

FIOCRUZ

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina**  
**Investigativa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O ANTIMONIATO-N-  
METILGLUCAMINA (GLUCANTIME<sup>®</sup>) E O ISOTIONATO  
DE PENTAMIDINA (PENTACARINAT<sup>®</sup>) EM LESÕES  
CUTÂNEAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR**

**GILMARA DE SOUZA SAMPAIO**

**Salvador – Brasil**

**2013**



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina**  
**Investigativa**

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O ANTIMONIATO-N-  
METILGLUCAMINA (GLUCANTIME<sup>®</sup>) E O ISOTIONATO  
DE PENTAMIDINA (PENTACARINAT<sup>®</sup>) EM LESÕES  
CUTÂNEAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR**

**GILMARA DE SOUZA SAMPAIO**

Orientador: Prof. Dr. Jackson Maurício Lopes Costa

Dissertação apresentada ao Curso da Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa, área de concentração Epidemiologia Molecular e Medicina Investigativa, para a obtenção do título de Mestre.

**Salvador – Brasil**  
**2013**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

S192e Sampaio, Gilmara de Souza  
Estudo comparativo entre o antimoniato-n-metilglucamina (glucantime) e o isotionato de pentamidina (pentacarinat) em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar. [manuscrito] / Gilmara de Souza Sampaio . - 2013.  
86 f.; 30 cm

Datilografado (fotocópia).

Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, 2013.

Orientador: Drº. Jackson Maurício Lopes Costa. Laboratório de Immunoparasitologia.

1. Antimoniato-n-metilglucamina 2. Isotionato de pentamidina. 3. Leishmaniose cutânea I. Título.

CDU 616.993.161

“ESTUDO COMPARATIVO ENTRE O ANTIMONIATO-N-METILGLUCAMINA  
(GLUCANTIME®) E O ISOTIONATO DE PENTAMIDINA (PENTACARINAT®) EM LESÕES  
CUTÂNEAS DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR”

**GILMARA DE SOUZA SAMPAIO**

FOLHA DE APROVAÇÃO

COMISSÃO EXAMINADORA

---

Dr. Paulo Roberto Lima Machado  
Professor  
EBMSP

---

Dr. Geraldo Gileno de Sá Oliveira  
Pesquisador Titular  
CPqGM / FIOCRUZ

---

Dr Sérgio Marcos Arruda  
Pesquisador Titular  
CPqGM / FIOCRUZ

Aos meus pais, Genildo e  
Iracly, e a meu esposo, Diego,  
dedico este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu bom Deus, que com todo seu amor e misericórdia, me deu muito mais do que eu poderia imaginar.

À minha mãe, Iracy, meu pai, Genildo e minha irmã, Géssica, motivo da minha alegria de viver, a quem serei sempre grata por todo amor dedicado. Aos tios (as), Gueu, Lena e Jai por todo apoio, torcida e ajuda. Sem vocês eu não teria conseguido!

Ao meu esposo Diego, por toda sua dedicação, cuidado e companheirismo.

A Dr. Jackson, meu exemplo de pessoa e profissional, que com toda sua paciência me ensinou a cuidar e olhar os pacientes de forma única. Também sua amizade, oportunidade e apoio em toda minha caminhada profissional, serei sempre grata.

A Ana Cristina, Ana Beatriz, Larissa e Dijé, por me acolherem, me apoiarem e me cuidarem.

À minha amiga Vanessa Nardy, que colaborou com esse projeto desde o início. Agradeço por seu apoio.

A Taíse, por seu competente trabalho e sua ajuda a todos os discentes.

A todas as pessoas do CERDEJJC que, tão dedicadas e trabalhadoras, contribuíram para a conclusão desse trabalho.

Aos amigos e colegas de pesquisa Franklin, Eduardo, Lorena Marçal, Juliana, Thaiza e Manuela pela colaboração, trabalho, amizade e agradável convivência durante esses anos.

Aos meus amigos de disciplina: Denise, Isaac, Rodrigo, Helena e todos os outros que me ajudaram e fizeram dessa fase da minha vida uma etapa muito importante e especial.

À Dr<sup>a</sup>. Aldina Barral por sua experiência, dedicação à pesquisa e contribuição ao trabalho.

Ao Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - Fiocruz, pela oportunidade impar e pela concessão da bolsa de mestrado.

Talvez esta dissertação seja o resultado mais visível desse processo de construção em meio a uma conjuração de afetos e amizades. Dessa forma, dediquei algumas palavras àqueles que dela fazem parte direta ou indiretamente ou, ainda, pelo fato de simplesmente existirem.

“Todos nós sabemos alguma coisa,  
todos nós ignoramos alguma coisa,  
ninguém sabe tudo, ninguém  
ignora tudo, estamos sempre  
aprendendo”.

*Paulo Freire*



SAMPAIO, Gilmara de Souza. Estudo comparativo entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar. 86 f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

## RESUMO

O prognóstico da leishmaniose cutânea (LC) com o uso dos antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) de um modo geral é considerado bom, embora alguns casos tornem-se refratários à terapêutica tradicional. Infelizmente, não existem marcadores de gravidade da doença ou marcadores de resposta terapêutica, limitando a utilização de formas de tratamento mais efetivas. Em alguns casos, porém, existe a necessidade de utilizar outras drogas, como a anfotericina B (desoxocolato) e as pentamidinas (isotionato e mesilato), consideradas como drogas de 2ª escolha no tratamento das leishmanioses, sendo de fundamental importância à busca de novos esquemas terapêuticos. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) no tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar (LT). Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio clínico, randomizado, aberto e controlado, com controles ativos (pacientes submetidos a tratamento com antimonial pentavalente). Foram cadastrados 173 pacientes com a forma cutânea da LT em atividade. O paciente com suspeita de LC foi submetido à avaliação clínica e posteriormente submetido a exames laboratoriais específicos (IDRM, exame histopatológico da lesão da pele). Foram avaliados os critérios de inclusão e, em seguida, alocados em um dos grupos para o tratamento proposto G1: Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) na dose de 4mg/kg/peso de 2 em 2 dias por 5 doses com aplicação intramuscular 1x ao dia; e G2: Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), dose de 15mg/ $Sb^{+5}$ /kg/dia durante 20 dias com aplicação endovenosa 1x ao dia. Os pacientes foram acompanhados por um período de três meses após o final do tratamento, para determinação dos desfechos principais: Cura clínica ou falha terapêutica. O acompanhamento evolutivo após o ensaio terapêutico foi de 12 meses, para avaliar a possibilidade de recidiva de lesão(ões). A duração total do estudo foi de 18 meses. A amostra do estudo foi composta, em sua maioria, por indivíduos do sexo masculino (58,3%), adultos jovens, com faixa etária entre 20-30 (34,1%), que trabalhavam na área rural (85,1%), portadores de lesões ulceradas únicas e ou múltiplas (64,6%), geralmente em membros inferiores. A incidência de cura clínica foi maior nos pacientes tratados com Glucantime<sup>®</sup>, com 55(61,8%) dos pacientes curados, enquanto que os dos pacientes tratados com isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), 26(34,2%) evoluíram com cura clínica. Os resultados descritos neste estudo mostram que o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), medicamento considerado de 2ª escolha dentro das alternativas oferecidas pelo Ministério da Saúde (MS), não foi uma droga com melhor resposta terapêutica, quando comparada à droga de 1ª escolha (Glucantime<sup>®</sup>). A relação risco versus benefício, portanto, não justifica a substituição do antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) pelo isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) nas doses usadas pelos pacientes em nosso estudo.

**Palavras-chave:** Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), Lesões cutâneas, Leishmaniose Tegumentar.

SAMPAIO, Gilmara de Souza. Estudo comparativo entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar. 86 f. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

## ABSTRACT

The prognosis of cutaneous leishmaniasis (CL) with the use of pentavalents antimonials ( $Sb^{+5}$ ) is generally considered good, although in some cases have become refractory to conventional therapy. Unfortunately there are no markers of disease severity or markers of therapeutic response, limiting the use of more effective forms of treatment. In some cases, however, there is a need for other drugs such as amphotericin B (desoxycholate) and pentamidine (isethionate and mesylate), which are considered as the second choice in the treatment of leishmaniasis, since few studies with reduced doses of these drugs demonstrated encouraging results in tegumentary leishmaniasis (TL), which is paramount in the search for new therapeutic regimens using proven antileishmanial drugs. We have compared the effectiveness between the N-methylglucamine antimoniate (Glucantime<sup>®</sup>) and pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>) in the treatment of CL in an endemic area of tegumentary leishmaniasis (TL), Jiquiriçá Valley, Bahia, Brazil. This is an experimental study of the clinical trial kind, randomized, open and uncontrolled, with active controls (patients treated with  $Sb^{+5}$ ). The choice of an open trial was mainly due to the medications studied here have different ways of administration. 173 patients with active TL (cutaneous form) were enrolled, the follow up, after the therapeutic trial was 12 months long, in order of the possibility of relapse. All patients with suspected lesion underwent clinical evaluation and subsequently made the specific laboratory tests (Montenegro Reaction /MR, biopsy of borders of the lesion for histopathological examination). Once with immunological and parasitological diagnosis, all inclusion criterias were then evaluated, after that were allocated to one of the groups of the proposed treatment, the G1 group: Pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>) at a dosage of 4mg/kg of weight at every 2 days with 5 intramuscular doses, once a day, and the G2 group: N-methylglucamine antimoniate (Glucantime<sup>®</sup>) 15mg/ $Sb^{+5}$ /kg/day dosage for 20 days with intravenous injection 1x a day. Patients were followed for three months after the end of treatment, the parameter for determination of cure was essentially clinical. The study lasted for 18 months. The sample was composed mostly by males (58,3%), young adults (34,1%), peasants, patients with ulcerated lesions, usually in the legs. The incidence of clinical cure was higher in patients treated with Glucantime<sup>®</sup>, with 55 (61,8%) than patients treated with pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>), 26 (34,2%) healed. The results described in this study showed that pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>), drug of 2<sup>nd</sup> choice within the alternatives offered by Health Ministry, is not the drug with the better therapeutic response, compared to the drug of the 1<sup>st</sup> choice, so the risk/benefit balance does not justify the replacement of N-methylglucamine Antimoniate (Glucantime<sup>®</sup>) by pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>).

**Keywords:** N-methylglucamine antimoniate (Glucantime<sup>®</sup>); Pentamidine isethionate (Pentacarinat<sup>®</sup>), Skin lesions, Cutaneous leishmaniasis.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Relação de estudos que avaliaram a eficácia do antimoniato-N-metilgucamina (Glucantime®) na leishmaniose tegumentar causada por <i>L. (V). braziliensis</i>	18
Quadro 2	Relação de estudos que avaliaram a eficácia do isotionato de pentamidina na leishmaniose causada por <i>L. (V). braziliensis</i> e <i>L. (V.) guyanensis</i>	21
Quadro 3	Cronograma de acompanhamento de paciente durante e após tratamento	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Pesquisa de parasitos nos 73 pacientes incluídos no estudo de eficácia de Pentacarinat® e Glucantime®	39
Tabela 2	Comparação da homogeneidade entre os grupos submetidos à terapêutica com o Pentacarinat® e Glucantime®	41
Tabela 3	Características clínicas apresentadas pelos grupos submetidos à terapêutica com o Pentacarinat® e Glucantime®	43
Tabela 4	Comparação da eficácia terapêutica do Pentacarinat® e Glucantime® no tratamento da leishmaniose cutânea (LC)	45
Tabela 5	Comparação da eficácia terapêutica do Pentacarinat® e Glucantime® no tratamento da leishmaniose cutânea (LC)	46
Tabela 6	Detalhamento das falhas terapêuticas ocorridas no estudo comparativo entre Pentacarinat® e Glucantime® durante três meses de tratamento	47
Tabela 7	Descrição do tempo de registro de cura clínica ocorridas no estudo comparativo entre Pentacarinat® e Glucantime® durante três meses de acompanhamento após término do tratamento	48
Tabela 8	Dados clínico-demográficos e a associação com o desfecho dos 165 pacientes no estudo comparativo entre Pentacarinat® e Glucantime®	49
Tabela 9	Manifestações clínicas apresentadas por pacientes submetidos ao tratamento com Pentacarinat® e Glucantime®	51
Tabela 10	Análise comparativa da incidência global de eventos adversos referidos ou questionados, para os pacientes do estudo	52
Tabela 11	Alterações laboratoriais de 25 pacientes com LC antes e depois do tratamento com Pentacarinat®	52
Tabela 12	Alterações laboratoriais de 25 pacientes com LC antes e depois do tratamento com Glucantime®	53

