrência de cicatrização.
- Cerca de 2/3 de nossos pacientes apresentaram cicatriz atrófica, em todos os grupos de tratamento.
- Observamos que houve uma diferença significativa no tempo de epitelização entre os pacientes com localização da lesão ulcerada índice acima ou abaixo do joelho. Os pacientes do grupo tratado com dose padrão com lesão acima do joelho epitelizaram em menor tempo, quando comparados com os tratados com dose padrão abaixo do joelho ($p=0,002$) e com dose alternativa abaixo do joelho ($p=0,007$). Os pacientes do grupo tratado com dose alternativa com lesão índice acima do joelho epitelizaram em menor tempo quando comparados com os pacientes do grupo de dose padrão abaixo do joelho ($p=0,028$) e quando comparados aos pacientes de dose alternativa abaixo do joelho ($p=0,077$). Os pacientes tratados com dose alternativa com lesão índice abaixo do joelho cicatrizaram em menor tempo do que os tratados com dose padrão abaixo do joelho ($p=0,001$).

- Segundo nossos achados, o tempo de 90 dias após o tratamento para ocorrência de epitelização, de acordo com o critério do Ministério da Saúde, pode não ser um critério adequado, já que os pacientes que tiveram insucesso terapêutico em nosso estudo estavam com suas lesões epitelizadas até o dia 50 a partir do início do tratamento, porém tiveram reativação de suas lesões, surgimento de lesões satélites ou de novas lesões cutâneas.
- O tempo de 180 dias após o tratamento sugerido pelo Ministério da Saúde para acompanhamento da ocorrência de cicatrização parece adequado para a maioria dos pacientes. Entretanto, a ênfase deve ser dada principalmente ao processo de cura, mais do que a limites estanques de tempo, no acompanhamento dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com AM por via IM.

REFERÊNCIAS

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

AMPUERO VELA, J.S. **Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado.** Tese (doutorado em Medicina Tropical). Universidade de Brasília. 2009. 248 f. Disponível em: repositorio.unb.br/bitstream/10482/7916/4/2009. Acesso em 24/02/18.

ANTONIO, L.F. **A influência de infecção secundária e de outros fatores na cicatrização de lesões ulceradas de leishmaniose cutânea e esporotricose.** Tese de Doutorado. Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas. Rio de Janeiro. 2017.

ANTONIO, L.F. et al. Effect of secondary infection on epithelialisation and total healing of cutaneous leishmaniasis lesions. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2017; 112 (9): 640-6

ANTONIO, L.F. et al. Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 2014; 56 (5): 375-80.

BAILEY, F. et al. A new perspective on cutaneous leishmaniasis-Implications for global prevalence and burden of disease estimates. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 8, p. e0005739, 2017.

BAPTISTA, C. et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. **Exp Parasitol**. 2009; 121(4): 317-22.

BARI, A. U.; RAHMAN, S. B. Many faces of cutaneous leishmaniasis. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**. 2008; v. 74, n. 1, p. 23-7.

BARRAL, A. et al. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. **Am J Trop Med Hyg**. 1995; v. 53, n. 3, p. 256-9.

BEDOYA, S. J. et al. A Estigmatização social pela leishmaniose cutânea no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde**. 2017; v. 11, n. 3, p. 1-12.

BEDOYA-PACHECO, S. J. et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. **Am J Trop Med Hyg**. 2011; v. 84, n. 6, p. 901-5.

BERMAN, J.D.. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin Infect Dis**.1997. 24:684-703.

BRAHIM, L. R. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2017; v. 112, n. 12, p. 838-843.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília. 2017.189p. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em 04/03/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana**. 5. ed. Brasília, 2000. 62p.

BRUGGER, P. et al. 'Meaningful' patterns in visual noise: effects of lateral stimulation and the observer's belief in ESP. **Psychopathology**, v. 26, n. 5-6, p. 261-5, 1993.