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1	CONCEITOS E ASPECTOS GERAIS SOBRE A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR.....	12
1.2	TRATAMENTO.....	15
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>24</b>
3.1	OBJETIVO GERAL.....	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	25
4.2	ASPECTOS ÉTICOS.....	25
4.3	LOCAL DO ESTUDO.....	26
4.4	PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	27
4.5	CÁLCULO AMOSTRAL.....	27
4.6	CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO.....	28
4.7	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....	30
<b>4.7.1</b>	<b>Caso Suspeito.....</b>	<b>30</b>
<b>4.7.2</b>	<b>Caso de Leishmaniose Cutânea.....</b>	<b>30</b>
<b>4.7.3</b>	<b>Critérios de Inclusão.....</b>	<b>30</b>
<b>4.7.4</b>	<b>Critérios de Exclusão.....</b>	<b>31</b>
<b>4.7.5</b>	<b>Definição de Perda.....</b>	<b>32</b>
4.8	ATENDIMENTO CLÍNICO APÓS CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA	32
<b>4.8.1</b>	<b>Acompanhamento Clínico.....</b>	<b>32</b>
4.9	INSTRUMENTO.....	32
4.10	PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES EVOLUTIVOS.....	33
<b>4.10.1</b>	<b>Intradermorreação de Montenegro (IDRM).....</b>	<b>33</b>
<b>4.10.2</b>	<b>Biópsia.....</b>	<b>34</b>

<b>4.10.3 Exames Complementares.....</b>	<b>34</b>
4.11 ESQUEMAS DE TRATAMENTO.....	34
4.12 RANDOMIZAÇÃO.....	36
4.13 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA.....	36
4.14 EVENTOS ADVERSOS.....	36
<b>4.14.1 Critérios para Definição de Efeitos Adversos.....</b>	<b>37</b>
4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1 COMPARABILIDADE ENTRE OS GRUPOS ANTIMONIATO-N- METILGLUCAMINA (SB <sup>+5</sup> ) E ISOTIANATO DE PENTAMIDINA....	40
<b>5.1.1 Características Clínicas.....</b>	<b>42</b>
5.2 ANÁLISE DOS DESFECHOS PRINCIPAIS: CURA CLÍNICA E FALHA TERAPÊUTICA.....	44
<b>5.2.1 Intenção de Tratar.....</b>	<b>44</b>
<b>5.2.2 Análise por Protocolo.....</b>	<b>45</b>
<b>5.2.3 Descrição das Falhas.....</b>	<b>46</b>
<b>5.2.4 Descrição de Cura.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2.5 Análise da Associação entre Características Clínico-Demográficas e Desfechos de Cura Clínica e Falha Terapêutica.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2.6 Análise Comparativa dos Eventos Adversos nos Grupos de Estudo Possivelmente Relacionadas a Terapêutica Adotada.....</b>	<b>50</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>69</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONCEITOS E ASPECTOS GERAIS SOBRE A LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

As leishmanioses são doenças parasitárias, consideradas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das seis principais doenças tropicais no mundo. Manifesta-se por lesões de pele ou mucosas no caso da leishmaniose tegumentar (LT) ou por lesões viscerais na leishmaniose visceral (LV). Constituem-se em doenças infecciosas, não contagiosas, de evolução crônica, causadas por diversas espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, com aproximadamente 20 espécies patogênicas para o homem (DESJEUX, 1992; WHO, 2000; WHO, 2008; BASANO, CAMARGO, 2004).

Estima-se que, anualmente, 1,5 a 2 milhões de indivíduos apresentem leishmanioses (LT e LV) no mundo, dos quais de 1,0 a 1,5 milhão de casos correspondem à forma tegumentar da doença. A prevalência global de casos é estimada em 12 milhões, sendo a população de risco para adquirir a doença é da ordem de 350 milhões de pessoas, distribuída em 88 países. A LT vem sendo descrita em quase todos os países do continente americano, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, Bolívia e Peru (BRASIL, 2007).

Nos últimos vinte anos foram registrados 549.309 casos de Leishmaniose Tegumentar (LT) no Brasil. O coeficiente médio de detecção (CD) da doença no país é de 16,2 casos/100.000 habitantes. Esse mesmo coeficiente na Região Norte é de 76,8 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2010). Na região Nordeste do Brasil, os CD foram inferiores aos da região Norte e Centro-Oeste, entretanto, verificou-se uma tendência de crescimento. Notou-se que os maiores CD corresponderam aos anos de 1997 (28,5/100.000 habitantes), 1999 (32,5/100.000 habitantes) e 2003 (30,8/100.000 habitantes). Em 2003, esta região contribuiu com o segundo maior número de casos registrados no País (28,8%), porém o risco da população adoecer foi de 24,4/100.000 habitantes, 1,4 vezes a média nacional (COSTA, 2005). Os estados que apresentaram os maiores CD foram: Maranhão (68,47), Ceará (39,43) e Bahia (28,15/100.000 habitantes), estando suas populações com o maior risco de adoecer. Com relação à expansão geográfica, verificou-se um aumento gradativo no período de 1994 a



2001, quando 37,8% dos municípios apresentaram casos autóctones da doença (COSTA, 2005).

A transmissão da LT no homem faz-se através da picada das fêmeas de diversas espécies de flebótomos (*Diptera, Psychodidae, Phlebotominae*) dos gêneros *Lutzomyia*, *Nyssomyia*, *Bichromomyia*, *Trichophoromyia* e *Psychodopygus* (DESJEUX, 1992). O controle desta endemia é considerado um desafio às autoridades médico-sanitárias devido ao conhecimento ainda insuficiente sobre a mesma, além da diversidade de agentes, reservatórios e vetores (WHO, 1990; DESJEUX, 1992, 1996, 2004; BRASIL, 2007).

Os parasitas (*Leishmania*) apresentam-se sob duas formas: amastigota, que é obrigatoriamente intracelular em mamíferos, e promastigota, presente no tubo digestivo do inseto transmissor. Os agentes da LT nas Américas são classificados nos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*; no primeiro, os parasitas se desenvolvem somente nos intestinos médio e anterior, enquanto no último, o desenvolvimento dos parasitas ocorre nos intestinos anterior, médio e posterior dos flebotomíneos (BRITO *et al.*, 2008). No Brasil, são referidas três espécies principais de *Leishmania* associadas aos casos de LT, duas do subgênero *Viannia*, a *Leishmania (Viannia) braziliensis* e a *Leishmania (V.) guyanensis*, e uma do subgênero *Leishmania*, a *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Outras espécies já identificadas e associadas à ocorrência de casos esporádicos de leishmaniose cutânea (LC) são *Leishmania (V.) lainsoni*, *Leishmania (V.) naiffi*, *Leishmania (V.) Shawi* e *Leishmania (V.) lindenbergi* (LAINSON, SHAW, 1987; LAINSON, SHAW, 1992; LAINSON *et al.*, 1994; MARZOCHI, MARZOCHI, 1994b; SILVEIRA *et al.*, 2002; BRASIL, 2007). Na Bahia, assim como na maior parte do Brasil, a espécie de maior prevalência é a *L. (V.) braziliensis* (CUBA *et al.*, 1986; ROMERO *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2003).

A doença se manifesta sob duas formas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), esta última também conhecida como mucocutânea (LMC) (BRASIL, 2007). A LT pode ser classificada nas formas clínicas cutâneas (com lesão única ou lesões múltiplas, difusa, disseminada, recidivada ou recidiva cutis) e mucosa (primária, tardia, contígua, concomitante, indeterminada). Haveria, ainda, as formas subclínica e linfoganglionar (BERLIM, 1940; MARZOCHI, MARZOCHI, 1994a; MARZOCHI, MARZOCHI, 1994b; BRASIL, 2007).

Leishmaniose cutânea (LC) caracteriza-se por lesões ulceradas, papulosas, nodulares, verrucosas, impetigóides, framboesóides e outros aspectos dermatológicos. Geralmente são indolores, podendo ser únicas, múltiplas, disseminadas ou difusas (PAES *et al.*, 2000). A

lesão cutânea apresenta uma pequena ulceração com bordas elevadas e fundo recoberto por exsudato seroso ou seropurulento, que sangra facilmente com trauma (MARSDEN, NONATA, 1975).

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) apresenta-se sob forma de lesões nodulares, tumorais ou papulotuberosas, disseminadas, repletas de parasitas e, raramente, afetando mucosa. No Brasil, a única espécie associada a esta forma clínica é a *L. (L.) amazonensis*. Ocorre anergia imunológica do hospedeiro, com consequente disseminação metastática do parasita, e refratariedade às terapêuticas instituídas (FONSECA, FONSECA, 1986).

A leishmaniose disseminada (LD) é caracterizada pela presença de múltiplas lesões papulosas, acne-símile ou ulceradas, que podem localizar-se na face, tronco ou membros, inclusive distantes do ponto de inoculação. O número de lesões pode chegar a centenas. A história natural da doença nestes pacientes inicia com uma ou várias lesões localizadas, com as características clássicas de úlceras de fundo granuloso e bordas elevadas (BRASIL, 2007). As duas espécies reconhecidas como causadoras desta síndrome são a *Leishmania (V.) braziliensis* e a *Leishmania (L.) amazonensis*. (SILVEIRA *et al.*, 2004; BRASIL, 2007).

A forma recidiva cutis caracteriza-se por evoluir com cicatrização da úlcera de forma espontânea ou medicamentosa, com reativação localizada geralmente na borda da lesão. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e geralmente a intradermoreação de Montenegro (IDRM) apresenta-se positiva (BERLIM, 1940).

A forma mucosa (LM) clinicamente se expressa por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea e pode apresentar-se com obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse, além de lesões ulceradas, às vezes destrutivas, principalmente nas cavidades nasal e oral, faringe e laringe (MARSDEN, 1986; BRASIL, 2007).

A leishmaniose tegumentar em nosso Continente é uma antroponose que atinge o homem quando este se expõe à cadeia natural de transmissão da doença (LAINSON, SHAW, 1992; MARZOCHI, MARZOCHI, 1994a). No Brasil, pode-se dizer que a LT apresenta três diferentes padrões de transmissão da doença:

- Padrão silvestre – A transmissão ocorre em área de vegetação primária e é, fundamentalmente, uma zoonose de animais silvestres que pode acometer o ser humano quando este entra em contato com o ambiente, onde esteja ocorrendo enzootia;

- Padrão ocupacional e lazer – A transmissão está associada à exploração desordenada da floresta e derrubada de matas para construção de estradas, usinas hidrelétricas, instalação de povoados, extração de madeira, desenvolvimento de atividades agropecuárias, treinamentos militares e ecoturismo;
- Rural e periurbano em áreas de colonização – Neste padrão, a transmissão está relacionada ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais (BRASIL, 2007).

Nos municípios do sudoeste da Bahia, onde se registra grande parte dos casos de LT do Estado, a exposição dos indivíduos acometidos está relacionada diretamente com proximidade das residências às áreas de floresta, além da provável adaptação do vetor a esse novo ambiente. Nesse caso, a transmissão também pode ocorrer no intra e peridomicílio (BRASIL, 2007; JONES *et al.*, 1987).

Pode-se suspeitar de LT em qualquer pessoa que desenvolva uma ou mais úlceras crônicas em áreas expostas da pele e que tenha epidemiologia compatível com a doença como, por exemplo, ter visitado ou trabalhado recentemente em matas ou áreas rurais endêmicas. Após, levantada a suspeita clínica de LT em paciente com lesão cutânea ou mucosa, deve-se necessariamente submetê-lo a exames laboratoriais para a confirmação diagnóstica. Essa confirmação pode ser feita pela pesquisa do parasito e/ou por métodos imunológicos (CUBA *et al.*, 1986; GONTIJO, CARVALHO, 2003).

## 1.2 TRATAMENTO

Para o tratamento da LT, as drogas de primeira escolha são os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) e, como drogas de segunda escolha, utilizam-se o isotionato de pentamidina e a Anfotericina B. No Brasil, o Ministério da Saúde possui um programa de distribuição gratuita dos medicamentos com repasse aos Estados, e esses disponibilizam as unidades de saúde de acordo com a necessidade do serviço (BRASIL, 2007).

Os antimoniais pentavalentes ( $Sb^{+5}$ ) são drogas consideradas leishmanicidas, pois interferem no metabolismo oxidativo das formas amastigotas de *Leishmania*, ocorrendo uma inibição tanto na glicólise quanto na oxidação de ácidos graxos, processos primariamente

localizados em organelas peculiares denominadas glicossomos. Esta inibição é acompanhada de uma redução na produção de ATP e GTP. Outros mecanismos podem estar envolvidos, como ligação inespecífica do antimônio aos grupos sulfidrílicos das proteínas dos amastigotas (CHULAY *et al.*, 1988; MARSDEN, 1986; BERMAN, 1997). Os mecanismos de ação dos antimoniais ainda são pouco conhecidos. Goodwin e Page (1943), sugeriram a hipótese de que o  $Sb^{+5}$  atuaria como pró-droga que seria convertida em sua forma mais tóxica, o antimonial trivalente ( $Sb^{+3}$ ), dentro ou próximo ao seu local de ação. Assim, para tornar-se ativo, teria que entrar na célula do hospedeiro, cruzar a membrana fagolisossomal, passar pela transformação de  $Sb^{+5}$  para  $Sb^{+3}$  e agir sobre as formas amastigotas intracelulares. A conversão *in vivo* da forma relativamente inerte ( $Sb^{+5}$ ) para a mais tóxica ( $Sb^{+3}$ ) poderia ocorrer dentro das amastigotas ou no interior dos macrófagos (ROBERTS *et al.*, 1995; SERENO *et al.*, 1998; BROCHU *et al.*, 2003).

Atualmente, os antimoniais pentavalentes estão disponíveis sob duas formas: o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o estibogluconato de sódio que corresponde ao  $Sb^{+5}$  conjugado ao ácido glicônico, comercialmente denominado de Pentostam<sup>®</sup>, sendo que este último não é comercializado no Brasil. As duas formulações apresentam eficácias semelhantes, similaridade estrutural e pertencem ao mesmo grupo farmacológico (MARSDEN, 1985; BERMAN 1988; SALDANHA *et al.*, 1999; SALDANHA *et al.*, 2000; DEPS *et al.*, 2000). A formulação disponível no Brasil é o antimoniato-N-metil-glucamina, que é distribuído pelo Ministério da Saúde em ampolas de 5 mL, contendo 405 mg de  $Sb^{+5}$  (1 mL = 81 mg de  $Sb^{+5}$ ) (BRASIL, 2007). Visando padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a dose do antimonial seja calculada em mg/ $Sb^{+5}$ /Kg/dia.

Na forma cutânea a dose recomendada pela OMS para o uso de Glucantime<sup>®</sup> varia entre 10 a 20mg de  $Sb^{+5}$ /Kg/dia por 20 dias. Se não houver cicatrização completa após duas semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido. Persistindo o insucesso administra-se uma das drogas de segunda escolha (BRASIL, 2007).

O  $Sb^{+5}$  é uma droga de utilização exclusivamente parenteral, após a absorção, os antimoniais pentavalentes atingem uma concentração plasmática maior que os trivalentes, sendo que a maior parte da dose utilizada é rapidamente excretada via renal nas primeiras 24 horas (REES *et al.*, 1980). Então, faz-se necessária a administração de doses elevadas do e em regime contínuo, para garantir um elevado teor de antimônio nos tecidos e, assim, obter a eficácia do tratamento. A excreção ocorre em duas fases distintas, uma de eliminação rápida e

outra de eliminação lenta. Na primeira fase, a meia-vida é pequena - aproximadamente duas horas; na segunda fase, a meia-vida é mais lenta, durando aproximadamente 76 horas (REES *et al.*, 1980; TRACY, WEBSTER Jr, 2001).

A toxicidade medida pelo aparecimento de eventos adversos possivelmente tem relação com a dose utilizada, sendo dose dependente. O aumento cumulativo das concentrações basais e a transformação de pentavalente em trivalente parecem ser os fatores determinantes dos efeitos relacionados ao uso da droga. Geralmente ocorrem na segunda metade do tratamento, entre a segunda e à terceira semana (DZAMITIKA *et al.*, 2006).

A frequência do aparecimento dos efeitos adversos é variável, sendo artralgia, mialgia, inapetência, cefaleia, febre, vômitos, tontura e edema no local da administração os mais frequentes (BERMAN, 1988; BERMAN, 1997; DEPS *et al.*, 2000; SALDANHA *et al.*, 2000). A cardio, nefro e hepatotoxicidade dos antimoniais constituem uma importante limitação à segurança. Alterações eletrocardiográficas como achatamento ou inversão de onda T ou prolongamento do intervalo QT são repercussões cardíacas associadas à duração do esquema terapêutico e à dose diária de  $Sb^{+5}$  (BRYCESON *et al.* 1985, CHULAY *et al.*, 1985; CHULAY *et al.*, 1988; SALDANHA *et al.*, 2000). Outros efeitos adversos descritos com menor frequência são alterações da função renal e elevação das enzimas hepáticas, com aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina (VEIGA *et al.*, 1983; MARSDEN, 1985; NAVIN *et al.*, 1992). A ocorrência de morte súbita relacionada ao uso dos antimoniais, embora rara, existe, e parece estar associada ao tempo prolongado de tratamento e com a dose elevada da droga (CHULAY *et al.*, 1985).

A atividade dos antimoniais apresenta variação conforme a espécie e cepa da *Leishmania* envolvida, desde a completa susceptibilidade até resistência à droga (ROMERO, 2000; ROMERO *et al.* 2001, YARDLEY *et al.*, 2006). Fatores como o modo e o tempo de armazenamento podem resultar em alteração na concentração de  $Sb^{+5}$  nas ampolas e influenciar sua eficácia (MARSDEN, 1985; ROMERO *et al.*, 1996).

Alguns estudos foram realizados utilizando o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) na LT causada por *L. (V.) braziliensis*, notando-se índice de eficácia superior a 50% (Quadro 1). Em relação aos resultados obtidos com o uso de antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) no tratamento da LT causada por *L. (V.) guyanensis* foram díspares, com eficácia 26,3% e 53,3% (ROMERO *et al.*, 2001, CHRUSCIAK TALHARI, 2009).

Quadro 1: Relação de estudos que avaliaram a eficácia do antimoniato-N-metilgucamina (Glucantime®) na leishmaniose tegumentar causada por *L. (V.) braziliensis*.

Estudo	Posologia	Índice de Eficácia
SALDANHA <i>et al.</i> , 1999	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	62%
DEEPS <i>et al.</i> , 2000	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	81%
ROMERO <i>et al.</i> , 2001	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	51%
de PAULA <i>et al.</i> , 2003	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM.	73%
ANDERSEN <i>et al.</i> , 2005	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	78%
NAME <i>et al.</i> , 2005	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	82%
MACHADO <i>et al.</i> , 2010	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	53,3%
NEWLOVE <i>et al.</i> , 2011	20mg/Sb <sup>+5</sup> /kg/dia, por 20 dias, via IV ou IM	51,1%

Embora apresentem limitações importantes, tais como, administração parenteral exclusiva, elevada toxicidade, alto custo e tempo prolongado de tratamento, os antimoniais pentavalentes tem apresentando um índice de cura clínica de 60 a 80% quando usado no tratamento da LT (BERMAN, 1988; KOFF, 1994) e, apesar de todas as limitações apresentadas, esta droga representa o principal avanço no arsenal terapêutico da LT (MARSDEN, 1985; BERMAN, 1988). O prognóstico da LC quando tratada com Sb<sup>+</sup> era considerado bom, embora alguns casos tornem-se refratários à terapêutica tradicional. Em estudos atuais, pode-se observar uma redução importante na incidência de cura, com taxas abaixo de 60%, e vem demonstrando redução em sua eficácia ao longo do tempo (MACHADO *et al.*, 2010; NEWLOVE *et al.*, 2011). Infelizmente não existem marcadores de evolução para as formas da doença ou marcadores do desfecho terapêutico, limitando a utilização de formas mais efetivas de tratamento (MARSDEN, 1985).

Considerada uma das drogas de 2ª escolha, as Pentamidinas (isotionato e mesilato) apresentam-se como alternativas terapêuticas desde 1941, sendo o isotionato de hidroxiestilbamidina (diisetonato de 2-hidroxi-4-4'-diamidino estilbeno), considerado a medicação de escolha no tratamento do calazar na África Oriental. Inicialmente, era utilizada para o tratamento da tripanossomíase africana ou doença do sono (LOURIE, YORKE, 1939; MANSON-BAHR, 1959). A pentamidina é um derivado sintético da amidina, eficaz contra

grande número de protozoários patogênicos, incluindo espécies de *Leishmania*. A descoberta da atividade antiprotozoária das diamidinas foi consequente a procura por compostos hipoglicemiantes que pudessem comprometer o metabolismo energético de parasitas (TRACY, WEBSTER Jr, 2001). Atualmente, é utilizado como medicamento de primeira escolha para tratamento de LC em localidades onde há predomínio de *L. (V.) guyanensis* (LAI A FAT *et al.*, 2002; TALHARI *et al.*, 1985; TALHARI *et al.*, 1988; de OLIVEIRA GUERRA *et al.*, 2003) e para profilaxia e tratamento de infecções pulmonares e sistêmicas causadas por *Pneumocystis jiroveci* (FISHMAN, 1998; SANDS *et al.*, 1985; TRACY, WEBSTER Jr, 2001; OUELLETTE, PÉPIN, 2002). A medicação existia sob duas formulações: O metanossulfonato ou mesilato de pentamidina (Lomidine<sup>®</sup>), e o ácido 2-etanossulfônico (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) ou isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup> ou Pentam<sup>®</sup>). É comercializada para uso humano apenas sob a forma de isotionato, em frascos contendo 300mg do sal. O isotionato contém 1g da base de pentamidina por 1,74g do sal bruto (DORLO, KAGER, 2008).

As pentamidinas pertencem ao grupo das diamidinas aromáticas, compostos orgânicos caracterizados por possuírem uma cadeia alcano central inerte, unida através de ligação éter ao grupo amidino polar terminal. A estrutura dos compostos diamidínicos varia no comprimento da cadeia central, com a ligação molecular e na substituição da posição de carbono dois (MURDOCK, KEYSTONE, 1983). O seu mecanismo de ação ocorreria por inibição de diferentes processos celulares, ainda não totalmente elucidados. Pode ser um inibidor competitivo do transporte da arginina ou um inibidor não competitivo do transporte da putrescina e espermidina. A pentamidina catiônica também pode ligar-se preferencialmente ao DNA do cinetoplasto e interferir na replicação e transcrição em nível mitocondrial. Ela também induz mudanças estruturais nas mitocôndrias das leishmanias (WERBOVETZ, 2006; COELHO *et al.*, 2007; BOURREAU *et al.*, 2009). É um derivado sintético da amidina, eficaz contra grande número de protozoários patogênicos, incluindo os agentes da leishmaniose (LOURIE, YORK, 1939).

As pentamidinas são de uso parenteral exclusivo e podem ser administradas por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM), sendo completamente absorvido após administração. Quanto à sua farmacocinética, têm-se várias considerações: os níveis plasmáticos, após dose de 4mg/kg/peso do sal isotionato, variam de 0,2-1,4µg/mL; a meia-vida de eliminação é de 9,4 horas ( $\pm 2,0$ ); o pico máximo alcançado pela droga ocorre cerca de 1 hora após injeção intramuscular, havendo pequeno aumento deste após doses sucessivas. A droga é excretada

não metabolizada, com eliminação diária de 15% a 20%, a maior parte nas primeiras 6 horas. A excreção é predominantemente renal, sendo detectada a nível tecidual em rins, fígado, baço, pulmões, sendo o fígado o órgão de maior concentração da droga e o cérebro o de menor concentração (SNAPPER *et al.*, 1951; WAALKES, DE VITA *et al.*, 1970; DONNELLY *et al.*, 1988). A eliminação renal da substância, em 24 horas, é de 4,1% e a depuração renal (clearance) é de 15,4 l/h ( $\pm 14,9$ ), conforme dados do fabricante (Pentacarinat<sup>®</sup>/Sanofi Aventis).

O fator limitante do uso do isotionato de pentamidina é a sua toxicidade, alterações cardiológicas e nefrotoxicidade (RATH *et al.*, 2003). As reações observadas com maior frequência são dor, induração e abscessos no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, cefaleia, adinamia, hipotensão, mialgias, lipotimias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O diabetes mellitus pode se manifestar a partir da administração da dose total de 1g. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente, e atinge 5% dos pacientes tratados (LOPES, ALMEIDA, 1968; JHA, 1983; GANDA, 1984).

A dose recomendada é de 4mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, de 2 em 2 dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g. Devido ao medicamento ter ação no metabolismo da glicose, pode promover hipoglicemia seguida de hiperglicemia quando do seu uso. O paciente deve ser orientado a alimentar-se antes da administração da medicação e permanecer em repouso quinze minutos antes e após as injeções. O mecanismo da resposta bifásica ainda não está esclarecido, havendo indução de citólise das células beta do pâncreas (COSTA, 1993; de PAULA *et al.*, 2003).