CLAROS, P. et al. [Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis: a report of two cases]. **Acta Otorrinolaringol Esp**, v. 47, n. 1, p. 67-70, 1996.

CONCEICAO-SILVA, F. et al. Quantitative study of *Leishmania braziliensis braziliensis* reactive T cells in peripheral blood and in the lesions of patients with American mucocutaneous leishmaniasis. **Clin Exp Immunol**, v. 79, n. 2, p. 221-6, 1990.

COSTA, D.C.S. et al. Oral manifestations in the American tegumentar leishmaniasis. **PLoS One**. 2014; 9 (11): e109790.

COSTA, J. M. et al. Spontaneous healing of leishmaniasis caused by *Leishmania viannia braziliensis* in cutaneous lesions. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 23, n. 4, p. 205-8, 1990.

COSTA, J. M. et al. Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous Leishmaniasis (DCL). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 28, n. 1, p. 45-7, 1995.

COSTA, J.M.L.. Estudo clínico-epidemiológico de um surto epidêmico de leishmaniose tegumentar americana em Corte de Pedra, Bahia. Tese de Mestrado, **Universidade Nacional de Brasília**. Brasília, DF, 1986.

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**. 2016; v. 11, n. 2, p. e0149697.

CUBA CUBA, C. A. et al. Identification of human stocks of *Leishmania* spp. isolated from patients with mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahia, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1984; v. 78, n. 5, p. 708-10.

DALTREY, D. C.; RHODES, B.; CHATTWOOD, J. G. Investigation into the microbial flora of healing and non-healing decubitus ulcers. **J Clin Pathol**. 1981; v. 34, n. 7, p. 701-5.

DEY, P. et al. Fine-needle aspiration cytology of leishmania lymphadenitis. **Diagn Cytopathol**, v. 8, n. 5, p. 551-2, 1992.

DIAZ, F. G.; LOPEZ CASCALES, J. J.; GARCIA DE LA TORRE, J. Bead-model calculation of scattering diagrams: Brownian dynamics study of flexibility in immunoglobulin IgG1. **J Biochem Biophys Methods**, v. 26, n. 4, p. 261-71, 1993.

DORADO, K.B.V et al. Ledterapia Uma nova perspectiva terapêutica ao tratamento de doenças da pele, cicatrização de feridas e reparação tecidual. Vol.15, Nº6, Ano 2011. **Ensaio e Ciência**. Ciências Agrárias, biológicas e da saúde.

DUQUE, M. C. et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 49, n. 6, p. 774-776, 2016.

EJAZ, A.; RAZA, N.; IFTIKHAR, N. Recurrent cutaneous leishmaniasis presenting as sporotrichoid abscesses: a rare presentation near Afghanistan border. **Dermatol Online J**, v. 13, n. 2, p. 15, 2007.

FAGUNDES, A. et al. Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 105, n. 1, p. 109-12, 2010.

FAGUNDES, A. et al. First encounter of subclinical human *Leishmania (Viannia)* infection in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 2007; 102 (8): 1003-5.

FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. **An. Bras. Dermatol**. 1980;55(2):81-86

GARCIA-GONZALEZ, R. et al. Localized lymphadenitis due to leishmania. Diagnosis by fine needle aspiration cytology. **Postgrad Med J**, v. 66, n. 774, p. 326, 1990.

GOES, C. R.; GAZIRI, L. C.; VIDOTTO, M. C. Cloned genes of the aerobactin system of virulent avian *Escherichia coli* do not confer virulence to recombinant strains. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, n. 3, p. 261-75, 1993.

GONTIJO, C. M. et al. Epidemiological studies of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in the Rio Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil. **Acta Trop**, v. 81, n. 2, p. 143-50, 2002.

HERWALDT, B. L.; ARANA, B. A.; NAVIN, T. R. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. **J Infect Dis**, v. 165, n. 3, p. 518-27, 1992.