Na Guiana Francesa e países vizinhos, incluindo o Brasil (Região Amazônica), utilizou-se o isotionato de pentamidina em pacientes com a forma cutânea da LT causada por *Leishmania (V.) guyanensis*, na dose de 4mg/kg/dia via intramuscular profunda de 2 em 2 dias por três doses, atingindo dose total de 720mg, com resposta superior a do Sb<sup>+5</sup>. Além disso, os efeitos colaterais foram considerados mínimos segundo vários autores (TALHARI *et al.*, 1985; PRADINAUD *et al.*, 1985). No ensaio clínico, realizado por de Paula *et al.* (2003), envolvendo 79 pacientes com LT (forma cutânea) causada por *Leishmania (V.) braziliensis* ou *Leishmania (L.) amazonensis*, dividiu-se em dois grupos, um com 38 pacientes tratados com isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia/três aplicações/IM, durante uma semana e o outro com 41 pacientes tratados com antimoniato-N-metilglucamina 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/20 dias. Após acompanhamento clínico e laboratorial os autores observaram cura clínica em 71% dos pacientes que usaram isotionato de pentamidina e 73% naqueles que usaram Sb<sup>+5</sup>, concluindo



haver uma eficácia semelhante entre os dois protocolos de tratamento. Em relação aos efeitos adversos, notaram baixa toxicidade cardíaca com o uso do isotionato de pentamidina.

Na região de Corte de Pedra/BA, Correia-Filho *et al.* (1993), utilizou em pacientes com LT (lesões cutâneas) causadas por *L. (V.) braziliensis*, o isotionato de pentamidina na dose de 4mg/kg/dia IM em dias alternados com um total de 10 doses. Os resultados obtidos com a medicação foram similares aos do Sb<sup>+5</sup>.

Costa (1998), no estado do Maranhão, utilizou o isotionato de pentamidina em cinco pacientes com leishmaniose cutânea difusa (LCD) causada *L.(L.) amazonensis*, na dose de 4mg/kg/dia via IM profunda, em 3 séries de 20 doses, 4mg/kg/dose, com administração a cada dois dias e com intervalos de 90 dias para cada série. Como resultado, foi observado que os cinco pacientes apresentaram involução das lesões, apenas um apresentou hiperglicemia após três meses de evolução pós-tratamento. O mesmo desenvolveu quadro de diabetes mellitus insulino dependente. Na forma mucosa, causada pela *L.(V.) braziliensis*, foi usada a dose de 4mg/kg/dia de dois em dois dias por 10 doses com resultados considerados satisfatórios pelos autores, havendo relato de diabetes mellitus após o uso da medicação (SAMPAIO *et al.*, 1988). Estudos realizados por diferentes autores obtiveram índices de eficácia diferentes, para o isotionato de pentamidina, no tratamento de *L.(V.) braziliensis* (Quadro 2). Outros autores obtiveram índices de incidência de cura mais altos, para o isotionato de pentamidina, desta vez para tratamento de lesões cutâneas causadas por *L. (V.) guyanensis* (Quadro 2).

Quadro 2: Relação de estudos que avaliaram a eficácia do isotionato de pentamidina na leishmaniose causada por *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis*.

<b>Espécies de <i>Leishmania</i></b>	<b>Incidência de cura clínica</b>	<b>Posologia</b>	<b>Estudo</b>
<i>L. (V.) braziliensis</i>	71%	4mg/kg/dia – 3 doses IM de 48-48 horas	de PAULA <i>et al.</i> , 2003
	35%	2mg/kg/dia – 7 doses IM- 48-48 horas	ANDERSEN <i>et al.</i> , 2005
<i>L. (V.) guyanensis</i>	87%	4mg/kg/dia – 2 doses IM de 48-48 horas	NACHER <i>et al.</i> , 2001
	78,8%	7mg/kg/dia – 1 dose IM	ROUSSEL <i>et al.</i> , 2006
	83.6%	7mg/kg/dia – 2 doses IM de 48-48 horas	ROUSSEL <i>et al.</i> , 2006
	58,1%	4mg/kg/ dia – 3 doses IM de 72 - 72 horas	NEVES <i>et al.</i> , 2011

Quanto aos custos dos tratamentos, a opção pelo uso de pentamidina apresenta um custo mais elevado, visto que a droga é mais cara. O antimonial pentavalente, por sua vez, tem custos indiretos mais elevados, já que o tratamento é mais longo, o que na maioria das vezes pode causar afastamento do trabalho e requerer maior gasto com uso de insumos hospitalares devido ao tempo prolongado de tratamento. Desta forma, a pentamidina pode apresentar melhor relação custo versus benefício, além de oferecer maior segurança para o tratamento de pacientes cardiopatas (TALHARI *et al.*, 1988; de PAULA *et al.*, 2003).

## 2 JUSTIFICATIVA

Apesar da eficácia dos esquemas com antimoniais pentavalentes ( $\text{Sb}^{+5}$ ), há fatores diversos que limitam o seu uso, como toxicidade, alto custo, esquemas terapêuticos prolongados, uso parenteral exclusivo e instabilidade química, além da eventual falta de resposta ao antimonial (PRADINAUD *et al.*, 1985; de PAULA *et al.*, 2003; SALDANHA *et al.*, 2000; DEPS *et al.*, 2000). Diante dos problemas e limitações do uso dos  $\text{Sb}^{+5}$ , a busca por novas alternativas terapêuticas torna-se fator indispensável para garantir qualidade e segurança aos pacientes em tratamento.

Além de serem poucos os estudos de avaliação de eficácia do tratamento com o isotionato de pentamidina, a falta de padronização do esquema terapêutico, dificulta obtenção de resultados conclusivos e que definam a real importância do isotionato de pentamidina dentro do arsenal terapêutico para o tratamento da LT. Tendo em vista que a recomendação de uma modalidade de tratamento deva ser respaldada pelo reconhecimento de que se obterão os mesmos ou melhores resultados do que os esperados com a utilização do Glucantime<sup>®</sup>, destaca-se a importância da realização de um estudo desta natureza, através de uma análise sequencial e estruturada para estabelecer a influência do tratamento sobre a evolução clínica da lesão.

### 3 OBJETIVO

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a eficácia entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) no tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar (LT) em pacientes procedentes da região do Vale de Jiquiriçá, Bahia.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a incidência de cura clínica entre a utilização do antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>);
- Comparar as taxas de recidiva ao tratamento nos tempos seis e 12 meses.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, do tipo ensaio clínico, randomizado, aberto e controlado, com controles ativos (pacientes submetidos a tratamento com anitimoniato-N-metilglucamina/Glucantime<sup>®</sup>). A escolha de um ensaio aberto foi principalmente em decorrência do uso das medicações aqui estudadas serem administradas por vias diferentes. Sendo assim, para o mascaramento, seria necessário uma administração diária endovenosa durante 20 dias em pacientes que usavam medicação via intramuscular, por um período de 10 dias, e vice-versa, o que poderia ocasionar problemas aos participantes. Com o objetivo principal de avaliar a eficácia das medicações, observando cura e falha, não houve justificativa para essa dupla administração, pois não haveria prejuízo para o desfecho objetivado. A avaliação foi realizada de forma aberta, com o retorno dos pacientes agendados e com acompanhamento em fichas individuais e específicas para o estudo, com devido registro dos dados da evolução da doença, resultados dos exames laboratoriais e presença de eventos adversos, estes questionados e também relatados espontaneamente pelo paciente. A avaliação foi realizada por médicos e enfermeiros participantes da equipe, previamente treinados.

### 4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM/FIOCRUZ), para avaliação e julgamento, sendo posteriormente aprovado com protocolo: 303-2009.

Os pacientes foram informados sobre o caráter experimental do estudo, explicando-lhes as vantagens, possíveis riscos e assegurando o direito de interromper o tratamento quando desejassem. Em caso de menores de idade, a inclusão no estudo dependeu do consentimento escrito de seus representantes legais. Todos os pacientes receberam tratamento

assistido caso ocorresse algum tipo de complicação decorrente dos esquemas terapêuticos utilizados. Foi assinado pelo paciente um termo de consentimento informado para a participação no ensaio clínico e por testemunhas (Anexo 1).

Foi garantido tratamento com o esquema terapêutico tradicional (Sb<sup>+5</sup>) a todos os pacientes que não aceitaram participar do estudo, assim como o seu seguimento evolutivo pós-terapêutico.

#### 4.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Município de Jiquiriçá, região considerada endêmica para a LT, pertencente à região Sudoeste do estado da Bahia, distante 80 km do litoral e 270 km da capital do estado, Salvador. O município possui uma área de 2.113 km<sup>2</sup> e uma população de 14.115 habitantes, a qual está distribuída em parte da zona urbana (6.207 habitantes) e em parte da zona rural (7.908 habitantes). O clima é o tropical, com temperatura média anual de 24°C e índice pluviométrico de 1.500mm anuais. A vegetação predominante é a da floresta Atlântica semidestruída.

Os pacientes foram atendidos no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias (DIP) do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá Dr. Jackson Costa (CERDEJJC), localizado na cidade de Jiquiriçá, Bahia. O referido local é considerado referência para o atendimento dos pacientes pela Secretaria de Saúde do Estado da Bahia - SESAB. Estudos vêm sendo desenvolvidos na área há 12 anos, visando o controle das doenças mais incidentes, como a LT. O CERDEJJC possui como infraestrutura, dois consultórios e um laboratório especializado para os exames laboratoriais para o acompanhamento dos pacientes. Tem-se como serviço de referência terciário o Hospital Municipal de Jiquiriçá (enfermarias de pediatria e clínica médica, localizado na cidade de Jiquiriçá) e Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), pertencente à Universidade Federal da Bahia - UFBA.

#### 4.4 PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado durante o período de 18 meses, tendo início em março de 2010 e encerrando-se em novembro de 2011.

#### 4.5 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo da amostra foram considerados resultados descritos na literatura, estimando que a melhor taxa de resposta seria de 60% para o grupo controle, constituído de pacientes em uso do tratamento convencional (Glucantime<sup>®</sup>) (BERMAN, 1988; SALDANHA *et al.*, 1999; DEPS *et al.*, 2000; ROMERO *et al.*, 2001; de PAULA *et al.*, 2003). Para o grupo experimental (pacientes em uso de Pentacarinat<sup>®</sup>), considerou-se que a melhor taxa de resposta seria de 81%. Este índice foi considerado através de valores aproximados aos descritos na literatura (de PAULA *et al.*, 2003; NACHER *et al.*, 2001; ROUSSEL *et al.*, 2006). Uma resposta distinta foi considerada quando diferença de 20% entre os grupos de tratamento. Adicionalmente, o cálculo foi baseado utilizando nível de significância de 0,05 (alfa) para comparar cada grupo tratado com o isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) ao controle tratado com antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>+5</sup>), poder de 80%, e o número semelhante de pacientes em cada grupo. Neste número já estava considerado um adicional de 10% como um potencial de perda de seguimento.

Foi utilizada a fórmula de Pocock (1987), com objetivo de obter um valor estimado da quantidade necessária de indivíduos em cada grupo de estudo para avaliar a diferença esperada entre o tratamento experimental e o convencional.

Fórmula de Pocock:

$$n = \frac{p_1(100 - p_1) + p_2(100 - p_2) \times f(\alpha\beta)}{d^2}$$

$n$  = número de indivíduos

$p_1$  = taxa de cura esperada para o grupo controle

$p_2$  = taxa de cura esperada para o grupo experimental

$f(\alpha, \beta)$  = função de  $\alpha$  e  $\beta$ , com valor fornecido por uma tabela estatística tendo como referências os valores de  $\alpha$  e  $\beta$ . Considerou-se  $\alpha=0,05\%$  e  $\beta=0,20\%$ .

$d$  = diferença máxima esperada entre os resultados dos esquemas terapêuticos

De posse das variáveis da fórmula, foi possível estimar o número de indivíduos, de 174 pacientes, que seriam divididos aleatoriamente em dois grupos, com 87 participantes cada. O valor foi modificado para 173 no decorrer do estudo, com alterações no total de participantes em cada grupo. Esta mudança se deu em virtude da quantidade de medicação (Pentacarinat<sup>®</sup>) disponível para uso no ensaio terapêutico, sendo, então, esse número alterado para 79 no grupo que fez uso do isotionato de pentamidina e 94 no grupo do antimonial pentavalente.

#### 4.6 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Os casos suspeitos foram encaminhados para realização da IDRM e realização de exames laboratoriais. Após 72 horas, os pacientes retornaram para avaliação da IDRM. Os que apresentaram resultado IDRM positivo, que apresentaram exames laboratoriais considerados dentro dos parâmetros de normalidade, e que cumpriram todos os critérios de inclusão, seguiram o cronograma descrito no Quadro 3.





Quadro 3: Cronograma de acompanhamento de paciente durante e após tratamento.

TRATAMENTO			PÓS-TRATAMENTO		
DIA 0	DIA 10	DIA 20	DIA 50	DIA 80	DIA 110
Cadastramento do paciente (após avaliação dos critérios de inclusão)	Controle do tratamento e da evolução clínica	Controle do tratamento e da evolução clínica	Avaliação da evolução clínica	Avaliação da evolução clínica	Avaliação da evolução clínica
Preenchimento da ficha clínica	Avaliação dos efeitos colaterais	Avaliação dos efeitos colaterais			
Coleta de material para Biópsia	Coleta de sangue para exame de laboratório	Coleta de sangue para exame de laboratório			
Início do tratamento	Medida e descrição da lesão	Medida e descrição da lesão			



## 4.7 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram cadastrados 173 pacientes com LT (forma cutânea) em atividade. O acompanhamento evolutivo após o ensaio terapêutico foi de 12 meses, tendo em vista a possibilidade de recidiva das lesões. A duração total desta fase foi de 18 meses.

### 4.7.1 CASO SUSPEITO

Paciente com lesão cutânea ativa com aspecto sugestivo de LC: única ou múltipla, ulcerada, com bordas elevadas, bem delimitadas e em moldura e com história epidemiológica sugestiva da doença. O paciente com lesão suspeita foi submetido à avaliação clínica e posteriormente realizou exames: imunológico - intradermorreação de Montenegro/IDRM e biópsia da borda da lesão para exame histopatológico. Como existia a possibilidade de não realizar biópsia em 100% dos pacientes, foram determinados os critérios clínico-epidemiológicos positivos e IDRM (+) para determinação da inclusão no estudo.

### 4.7.2 CASO DE LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Paciente com lesão cutânea em atividade, aspecto ulcerado, bordas elevadas e infiltradas, compatível com lesão produzida por *Leishmania sp*, história epidemiológica sugestiva e IDRM(+).

### 4.7.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Ter idade entre 10 a 75 anos, apresentar diagnóstico imunológico (intradermorreação de Montenegro/IDRM (+) e clínico-epidemiológico sugestivo (manifestações clínicas compatíveis com LC: lesão(ões) cutânea(s) ulcerada(s));
- Apresentar até nove lesões cutâneas (não caracterizando a forma cutânea disseminada); presença de no mínimo, uma lesão ulcerada;

- Ter apenas lesões cutâneas de LT, sem evidências de comprometimento mucoso ao exame físico;
- Ausência de história de tratamento prévio com Sb<sup>+5</sup> nos últimos seis meses;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), aceitando a sua inclusão no estudo;
- Exame clínico sem alterações significativas de saúde geral; em caso de mulheres, não estar grávida; sem antecedentes de alcoolismo, consumo de drogas, anafilaxia e/ou alergias, doenças autoimunes, enfermidades crônicas, enfermidades agudas, tratamento psiquiátricos e/ou tratamento imunossupressores; exames complementares dentro dos parâmetros de normalidade;
- Não apresentar quaisquer contraindicações ao uso isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), como diabetes mellitus ou efeitos colaterais que os impediriam de continuar o uso da droga;
- Não apresentar evidência clínica de alterações cardíacas, tuberculose, hanseníase, câncer, diabetes mellitus ou outra doença grave; história de alcoolismo; tratamento com corticosteróides ou outro imunossupressor.
- AST e ALT até 3 vezes o limite superior da normalidade; creatinina serica e uréica 1,5 vez acima do limite da normalidade;

#### 4.7.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Apresentação de intolerância ao esquema terapêutico em uso, com a presença de eventos adversos moderados que não respondem a tratamentos sintomáticos e ou eventos graves que impeçam a continuidade do esquema terapêutico;
- Não adesão ao protocolo: uso irregular da medicação, com falha na administração de três doses consecutivas ou necessidade de conclusão do tratamento por mais de 30 dias;

#### 4.7.5 DEFINIÇÃO DE PERDA

- Solicitação do paciente em qualquer momento do tratamento, de retirar-se do estudo;
- Não comparecimento para avaliação nos dias agendados pós-tratamento.

#### 4.8 ATENDIMENTO CLÍNICO APÓS CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os pacientes com diagnóstico clínico já confirmado de leishmaniose cutânea (LC) e que preencheram os critérios de inclusão no estudo, foram convidados a participar do mesmo, mediante explicação dos procedimentos e leitura do termo de consentimento livre e esclarecido. Após o consentimento e inclusão do paciente no estudo, foi realizada uma avaliação completa, com preenchimento de ficha clínica-epidemiológica, padronizada para o estudo (ANEXO 2). O tratamento foi iniciado até duas semanas após o término das avaliações para definição de caso e avaliações dos critérios de inclusão. Nos casos de recusa, o paciente foi atendido conforme a rotina do CERDEJJC.

##### 4.8.1 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

Foram agendadas consultas para os dias 10, 20, 50, 80 e 110 (D10, D20, D50, D80 e D110) onde foram registrados os dados da evolução da doença e presença ou ausência de eventos adversos. O D110 (três meses após o tratamento) foi considerado tempo limite para avaliação dos desfechos: cura clínica ou falha terapêutica. Os pacientes foram reavaliados aos 6 e 12 meses pós tratamento, a fim de verificar ocorrência de recidiva.

#### 4.9 INSTRUMENTO

Para cada paciente foi aplicado uma ficha protocolo (Anexo 2) constando:

- Identificação (nome, número do registro, idade, sexo, cor e apelido); dados epidemiológicos (local de nascimento, local provável de contágio, residência atual,

tempo de moradia e ocupação); quadro clínico atual (número de lesões, localização e aspectos destas, comprometimento linfático e existência de infecção secundária);

- Exames laboratoriais (exame parasitológico, imunológico e exames complementares); data de aplicação do medicamento; dose por aplicação e dose total; efeitos colaterais; diagnóstico laboratorial; data de alta ambulatorial, com quadro clínico e época de retorno.

#### 4.10 PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS E EXAMES EVOLUTIVOS

Os exames laboratoriais utilizados no auxílio ao diagnóstico e para o acompanhamento da evolução dos pacientes serão descritos a seguir:

- Estudo imunológico - Intradermorreação de Montenegro (IDRM);
- Exame histopatológico.
- Exames complementares

##### 4.10.1 INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO (IDRM)

A IDRM foi realizada em 173 (100%) dos pacientes com suspeita de LT (forma cutânea) para a confirmação diagnóstica antes do tratamento.

Os antígenos utilizados foram preparados no laboratório de imunoparasitologia (LIP) do CPqGM/FIOCRUZ, utilizando-se formas promastigotas de *Leishmania*, foram lavadas duas vezes em solução salina tampão (pH 7,2), centrifugadas e ressuspensas em água destilada e sonicadas (cinco períodos de um minuto a 20KHz a 4°C). A leitura da reação foi efetuada com 72 horas após o inóculo utilizando régua milimetrada. A interpretação foi baseada na área de induração apresentada, sendo adotados os seguintes valores de referência: <5mm = negativo; ≥5mm = positivo (PESSOA, PESTANA, 1941; CUBA-CUBA *et al.*, 1984).

#### 4.10.2 BIÓPSIA

As amostras da(s) lesão(ões) foram coletadas no CERDEJJC. Após realização de antissepsia com gaze, solução de cloreto de sódio a 0,9% e anestesia local com lidocaína a 2%, sem vasoconstritor, foi realizada biópsia na borda da lesão que apresentasse maiores sinais de atividade clínica, utilizando-se punch de 4 mm e obtendo-se fragmento para exame histopatológico, que foram conservados em tubos de eppendorf contendo solução de formaldeído a 10%. Posteriormente estes tubos contendo os fragmentos eram trazidos para o laboratório (LASP) do CPQGM/Fiocruz, Bahia, sob os cuidados do pesquisador, Prof. Dr. Sérgio Arruda, responsável pelos exames e laudos histopatológicos utilizados em nosso estudo.

#### 4.10.3 EXAMES COMPLEMENTARES

- Dosagem de níveis glicêmicos;
- Dosagem de ureia;
- Dosagem de creatinina;
- Hemograma completo;
- Dosagem de aminotransferases (AST/ALT);
- Dosagem de amilase;
- Exame parasitológico de fezes (EPF).

Essa avaliação foi realizada antes do início do esquema terapêutico e no final do tratamento, sendo repetida após um mês, caso alguma alteração tenha sido detectada anteriormente. Esses exames foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do CERDEJJC e no Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) do CPqGM/FIOCRUZ-Bahia.

#### 4.11 ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Utilizou-se o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), fabricado pelo laboratório Aventis e o Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), fabricado pelo laboratório



Wellcome Foundation, Inglaterra, ambos doados pelo Ministério da Saúde do Brasil especificamente para o desenvolvimento do estudo.

Os grupos formados (G1 e G2) foram submetidos aos tratamentos seguindo-se os esquemas propostos abaixo:

- G1: Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) na dose de 4mg/kg/peso de 2 em 2 dias por 5 doses com aplicação intramuscular 1x ao dia;
- G2: Glucantime<sup>®</sup> dose de 15mg/kg/dia durante 20 dias com aplicação endovenosa 1x ao dia.

O antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) utilizado no estudo apresenta-se comercialmente em frasco-ampola contendo 405mg/Sb<sup>+5</sup> para administração parenteral. A administração do Glucantime<sup>®</sup> foi realizada por via venosa (EV), usando-se agulha 25x7, com o paciente sentado (duração de aplicação  $\geq 5$  minutos), não havendo diluição da medicação. A referida medicação foi fornecida pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), gerência das leishmanioses do Ministério da Saúde do Brasil.

O Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) utilizado no estudo apresenta-se comercialmente em frasco-ampola. Cada frasco-ampola contém 300mg de isotionato de pentamidina para uso parenteral. Optou-se pela via intramuscular (IM) com agulha 25x7, com o paciente deitado em decúbito dorsal (duração de aplicação  $\geq 3$  minutos). O conteúdo do frasco-ampola foi diluído em 3mL de água estéril para injeção, a dose calculada foi retirada e então, administrada por via IM, preferencialmente na região glútea. A referida droga foi fornecida pela Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, gerência das leishmanioses do Ministério da Saúde do Brasil, com Lote n° 2A 7001, Laboratório Wellcome Foundation - England.

A administração na maior parte dos casos 76 (43,9%) foi realizada de segunda a sexta-feira no CERDEJJC e, nos finais de semana, no hospital local. Os residentes em outros municípios portavam uma ficha para registro da administração, com data e assinatura do profissional que executou.

#### 4.12 RANDOMIZAÇÃO

Foram incluídos 173 pacientes de forma consecutiva, divididos e randomizados em dois grupos: G1: isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) e G2: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), distribuídos da seguinte maneira - grupo controle (Glucantime<sup>®</sup>) e experimental (Pentacarinat<sup>®</sup>). A alocação dentro de cada grupo foi realizada com auxílio do programa GraphPad Software<sup>™</sup> (QuickCalcs), por uma profissional médica não vinculada ao projeto.

#### 4.13 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA

- Cura clínica: cicatrização completa da(s) lesão (ões); ausência de edema, eritema ou área de ulceração, em qualquer fase do seguimento clínico, dentro do período de 3 meses a partir da conclusão do esquema terapêutico;
- Falha terapêutica: ausência de modificação das lesões após tratamento; persistência de sinais de atividade na lesão (edema, eritema), mesmo com reepitelização ou melhora clínica; reativação da doença em lesões já cicatrizadas após a(s) lesão (ões) original (is) ter (em) cicatrizada(s) após 3 meses de acompanhamento, ou qualquer outra evolução clínica da lesão, diferente das definições de cura.

O paciente cujo desfecho principal constatado foi de falha terapêutica era submetido a um novo esquema terapêutico. Caso fosse do grupo experimental, recebia uma série de antimonial pentavalente (Glucantime<sup>®</sup>), na dose de 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dose, por via endovenosa, diariamente durante 20 dias. Se alocado no grupo controle, recebia uma nova série do antimonial pentavalente (Glucantime<sup>®</sup>), com a mesma dose prescrita anteriormente.

#### 4.14 EVENTOS ADVERSOS

Os pacientes incluídos no estudo durante e após a utilização do esquema terapêutico foram interrogados quanto a possíveis efeitos colaterais relacionados à terapêutica. Foram avaliadas as alterações laboratoriais que poderiam impedir o início ou indicar a suspensão da

administração do medicamento. Foi utilizada uma ficha de acompanhamento terapêutico do paciente (Anexo 2), na qual eram registrados os eventos adversos. Este procedimento foi adotado a cada avaliação clínica e laboratorial do ensaio terapêutico realizado. Todos os eventos adversos que ocorreram durante o tratamento do estudo foram registrados independentemente de estar ou não associados à medicação em uso. Os sintomas referidos nos últimos 15 dias antes da primeira exposição ao tratamento do estudo foram documentados para dissociá-los da terapêutica adotada. A documentação dos eventos adversos incluiu data de início e término. A gravidade dos efeitos foram avaliadas de acordo com os critérios CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

#### 4.14.1 CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

Alteração clínico-laboratorial não detectada na primeira consulta que ocorreu durante a realização do esquema terapêutico, sem haver possível relação casual com outros fatores. Os efeitos adversos foram considerados leves, moderados ou graves:

- Efeitos adversos leves: sinais e sintomas relacionados com o uso das medicações que foram tolerados pelo paciente, sem necessidade de interferência medicamentosa sintomática, nem de interrupção da terapêutica específica;
- Efeitos adversos moderados: sinais ou sintomas relacionados ao esquema terapêutico, que necessitem do uso de medicamentos para tratamento sintomático sendo necessária a suspensão temporária do tratamento específico, nestes casos, foram considerados após avaliação da resposta ao uso de sintomáticos;
- Efeitos adversos graves: sinais e sintomas não contornáveis a não ser com a suspensão da medicação específica. Manifestações clínicas de disfunções renais, cardíacas ou hepáticas ou outras alterações clínicas não toleradas pelo paciente e que não regrediram com o uso de medicamentos para tratamento sintomático.