IFTIKHAR, N.; BARI, I.; EJAZ, A. Rare variants of Cutaneous Leishmaniasis: whitlow, paronychia, and sporotrichoid. **Int J Dermatol**, v. 42, n. 10, p. 807-9, 2003.

KANJ, L. F.; KIBBI, A. G.; ZAYNOUN, S. Cutaneous leishmaniasis: an unusual case with atypical recurrence. **J Am Acad Dermatol**, v. 28, n. 3, p. 495-6, 1993.

KUBBA, R. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. **Int J Dermatol**, v. 26, n. 5, p. 300-4, 1987.

KUBBA, R. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous induration. **Int J Dermatol**, v. 27, n. 10, p. 702-6, 1988.

Lakhal-Naouar, I.; Slike, B.M.; Aronson, N.E.; Marovich, M.A.. The immunology of a healing response in cutaneous leishmaniasis treated with localized heat or systemic antimonial therapy. **PLoS Negl Trop Dis**. 2015; 9(10): e0004178.

LYRA, M. R. Enaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de

meglumina. Rio de Janeiro. Tese Doutorado. **Instituto Nacional de Infectologia**. 2013. Rio de Janeiro.

Lyra, M.R. et al. First report of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* in an urban area of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 2015;57:451-4.

Machado, P. et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. **Clin Infect Dis**. 2002;34:e69-73.

Machado, P.R. et al. Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2011; 105(8): 438–44.

MAIA-ELKHOURY, A. N. et al. Exploring Spatial and Temporal Distribution of Cutaneous Leishmaniasis in the Americas, 2001-2011. **PLoS Negl Trop Dis**. 2016; v. 10, n. 11, e0005086.

MARETTI-MIRA, A. C. et al. Therapeutic failure in American cutaneous leishmaniasis is associated with gelatinase activity and cytokine expression. **Clin Exp Immunol**. 2011; v. 163, n. 2, 207-14.

MARSDEN, P. D. et al. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 1984; v. 78, n. 4, 561-2.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 80, n. 6, 859-76, 1986.

MARTÍNEZ-VALENCIA, A.J. et al. Clinical and parasitological factors in parasite persistence after treatment and clinical cure of cutaneous leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**. 2017; 11(7): e0005713.

MARZOCHI, M. C. et al. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil: eco-epidemiological aspects and control. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 5, p. 570-80, 2009.

MARZOCHI, M.C.; MARZOCHI, K.B.. Tegumentary and visceral leishmaniases in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad Saúde Pública**. 1994; 10: 359-75.

MASMOUDI, A. et al. [Sporotrichoid cutaneous leishmaniasis in Tunisia: a clinical and histological study]. **Ann Dermatol Venereol**, v. 135, n. 1, p. 63-7, 2008.

MAZZOLI, M.; BENAZZI, F. Incapacitating asthenia associated with paroxetine. **Pharmacopsychiatry**, v. 26, n. 6, p. 261, 1993.

MENDONCA, M. G. et al. Persistence of Leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: Is there a sterile cure? **J Infect Dis.** 2004; 189 (6): 1018-23

Mendonca, M.G. et al. Persistence of Leishmania parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: Is there a sterile cure? **J Infect Dis.** 2004; 189 (6): 1018-23.

MENDONCA, S. C. et al. Human american cutaneous leishmaniasis (*Leishmania b. braziliensis*) in Brazil: lymphoproliferative responses and influence of therapy. **Clin Exp Immunol**, v. 64, n. 2, p. 269-76, 1986.

MENDONCA, S. C. et al. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 83, n. 3, p. 347-55, 1988.

MORAES, M. A.; CORREIA FILHO, D.; SANTOS, J. B. [Lymphadenopathies in American cutaneous leishmaniasis: comments on 2 cases]. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 26, n. 3, p. 181-5, 1993.