#### 4.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas nas fichas clínicas foram registradas em um banco de dados criado no programa EPI-Info 2000 for Windows versão 3.3.2 (Center For Diseases Controls. Epidemiology Program Office, Atlanta, Geórgia). A partir deste banco de dados foram realizados os testes estatísticos necessários para determinação da significância das diferenças de médias (teste t-Student). As diferenças de proporções foram testadas com o uso do teste exato de Fisher e o teste qui-quadrado. Para todas as análises foi fixado o limite de significância estatística menor ou igual a 0,05.

Aferiu-se a homogeneidade entre os grupos terapêuticos para que não houvesse influência de fatores que pudessem modificar o desfecho final (cura clínica e falha terapêutica). Foi analisada a distribuição das variáveis: sexo, idade, número de lesões, localização, tempo de evolução da doença e provável local de aquisição de infecção. Para as análises foi fixado o limite de significância igual a 0,05.

A análise do desfecho principal de tratamento foi feita pela comparação dos coeficientes de incidência (CI) de cura e falha de cada grupo, realizando-se as seguintes análises:

- Análise por protocolo: para esta análise foram considerados somente os pacientes com adesão completa ao protocolo;
- Análise por intenção de tratar: foram considerados todos os pacientes incluídos no estudo, mesmo aqueles considerados como perda por não terem seguimento adequado.

Para quantificar a associação entre desfecho observado e o grupo de tratamento, foram determinados os riscos relativos de falha e cura clínica (com respectivo intervalo de confiança de 95%). Foi feita uma análise da associação de característica clínico-laboratorial, com o desfecho de cada grupo de tratamento. Foram consideradas variáveis relacionadas à resposta terapêutica: sexo, idade, número de lesões, cor de pele e local da lesão. Cada grupo de tratamento teve seus eventos adversos descritos para comparação da incidência dos mesmos. O p-valor e o risco relativo foram estimados.

## 5 RESULTADOS

Cumpriram critérios de inclusão no estudo 173 pacientes, randomizados para os dois grupos de tratamento, 79(45,7%) para tratamento com o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) (G1) e 94(54,3%) para tratamento com antimoniato-N-metigluamina (Glucantime<sup>®</sup>) (G2). No decorrer do estudo oito pacientes foram considerados como perdas em decorrência do não comparecimento aos retornos agendados (acompanhamento da evolução clínica) e a não conclusão do desfecho final. Foram realizadas análises com 173 pacientes (análise por intenção de tratar) e de 165 com acompanhamento até o desfecho final (análise por protocolo), excluindo-se, assim, os casos em que houve perda de acompanhamento.

Foi realizada biópsia da borda da lesão em 73(42,2%) pacientes do ensaio, dentre os quais, em 46 (63,0%) foram encontrados formas *Leishmania* ou amastigotas, 24(32,9%) apresentaram inflamação crônica granulomatosa compatível com LC e três (4,1%) pacientes tiveram resultados não conclusivos (Tabela 1).

Tabela 1: Pesquisa de parasitos nos 73 pacientes incluídos no estudo de eficácia de Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

Exame	Frequência absoluta	Frequência relativa
<b>Biópsia (n =73)</b>		
<i>Leishmania</i> e/ou amastigota positivo	46	63,0
Inflamação granulomatosa compatível com LC	24	32,9
Não conclusivo	3	4,1

## 5.1 COMPARABILIDADE ENTRE OS GRUPOS ANTIMONIATO-N-METILGLUCAMINA ( $Sb^{+5}$ ) E ISOTIANATO DE PENTAMIDINA

Os resultados da comparação da homogeneidade entre os grupos em relação às variáveis sócio-demográficas e clínicas, demonstraram que os grupos são comparáveis entre si, não havendo diferença estatisticamente significativa na maior parte das variáveis, apenas em relação ao possível local de aquisição da infecção. Houve predomínio do sexo masculino em ambos os grupos, com 45 (57,0%) pacientes no G1 e 56 (59,6%) no G2. Quanto à cor da pele houve predomínio de casos em pacientes de cor parda, com 36 (45,6%) pacientes no G1 e 55 (58,5%) no G2. A média de idade foi de 29,0 anos, com desvio padrão de 11,6 para o G1, e de 30,0 anos, com desvio padrão de 12,1 para G2. A distribuição por extratos de faixa etária mostra que em ambos os grupos a faixa entre 21 a 30 anos foi a que apresentou maior número de casos.

Os possíveis locais de aquisição da infecção dos pacientes avaliados no presente estudo foram às regiões rurais dos municípios de Jiquiriçá e Mutuípe pertencentes à região do Vale do Jiquiriçá, Sudoeste da Bahia. No G1 a maioria dos casos foi proveniente da zona rural de Jiquiriçá, com 39 (49,4%) pacientes, no G2 a maior parte dos casos foi proveniente da região de Mutuípe, com 38 (40,4%) pacientes. Houve diferença estatisticamente significativa ( $p= 0,006$ ) em relação ao possível local de infecção. Quanto à ocupação, o trabalho em lavoura também foi predominante entre os grupos, com 67(84,8%) pacientes exercendo esse tipo de atividade no G1 e 82(87,3%) no G2. A análise da homogeneidade entre os dois grupos terapêuticos demonstrou semelhança entre eles (Tabela 2).

Tabela 2: Comparação da homogeneidade entre os grupos submetidos à terapêutica com o Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

Variáveis	TERAPÊUTICA		p-valor
	Pentamidina <sup>®</sup> (n=79)	Glucantime <sup>®</sup> (n=94)	
<b>Sexo</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0,66
Masculino	45 (57,0)	56 (59,6)	
Feminino	34 (43,0)	38 (40,4)	
<b>Cor da pele<sup>1</sup></b>			0,14
Branco	22 (27,8)	18 (19,2)	
Pardo	36 (45,6)	55 (58,5)	
Negro	21 (26,6)	21 (22,3)	
<b>Idade média (anos)<sup>2</sup></b>	<b>29,0 ± 11,6</b>	<b>30,0 ± 12,1</b>	0,55
11-20	23 (29,1)	22 (23,4)	
21-30	24 (30,4)	35 (37,2)	
31-40	18 (22,8)	12 (12,8)	
41-50	11 (13,9)	19 (20,2)	
>50	3 (3,8)	6 (6,4)	
<b>Provável local de aquisição de infecção</b>			0,006
Jiquiriçá	39 (49,4)	37 (39,4)	
Mutuípe	15 (19,0)	38 (40,4)	
Ubaíra	11 (13,9)	06 (6,4)	
Laje/Amargosa	14 (17,7)	13 (13,9)	
<b>Ocupação</b>			0,68
Lavrador	67 (84,8)	82 (87,3)	
Outras	12 (15,2)	12 (12,7)	

<sup>1</sup>característica atribuída pelo entrevistador; <sup>2</sup>média±desvio padrão.

### 5.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O número de lesões apresentado pelos pacientes foi, na maior parte dos casos, de apenas uma lesão, em 54 (68,3%) pacientes do G1 e 59 (61,8%) pacientes do G2, observou-se predomínio de lesões em membros inferiores nos dois grupos, 50 (56,2%) pacientes do G1 e 66 (60,5%) do G2, seguida de membros superiores, com valores próximos entre os grupos. (Tabela 3)

A maioria dos pacientes do G1, 53 (67,1%), apresentava lesões que mediam em seu maior diâmetro entre 1,1 a 3,0 cm, com média de 2,15 cm. No G2, essa quantidade foi de 51 (54,3%) pacientes, com média de 2,17 cm. O tempo médio de evolução das lesões, no momento da inclusão no estudo, foi de 1,6 meses no G1 e 1,7 meses no G2 (Tabela 3).



Tabela 3: Características clínicas apresentadas pelos grupos submetidos à terapêutica com o Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

Variáveis	TERAPÊUTICA		p-valor
	Pentamidina <sup>®</sup> (n=79)	Glucantime <sup>®</sup> (n=94)	
<b>Nº de lesões</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	0,29
1	54 (68,3)	59 (61,8)	
2	16 (20,3)	17 (19,1)	
≥3	9 (11,4)	18 (19,1)	
<b>Localização da lesão</b>			0,10
Cabeça	11(12,4)	6 (5,5)	
Tórax	5 (5,6)	11 (10,1)	
Membros superiores	23 (25,8)	26 (23,9)	
Membros inferiores	50 (56,2)	66 (60,5)	
<b>Tamanho das lesões<sup>1</sup></b>	<b>2,15 (±0,94)</b>	<b>2,17 (± 1,38)</b>	0,89
< 1,0 cm	15 (19,0)	24 (25,5)	
1,1 – 3,0 cm	53 (67,1)	51 (54,3)	
> 3,1 cm	11 (13,9)	19 (20,2)	
<b>Tempo de evolução das lesões<sup>1</sup></b>	<b>1,65 (±1,10)</b>	<b>1,70 (± 0,92)</b>	0,78
1 – 2 meses	69 (87,3)	85 (90,4)	
3 – 04 meses	8 (10,1)	7(7,5)	
≥05 meses	2 (2,6)	2 (2,1)	

<sup>1</sup>média±desvio padrão

## 5.2 ANÁLISE DOS DESFECHOS PRINCIPAIS: CURA CLÍNICA E FALHA TERAPÊUTICA

### 5.2.1 INTENÇÃO DE TRATAR

Dos 173 pacientes que participaram do estudo, 79(45,7%) foram tratados com isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) (G1). Destes, três pacientes não tiveram seguimento clínico suficiente para definição do desfecho (cura clínica ou falha terapêutica) e foram incluídos na análise considerando o pior resultado possível, ou seja, que tenham evoluído para falha terapêutica. Neste grupo, 26 pacientes evoluíram para cura clínica e a taxa de cura obtida foi de 32,9% (Tabela 4).

Dos 94 (54,3%) pacientes tratados com Glucantime<sup>®</sup> (G2), cinco pacientes não tiveram seguimento clínico suficiente, considerando-os, portanto com o pior desfecho (falha terapêutica). Cinquenta e cinco pacientes evoluíram com cura clínica, com taxa de cura de 58,5% (Tabela 4).

Na análise comparativa entre os grupos, os pacientes tratados com Pentacarinat<sup>®</sup> tiveram 1,71 vezes maior probabilidade de apresentar falha comparada aos pacientes tratados com o Glucantime<sup>®</sup>. A diferença estimada na taxa de cura foi de 25,6 % (Tabela 4).

Tabela 4: Comparação da eficácia terapêutica do Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup> no tratamento da leishmaniose cutânea (LC).

Grupo	TRATAMENTO	
	Pentacarinat <sup>®</sup> (n=79)	Glucantime <sup>®</sup> (n=94)
Intenção de tratar <sup>1</sup>	n(%)	n(%)
Incidência de Cura Clínica (%)	26 (32,9)	55 (58,5)
Diferença nas taxas de Cura	25,60%	
Incidência de Falha (%)	53 (67,1)	39 (41,5)
Risco Relativo de Cura e IC95%	0,58 (0,43-0,80)	1,66 (1,26-2,21)
Risco Relativo de Falha e IC95%	1,71 (1,26-2,34)	0,60 (0,45-0,80)

<sup>1</sup>Pacientes considerados perda foram incluídos como falha terapêutica

### 5.2.2 ANÁLISE POR PROTOCOLO

Foram considerados para esta análise, os pacientes com completa adesão ao protocolo, com acompanhamento clínico em todas as etapas determinadas e com desfecho de cura ou falha, definidos, num total de 165 pacientes tratados nos dois grupos. A taxa de cura no G1 foi de 34,2%, enquanto que, a taxa de cura no G2 foi de 61,8%. A probabilidade dos pacientes que usaram Pentacarinat<sup>®</sup> em não responder ao tratamento foi de 1,79 vezes, maior quando comparados ao do grupo tratado com o Glucantime<sup>®</sup>. A diferença estimada na taxa de cura foi de 27,6% (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação da eficácia terapêutica do Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup> no tratamento da leishmaniose cutânea (LC).