Morgado, F.N. et al. Signs of an in situ inflammatory reaction in scars of human American tegumentar leishmaniasis. **Parasite Immunol.** 2010; 32: 285-95.

MORGADO, F.N. et al. Unbalanced inflammatory reaction could increase tissue destruction and worsen skin infectious diseases – a comparative study of leishmaniasis and sporotrichosis. **Scientif Reports.** 2018; 8: 2898

MUSHTAQ, S.; DOGRA, D.; DOGRA, N. Clinical Response with intralesional Amphotericin B in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis: a preliminary report. **Dermatol Ther**, v. 29, n. 6, p. 398-405, 2016.

NETTO, E. M. et al. Recurrence of South American tegumentary leishmaniasis. **Lancet**, v. 1, n. 8479, p. 501, 1986.

OLIVEIRA NETO, M. P. et al. High and low doses of antimony (Sbv) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 1996; v. 91, n. 2, p. 207-9.

OLIVEIRA, A. G. et al. Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis. **Acta Trop**, 2013; v. 128, n. 1, p. 36-40.

OLIVEIRA, A. G. L. **Caracterização do estado nutricional de adultos e idosos com leishmaniose tegumentar americana**. 2013. 60 f. Dissertação (Mestrado em Medicina)- Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, IPEC, Rio de Janeiro, 2013.

OLIVEIRA, F. et al. Short report: Lesion size correlates with *Leishmania* antigen-stimulated TNF-levels in human cutaneous leishmaniasis. **Am J Trop Med Hyg**. 2011; 85 (1): 70-3.

OLIVEIRA, L. F. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Trop**. 2011; v. 118, n. 2, p. 87-96.

OLIVEIRA-NETO M. P. et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. **Pathol Biol (Paris)**. 1997c; v. 45, n. 6, p. 496-9.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. A low-dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis: extensive follow-up studies (up to 10 years). **Am J Trop Med Hyg**. 1997a; v. 57, n. 6, p. 651-5.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil--an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. **Int J Dermatol**. 1997b; v. 36, n. 6, p. 463-8.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 2000; v. 42, n. 6, p. 321-5.

OLIVEIRA-RIBEIRO, C. et al. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infect Dis**. 2017; 17: 559.

OLLIARO, P. et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 1, p. e0006141, 2018.

OLLIARO, P. et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 3, p. e2130, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE : Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance *Weekly epidemiological record* - Department of Control of Neglected Tropical Diseases, 2017. Acesso em 18/02/2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.
http://www.who.int/leishmaniasis/burden/Leishmaniasis_Brazil/en/, 2018b Acesso em 18/02/2018

Organização Mundial de Saúde. O que é leishmaniose? Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/disease/en>, 2018. Acesso em: 10/01/2018.

Organização Mundial de Saúde. WHO Technical report series 949. Control of the leishmaniasis. Genebra, 2010, 186 pp. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf, 2010. Acesso em: 18/02/2018.

Pan-American Health Organization/World Health Organization. Plan of action to strengthen the surveillance and control of leishmaniasis in the Americas 2017-2022. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34147/PlanactionLeish20172022-eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y> Acesso em 16/02/18.

PARADIS, N. A.; ROSE, M. I.; GARG, U. The effect of global ischemia and reperfusion on the plasma levels of vasoactive peptides. The neuroendocrine response to cardiac arrest and resuscitation. **Resuscitation**, v. 26, n. 3, p. 261-9, 1993.

PASSOS, V. M. et al. American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. **Bull World Health Organ**, v. 78, n. 8, p. 968-74, 2000.

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

PIMENTEL, M. I. F. et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine> a case report. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2011; 44 (2): 254-6.

PIMENTEL, M. I. F. et al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2017; v. 50, n. 2, p. 269-272.

PIMENTEL, M.I.F. et al. High visceral leishmaniasis mortality rate in Barra Mansa, a new area of visceral leishmaniasis transmission in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2014; 47 (4): 521-3.

RODRIGUES, A.M.; HUEB, M.; SANTOS, TARR.; FONTES, C.J.F.. Fatores ligados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39: 139-45.

ROSENFELD, P. et al. Maternal regulation of adrenocortical activity in the infant rat: effects of feeding. **Dev Psychobiol**, v. 26, n. 5, p. 261-77, 1993.

SAHEKI, M. N. et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0178592, 2017.

SALVADOR, J.B.C. Monografia Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-Metilglucamina (Glucantime+5) e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar. Bahia. 2012:

SANTOS, D.O. et al. Leishmaniasis treatment - a challenge that remains: a review. **Parasitol Res.** 2008; 103 (1): 1-10.

SCHUBACH A. **Avaliação da Persistência do Parasito na Pele de Pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana.** 1997. 184 f. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária)- Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1997.

SCHUBACH, A. **Estudo da evolução da leishmaniose tegumentar americana em pacientes tratados.** 1990. 141 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)- Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1990.

SCHUBACH, A. et al. Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 7, p. 987-96, 2001.

Schubach, A. O. et al. Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: A site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimony therapy and clinical cure. **Am J Trop Med Hyg**. 1998; 58 (6): 824-7.

SCHUBACH, A. O. et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, n. 3, p. 213-7, 2005.

SCHUBACH, A.; Cuzzi-Maya, T.; Gonçalves-Costa, S.C.; Pirmez, C.; Oliveira-Neto, M.P.. Leishmaniasis of glans penis. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. 1998; 10 (3): 226-8

SCOTTON, M.F.; MIOT, H.A.; ABBADE, L.P.F.. Fatores que influenciam a cicatrização de úlceras venosas crônicas dos membros inferiores: uma coorte retrospectiva. **An Bras Dermatol**. 2014;89(3):414-22.

SOUSA, A. Q. et al. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 53, n. 4, p. 380-5, 1995.

TALARI, S. A. et al. Childhood cutaneous leishmaniasis: report of 117 cases from Iran. **Korean J Parasitol**, v. 44, n. 4, p. 355-60, 2006.

TALLAB, T. M. et al. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. **Int J Dermatol**, v. 35, n. 8, p. 594-7, 1996.

TALLADA, N. et al. *Leishmania* lymphadenitis diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. **Diagn Cytopathol**, v. 9, n. 6, p. 673-6, 1993.

TEIXEIRA, A.C.; PAES, M.G.; GUERRA, J. DE O.; PRATA, A.; SILVA-VERGARA, M.L.. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**. 2008; 50:157-60

UNGER, A. et al. Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 2009; 80:574-9.

VAN DYK, J. et al. Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 26, n. 2, p. 261-73, 1993.

VASCONCELLOS, E.C.F. et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of the American Geriatric Society**. 2010; 58 (3):614-6.

VASCONCELLOS, S. E. C. et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). **Am J Trop Med Hyg**, v. 87, n. 2, p. 257-60, 2012.

VERA, L. A. et al. Avaliação da influência da infecção bacteriana secundária na evolução da leishmaniose cutânea em Corte de Pedra, Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 3, p. 233-237, 2001.

VIEIRA-GONCALVES, R. et al. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Paraty, Rio de Janeiro. **Int J Dermatol**, v. 47, n. 9, p. 926-32, 2008.

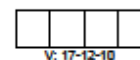
WEIGEL, M. M. et al. Nutritional status and cutaneous leishmaniasis in rural Ecuadorian children. **J Trop Pediatr**, v. 41, n. 1, p. 22-8, 1995.

WEIGLE, K. A. et al. Recurrences of tegumentary leishmaniasis. **Lancet**. 1984. v. 2, n. 8454, p. 557-8.

ANEXO A – Avaliação Dermatológica (AD)



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



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

AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA - AD

AD1- Lesão cutânea?