Grupo	TRATAMENTO	
	Pentacarinat <sup>®</sup> (n=76)	Glucantime <sup>®</sup> (n=89)
Análise por protocolo <sup>1</sup>	n(%)	n(%)
Incidência de Cura Clínica (%)	26(34,2)	55(61,8)
Diferença de taxa	27,60%	
Incidência de Falha (%)	50(65,8)	34(38,2)
Risco Relativo de Cura	0,56(0,41-0,76)	1,77(1,32-2,37)
Risco Relativo de Falha	1,79(1,32-2,44)	0,58(0,43-0,77)
Perda (%)	3(3,8)	5(5,3)

<sup>1</sup>Foram excluídos das análises as perdas, pacientes sem desfecho constatado.

### 5.2.3 DESCRIÇÃO DAS FALHAS

No período de três meses após o término dos esquemas terapêuticos, foi registrada falha terapêutica em 84(50,9%) pacientes. Destes, 50(65,8%) foram tratados com Pentacarinat<sup>®</sup> e 34(38,2%) com Glucantime<sup>®</sup>. A maioria das falhas deu-se em decorrência da piora das lesões, em 52% dos pacientes do G1 e 47% do G2, seguido de cicatrização incompleta em 34% dos pacientes do G1 e 29,4% do G2. Apresentaram novas lesões 8% dos pacientes do G1 e 11,8% do G2. Evoluíram concomitantemente com piora da lesão e surgimento de novas lesões, 6% dos pacientes do G1 e 11,8% do G2 (Tabela 6).

Tabela 6: Detalhamento das falhas terapêuticas ocorridas no estudo comparativo entre Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup> durante três meses de tratamento.

Grupo	TRATAMENTO	
	Pentacarinat <sup>®</sup> (n=76)	Glucantime <sup>®</sup> (n=89)
Pacientes analisados <sup>1</sup>	n(%)	n(%)
Falhas (%)	50 (65,8)	34 (38,2)
Cicatrização incompleta (%)	17(34,0)	10(29,4)
Piora da lesão(ões) <sup>2</sup> (%)	26 (52,0)	16 (47,0)
Novas lesões (%)	4 (8,0)	4(11,8)
Piora da lesão e Novas lesões (%)	3 (6,0)	4 (11,8)

<sup>1</sup>Foram excluído os pacientes considerados perda de seguimento; <sup>2</sup>Pacientes com piora aparente, com lesão em atividade com ou sem aumento no tamanho da lesão.

#### 5.2.4 DESCRIÇÃO DE CURA

As curas foram registradas a partir da finalização do tratamento (D20), com 1 mês pós-tratamento (D50), 2 meses pós-tratamento (D80) e 3 meses pós-tratamento (D110). O desfecho de cura clínica foi observado em 81 pacientes. Evoluíram para a cura clínica no G1 26 (34,2%) pacientes e no G2, 55 (61,8%). As curas ocorridas no G1 foram registradas, em sua maioria, no 2º mês pós-tratamento, em 46% dos pacientes. No G2, houve maior frequência de registro de cura no primeiro mês pós-tratamento, em 36,4% dos pacientes (Tabela 7).

Tabela 7: Descrição do tempo de registro de cura clínica ocorridas no estudo comparativo entre Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup> durante três meses de acompanhamento após término do tratamento.

Grupo	TRATAMENTO	
	Pentacarinat <sup>®</sup> (n=76)	Glucantime <sup>®</sup> (n=89)
Pacientes analisados <sup>1</sup>	n(%)	n(%)
Cura (%)	26 (34,2)	55 (61,8)
Tempo do registro de Cura		
D20	3 (11,5)	7 (12,7)
D50 (1 mês)	5 (19,2)	20 (36,4)
D80 (2 meses)	12 (46,2)	19 (34,5)
D110 (3 meses)	6 (23,1)	9 (16,4)

<sup>1</sup>Foram excluídos os pacientes considerados perda de seguimento

### 5.2.5 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS E DESFECHOS DE CURA CLÍNICA E FALHA TERAPÊUTICA

Não houve diferença nas taxas de cura em relação ao sexo, cor da pele, idade, tempo de doença ou tamanho das lesões (Tabela 8).

Tabela 8: Dados clínico-demográficos e a associação com o desfecho dos 165 pacientes no estudo comparativo entre Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

Característica	TRATAMENTO				p-valor
	Pentacarinat <sup>®</sup>		Glucantime <sup>®</sup>		
	Cura (=26) n (%)	Falha (n=50) n (%)	Cura (n=55) n (%)	Falha (n=34) n (%)	
<b>Sexo</b>					0,62
Masculino	16 (36,4)	28 (63,6)	36 (69,2)	16 (30,8)	
Feminino	10 (31,3)	22 (68,7)	19 (51,4)	18 (48,6)	
<b>Cor da pele</b>					0,06
Branca	5 (22,7)	17 (77,3)	11 (61,1)	7 (38,9)	
Parda	13 (38,3)	21 (61,7)	34 (66,7)	17 (33,3)	
Negra	8 (40,0)	12 (60,0)	10 (50,0)	10 (50,0)	
<b>Idade</b>					0,83
Média (anos)	29,2±9,3	29,4±12,9	30,1±12,4	30,6±11,2	
<b>Tempo de doença</b>					0,13
Média	1,53±0,7	1,66±1,2	1,81±1,1	1,55±0,6	
<b>Nº de lesões</b>					0,53
Média	1,53±1,1	1,62±1,3	1,60±0,9	1,87±1,6	
<b>Tamanho das lesões</b>					0,43
Média	2,00±1,2	2,23±0,8	2,48±1,5	3,06±1,7	
<b>Local da lesão</b>					0,08
Cabeça	4 (36,4)	7 (63,6)	3 (50,0)	3 (50,0)	
Tórax	1 (22,2)	5 (77,8)	7 (64,7)	2 (35,3)	
Membro superior	5 (23,8)	16 (76,2)	15 (60,0)	10 (40,0)	
Membro inferior	18 (36,7)	31 (63,3)	40 (64,5)	22 (35,5)	

### 5.2.6 ANÁLISE COMPARATIVA DOS EVENTOS ADVERSOS NOS GRUPOS DE ESTUDO, POSSIVELMENTE RELACIONADAS A TERAPÊUTICA ADOTADA.

Houve diferença entre os dois grupos na incidência dos eventos adversos. Os pacientes foram questionados ou referiram de forma espontânea a ocorrência de reações adversas possivelmente relacionadas ao tratamento. No G1, 49(62,1%) pacientes apresentaram algum evento adverso entre o início do tratamento e o vigésimo dia de avaliação, sendo que no D10

foram 45,6% dos pacientes e no D20, 16,5%, demonstrando diferença estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ). No G2, 56(59,6%) pacientes referiram efeitos colaterais, 35,1% pacientes no D10 e 24,5% no D20 (Tabela 9).

Em relação ao tipo de evento adverso, verificou-se que, no D10, anorexia esteve mais presente em pacientes que usaram Glucantime<sup>®</sup>, em 10(30,3%) pacientes. Náuseas e vômitos foram descritas com maior frequência em quem fez uso de Pentacarinat<sup>®</sup>, em 15(41,7%) pacientes. Os demais efeitos adversos tiveram incidência semelhante nos dois grupos. No D20, 11(26,2%) pacientes que usaram Glucantime<sup>®</sup>, apresentaram artralgia e mialgia. No grupo do Pentacarinat<sup>®</sup>, cinco pacientes referiram mialgia (38,5%), (Tabela 9).



Tabela 9: Manifestações clínicas apresentadas por pacientes submetidos ao tratamento com Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

EF. COLATERAIS	TRATAMENTO					
	Pentacarinat <sup>®</sup>			Glucantime <sup>®</sup>		
	D10	D20	p-valor	D10	D20	p-valor
<b>Eventos Adversos</b>	n (%)	n (%)	0,001	n (%)	n (%)	0,12
Sim	36 (45,6)	13 (16,5)		33 (35,1)	23 (24,5)	
Não	43 (54,4)	66 (83,5)		61 (64,9)	72 (75,5)	
<b>Quais</b>						
Artralgia	12 (33,3)	3 (23,1)		11 (33,3)	11 (47,8)	
Mialgia	10 (27,8)	5 (38,5)		9 (27,3)	11 (47,8)	
Dor abdominal	8 (22,2)	3 (23,1)		6 (18,2)	3 (13,0)	
Anorexia	6 (16,7)	3 (23,1)		10 (30,3)	8 (34,8)	
Náuseas e/ou vômito	15 (41,7)	2 (15,4)		6 (18,2)	2 (8,7)	
Febre	9 (25,0)	3 (23,1)		7 (21,2)	7 (30,4)	
Outros	15 (41,7)	–		15 (45,5)	–	

Na análise comparativa da incidência global de eventos adversos houve diferença estatisticamente significativa em relação à ocorrência de náuseas e vômitos entre o G1 e o G2, em 30,6% e 10,7% dos pacientes, respectivamente, (Tabela 10).

Tabela 10: Análise comparativa da incidência global de eventos adversos referidos ou questionados por pacientes submetidos à terapêutica com o Pentacarinat<sup>®</sup> e Glucantime<sup>®</sup>.

EF. COLATERAIS	TRATAMENTO			
	Pentacarinat <sup>®</sup>	Glucantime <sup>®</sup>	RR	p-valor
	(n= 49)	(n=56)		
Artralgia	12 (24,5)	11 (19,6)	1.16	0,55
Mialgia	10 (20,4)	9 (16,0)	1.23	0,43
Dor abdominal	8 (16,3)	6 (10,7)	1.34	0,31
Anorexia	6 (12,2)	10 (17,9)	0,82	0,53
Náuseas e/ou vômitos	15 (30,6)	6 (10,7)	1.90	0,005
Febre	9 (18,4)	7 (12,5)	1.33	0,30
Outros	15 (30,6)	15 (26,8)	1.18	0,47

Dos 25(31,4%) pacientes que realizaram exames laboratoriais antes e após o tratamento e fizeram uso de Pentacarinat<sup>®</sup>, apenas um paciente apresentou alteração nos exames complementares (ureia), com valores acima do normal, (Tabela 11).

Tabela 11: Alterações laboratoriais de 25 pacientes com LC antes e depois do tratamento com Pentacarinat<sup>®</sup>.

Exames laboratoriais	Pentacarinat <sup>®</sup> (n=25)		
	Abaixo do normal	Normal	Acima do normal
<b>Bioquímica</b>			
Ureia	–	24	01
Creatinina	–	25	–
TGO	–	25	–
TGP	–	25	–
Amilase	1	24	–
<b>Hemograma</b>			
Hemoglobina	1	21	2
Leucócitos	–	25	–
• Neutrófilos	–	25	–
• Eosinófilos	2	21	1
Plaquetas	–	25	–

Vinte e cinco pacientes tratados com Glucantime<sup>®</sup> (26,6%) realizaram exames pré e pós-tratamento, poucos pacientes tiveram alterações nos exames laboratoriais: apenas um apresentou alteração em AST e ALT, e dois apresentaram alteração em amilase. Os pacientes desse grupo também não apresentaram alterações importantes nos exames realizados (Tabela 12).

Tabela 12: Alterações laboratoriais de 25 pacientes com LC antes e depois do tratamento com Glucantime®

Exames laboratoriais	Glucantime® (n=25)		
	Abaixo do normal	Normal	Acima do normal
<b>Bioquímica</b>			
Ureia	–	20	–
Creatinina	–	20	–
AST	–	19	1
ALT	–	19	1
Amilase	–	18	2
<b>Hemograma</b>			
Hemoglobina	–	20	–
Leucócitos	–	20	–
• Neutrófilos	–	20	–
• Eosinófilos	02	15	03
Plaquetas	–	20	–

## 6 DISCUSSÃO

O que motivou o desenvolvimento do estudo na região do Vale do Jiquiriçá foi a alta incidência da leishmaniose tegumentar (LT), doença considerada endêmica na região e que constitui importante problema de saúde pública, evidenciando assim, a necessidade de estudos que possam contribuir para um melhor entendimento do tratamento desta doença.

Por ser a droga preconizada pelo Ministério da Saúde (MS) de administração exclusivamente endovenosa e requerer que os pacientes desloquem-se por longas distâncias em busca do diagnóstico, tratamento e acompanhamento, que somado às dificuldades na acessibilidade da região e a perda do dia de trabalho, resultam em baixa adesão ao plano terapêutico.

Para comparar a eficácia entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e o isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) no tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar (LT), 94 pacientes foram tratados com Glucantime<sup>®</sup> e 79 pacientes com Pentacarinat<sup>®</sup>. O diagnóstico de LT foi baseado inicialmente na avaliação clínica associado a um teste cutâneo de hipersensibilidade tardia (IDRM+), uma vez que os demais exames diagnósticos não estavam disponíveis no momento da admissão dos pacientes no estudo. A confirmação diagnóstica por visualização do parasito foi realizada através de exame histopatológico, porém não foi possível realizar esse exame em todos os pacientes que participaram do estudo. A sensibilidade e especificidade do teste IDRM foi analisada em um estudo de Costa *et al.* (1996), mostrando que a sensibilidade e especificidade do teste correspondem a 92,5% e 90.9% respectivamente, considerado positivo uma endureção  $\geq 5$ mm.