Sim Não

AD1.1- Se afirmativo, tempo de evolução? (meses)

AD1.2- Se afirmativo, queixas das lesões: Nenhuma Dor Ardência Prurido

AD2- Número de lesões?

Caso existam mais de 5 lesões, descrever as 5 maiores. Incluir obrigatoriamente a maior lesão localizada nos membros inferiores. Utilizar uma ficha para cada lesão.

AD3- Quantidade das lesões por tipos e localização (numerar):

AD3.1- Ulcerosa:

AD3.7- Eritêmato-escamosa:

AD3.2- Infiltrativa ou placa:

AD3.8- Goma:

AD3.3- Ulcero-vegetante:

AD3.9- Pustulosa:

AD3.4- Papulo-tuberosa:

AD3.10- Placa infiltrada e ulcerada:

AD3.5- Nodular:

AD3.11- Cicatriz:

AD3.6- Verrucosa:

AD3.12- Outra:

CARACTERÍSTICAS E EVOLUÇÃO DAS LESÕES

LESÃO NÚMERO 1: Sim Não

L1- Localização anatômica

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

L1.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

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

L1.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L1.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L1.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L1.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:


L1.7- Característica da lesão (CL)?

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

L1.8- Acometimentolinfático?

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

L1.9- Fase da lesão:
Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

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

L1.10- Intensidade:

-
- Leve
-
-
- Moderada
-
-
- Intensa

LESÃO NÚMERO 2: Sim Não

L2- Localização anatômica (LA)?

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

L2.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L2.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L2.3- Maior diâmetro da lesão em mm:
L2.4- Menor diâmetro da lesão em mm:
L2.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:
L2.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:
L2.7- Característica da lesão (CL)?

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

L2.8- Acometimentolinfático?

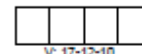
-
- Adenomegalia satélite
-
- Linfangite
-
- Linfangite + gomas centripetas
-
- Adenomegalia outra localização
-
- Não

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)
L2.9- Fase da lesão:

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

L2.10- Intensidade:

-
- Leve
-
-
- Moderada
-
-
- Intensa



LESÃO NÚMERO 3: Sim Não

L3- Localização anatômica (LA)?

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

L3.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

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

L3.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L3.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L3.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L3.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L3.7- Característica da lesão (CL)?

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

Outras _____

L3.8- Acometimentolinfático?

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

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L3.9- Fase da lesão:

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

L3.10- Intensidade:

- Leve
 Moderada
 Intensa

LESÃO NÚMERO 4: Sim Não

L4- Localização anatômica (LA)?

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

L4.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

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

L4.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L4.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L4.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L4.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:



L4.7- Característica da lesão (CL)?

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

L4.8- Acometimentolinfático?

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

L4.9- Fase da lesão:

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

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

L4.10- Intensidade:

- Leve
 Moderada
 Intensa

LESÃO NÚMERO 5: Sim Não

L5- Localização anatômica (LA)?

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

L5.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

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

L5.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L5.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L5.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L5.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L5.7- Característica da lesão (CL)?

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

L5.8- Acometimentolinfático?

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

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L5.9- Fase da lesão:

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

L5.10- Intensidade:

- Leve
 Moderada
 Intensa

ANEXO B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Nós, Júlia Costa de Faria Gonçalves, aluna de mestrado, Maria Inês Fernandes Pimentel, orientadora e Marcelo Rosandiski Lyra, co-orientador do projeto de pesquisa intitulado “Comparação da evolução das lesões de leishmaniose cutânea após tratamento com antimoniato de meglumina 5 ou 20 mg Sb⁵⁺/kg/DIA em ensaio clínico cego, controlado, randomizado, no Rio de Janeiro”, comprometemo-nos a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

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

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

Rio de Janeiro, 20 de maio de 2016.

Júlia Costa de Faria Gonçalves

Maria Inês Fernandes Pimentel

Marcelo Rosandiski Lyra