Após análise dos resultados de nosso estudo, foi possível afirmar que os objetivos foram cumpridos de forma satisfatória. O perfil dos pacientes, em sua maioria, continua sendo o de pacientes jovens, do sexo masculino, lavradores, com renda menor que um salário mínimo, que apresentam lesão única, úmida, entre um e três cm, que se localizam principalmente em membros inferiores. Estes resultados são compatíveis com o padrão epidemiológico de transmissão mais comum na região do Vale do Jiquiriçá - associado à penetração do homem nas matas, para atividades laborais. As atividades laborais mais frequentes relatadas pelos pacientes do estudo foram o trabalho na lavoura, comum nas áreas endêmicas de LT no Brasil (DOURADO *et al.*, 1989; BASANO, CAMARGO, 2004).

A comparação entre os dois grupos demonstrou homogeneidade entre os mesmos, quanto às variáveis: sexo, idade, possível local de infecção, número de lesões, características das lesões, localização das lesões, área da lesão e tempo de evolução. Em ambos os grupos, o maior acometimento foi em membros inferiores, onde foram encontrados diferentes resultados em relação à terapêutica adotada. No grupo dos pacientes que usaram Pentacarinat<sup>®</sup>, 49(64,5%) as lesões estavam localizadas em membros inferiores, sendo que destes 18(36,7%) evoluíram com cicatrização total e 31(63,3%) cursaram com falha terapêutica, já o grupo que fez uso do Glucantime<sup>®</sup>, 62(69,7%) das lesões localizavam-se em membros inferiores, 40 (64,5%) evoluíram com cura clínica e 22 (35,5%) cursaram com falha terapêutica. O resultado sugere uma melhor difusão do Glucantime<sup>®</sup> em membros inferiores, levando ao aumento da taxa de cura em lesões neste segmento. Romero (2000), demonstrou uma associação negativa entre as lesões de extremidades inferiores e cura, levando maior tempo para ocorrer cicatrização, possivelmente por condições circulatórias não favoráveis deste segmento, quando comparado a outros segmentos do corpo, e também pela frequência maior de infecção bacteriana secundária, que atuariam como fator de co-morbidade.

No presente estudo a evolução dos pacientes foi analisada quanto aos principais desfechos: cura clínica e falha terapêutica. Os pacientes foram acompanhados por três meses após o término do tratamento para definição do desfecho principal. Foram realizadas análises que evidenciaram maior frequência de falha em pacientes tratados com isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>), sendo esta superior àquela atribuída ao Glucantime<sup>®</sup>, com 50 (65,8%) e 34 (38,2%) pacientes, respectivamente. Essa diferença demonstrou significância estatística ( $p= 0,001$ ). Costa, (informação pessoal), em 19 pacientes com a forma cutânea da LT produzido por *L.V. braziliensis* utilizando os mesmos medicamentos, foi observado cura em 42,8% dos pacientes, mostrando também que não houve diferença significativa entre os tratamentos utilizados. de Paula *et al.* (2003), também não encontraram diferença significativa entre a utilização do isotionato de Pentamidina e Glucantime<sup>®</sup>, porém a Pentamidina foi feita em menor tempo de tratamento (3 doses). Costa *et al.* (1986), na região de Corte de Pedra, Bahia, realizou um estudo no qual descreveu a ocorrência de cura de 92,3% em pacientes tratados com monoterapia (Glucantime<sup>®</sup> 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia) por um período de 10 dias. Porém, na maioria dos casos, os pacientes tiveram que fazer uma segunda série da medicação, chegando assim, a esse índice de cura. Já Oliveira-Neto *et al.* (1996), utilizando Glucantime<sup>®</sup>, no tratamento na LT, não verificaram diferença na eficácia com a utilização de doses 3mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia/30 dias e 22mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, pelo mesmo período de tempo. Tais

estudos demonstram que as taxas de cura dos pacientes que utilizam Glucantime<sup>®</sup> no tratamento da LT vêm ao longo do tempo apresentando uma diminuição de eficácia, relacionado à dose e ao tempo de tratamento na LT.

Correia-Filho *et al.* (1996), comparando à eficácia do antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>), do isotianato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) e sulfato de aminosidine (Gabbromicina<sup>®</sup>), no tratamento da forma cutânea de LT, causada por *L.(V.) braziliensis*. Não foi encontrada pelos autores diferença entre os tratamentos. Após o período de um ano de acompanhamento dos pacientes, a incidência de cura encontrada foi superior a 90% e a frequência de efeitos colaterais graves não foi observada em nenhum dos esquemas realizados. No presente estudo também não foi observado evento adverso grave em nenhum dos esquemas propostos. Dos pacientes que fizeram uso de Pentacarinat<sup>®</sup>, não houve paciente que apresentasse hiperglicemia durante ou após o tratamento. Alguns estudos mostram que a toxicidade das diamidinas aromáticas é um fator limitante do seu uso (CORREIA-FILHO *et al.*, 1996; BERMAN, 1997; de PAULA *et al.*, 2003). Hipoglicemia e hiperglicemia foram relatadas com o uso das pentamidinas em diversos estudos (OSEI *et al.*, 1984; SHAPE *et al.*, 1983; BERMAN, 1997). Costa *et al.* (1995), relataram um caso de diabetes mellitus insulino dependente após uso do isotionato de pentamidina no tratamento da leishmaniose cutânea difusa no estado do Maranhão, Brasil.

Em relação a outras drogas alternativas no tratamento da LT, poderemos citar o desoxicolato de anfotericina B, considerada como droga de 2<sup>a</sup> escolha no tratamento da LT pelo MS. A mesma tem eficácia comprovada, porém requer administração venosa, em unidade hospitalar e, devido a sua toxicidade, seu uso é restrito às formas graves ou refratárias da doença. Segundo Olliaro e Bryceson (1993), os complexos lipídicos associados a essa droga também são utilizados como tratamento da doença, como uma alternativa possivelmente mais eficaz e menos tóxica. Romero (1995), avaliou o sulfato de aminosidine (Gabbromicina<sup>®</sup>), e observou uma incidência de cura de 47,6% em 21 pacientes portadores de forma mucosa da LT. Após um ano de seguimento observou-se perda auditiva bilateral nas altas frequências dos pacientes.

Castro *et al.* (1995), obtiveram cura com a utilização do sulfato de aminosidine (Gabbromicina<sup>®</sup>), em um caso de LV refratário ao uso do Glucantime<sup>®</sup>, mesmo quando associado a Gama-interferon. Hepburn *et al.* (1994), em pacientes com LT, encontraram um índice de cura de 59% dos tratados com o sulfato de aminosidine (Gabbromicina<sup>®</sup>) e de 88% dos tratados com estibogluconato de sódio (Pentostam<sup>®</sup>). Foram observadas leucopenia e

elevação dos níveis de aminotransferases com o uso do estibogluconato de sódio e não foram observados efeitos tóxicos com aminosidina. Nenhum estudo aqui citado conseguiu comprovar superioridade em relação à eficácia e toxicidade dos Sb<sup>+5</sup>.

A incidência de cura no grupo de pacientes que usaram isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) foi de 26(34,2%), divergente dos resultados encontrados em estudos anteriores, que mostram taxas de cura clínica acima de 70% até 89% (SAMPAIO, MARSDEN, 1997; PRADINAUD, 1991; de PAULA, 2003).

Ourives-Neves *et al.* (2011), mostrou eficácia similar entre o isotionato de pentamidina e o antimonial pentavalente para o tratamento da LT causada por *L. guyanensis*, com eficácia de 58,1% para a pentamidina e 55,5% para o antimoniato. Diferente do nosso estudo com a LT causada por *L. braziliensis*, onde obtivemos diferença de 27,6% na taxa de cura entre os grupos estudados. A diferença de incidência de cura entre os grupos G1 e G2 foi estatisticamente significativa ( $p= 0,001$ ), nas análises por intenção de tratar e por protocolo.

A probabilidade de cura foi maior para os pacientes que fizeram uso do Glucantime<sup>®</sup>, com 1,75 vezes mais chances de curar, enquanto que, no grupo do Pentacarinat<sup>®</sup> o risco foi de 0,57. A utilização do isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>) no tratamento da LT apresentou um risco aumentado de 1,75 vezes mais chance de falha. O risco para quem fez uso do Glucantime<sup>®</sup> foi de 0,63, sugerindo menor chance de falha. A taxa de abandono foi maior nos pacientes alocados no grupo do Glucantime<sup>®</sup>, com seis pacientes, enquanto, quatro pacientes no grupo do Pentacarinat<sup>®</sup>.

Dentre outros fatores, a dificuldade do tratamento da LT se dá pela resposta individual ao tratamento. Essa resposta está condicionada a diversos fatores tais como: espécie de *Leishmania* responsável pela enfermidade, condições imunológicas dos pacientes e a própria resposta individual à infecção. As falhas foram em decorrência da piora das lesões na maioria dos casos e outros motivos, como reações adversas. O período de observação pós-tratamento coincide com o recomendado pelo MS do Brasil. Para os pacientes que evoluíram com falha terapêutica, a conduta adotada foi o retratamento com nova série de Glucantime<sup>®</sup>.

As drogas utilizadas no tratamento da LT em nosso estudo podem apresentar efeitos adversos considerados leves, moderados e graves. Entre eles, os mais relatados foram, artralgia e mialgia, relatada por pacientes de ambos os grupos estudados, sendo os mesmos considerados de leve intensidade. A incidência dos eventos adversos foi semelhante nos dois grupos. Em uma análise separada por tempo de tratamento, observou-se que no (D10) os

pacientes referiram mais eventos quando comparado ao (D20). Para os pacientes que fizeram uso do isotionato de Pentacarinat<sup>®</sup>, possivelmente foi devido ao término do tratamento se dar no décimo dia, o que coincide com a data da avaliação. Porém, os que usaram o Glucantime<sup>®</sup> ainda estavam em tratamento. Não foi observado em qualquer dos grupos diferença nos tipos de efeitos adversos apresentados. Náuseas/vômitos estiveram mais presentes em pacientes do G1 ( $p = 0,005$ ), anorexia foi mais relatada no G2, porém a diferença não foi estatisticamente significativa, os demais efeitos colaterais tiveram frequências semelhantes. Vários autores demonstram em seus estudos a frequência maior de efeitos com o uso do Glucantime<sup>®</sup> (MARSDEN, 1985; SALDANHA *et al.*, 1999). Os eventos adversos presentes no D10 estavam reduzidos, mas não ausentes no D20, principalmente no G2, mostrando a transitoriedade destes, estando de acordo com o estudo realizado por Hueb (2007). No presente estudo, não foi registrado qualquer evento adverso considerado grave. Os pacientes foram reavaliados com seis e doze meses, a fim de verificar a ocorrência de recidivas. No presente estudo não houve casos de recidiva em ambos os grupos.

Na análise dos exames laboratoriais pré e pós-tratamento, os dois grupos apresentaram resultados sem alteração no conjunto, com médias semelhantes antes, durante e após tratamento, apesar de alguns estudos relatarem um aumento dos níveis séricos de AST, ALT, BT, BD, BI, Amilase e Lipase quando do uso de Sb<sup>+5</sup>, também relacionada com a presença da droga no fígado em proporção não totalmente conhecida (BERMAN, 1985; BERMAN, 1988; SALDANHA *et al.*, 2000; DEPS *et al.*, 2000).

Os resultados descritos neste estudo mostraram que o isotionato de pentamidina, medicamento de segunda escolha dentro das alternativas oferecidas pelo MS, não é uma droga com melhor resposta terapêutica, quando comparada à droga de primeira escolha (Glucantime<sup>®</sup>), portanto a relação risco versus benefício não justifica a substituição do antimoniato-N-metolglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) pelo isotionato de pentamidina (Pentacarinat<sup>®</sup>). Porém, a taxa de cura obtida com o uso do Glucantime no grupo de comparação, mostrou-se baixa e inadequada para um tratamento de primeira linha, e tem demonstrado a cada vez mais redução de sua eficácia, com índices de cura cada vez menores.

Estes resultados são válidos para áreas com as mesmas espécies e com padrões epidemiológicos semelhantes (paciente jovem, sexo masculino, lavrador). Os resultados aqui alcançados com o Glucantime<sup>®</sup> estão de acordo com os resultados descritos em literatura, principalmente em estudos mais atuais.



Os baixos resultados de eficácia apresentados por ambas às medicações, bem como as dificuldades operacionais (medicamentos de uso prolongado, exclusivamente parenteral, com necessidade de comparecimento a serviços de saúde e associados frequentemente a eventos adversos), evidenciam a necessidade urgente de novas opções terapêuticas para a LT.

## 7 CONCLUSÃO

- A taxa de cura obtida com o uso do Pentacarinat<sup>®</sup> foi inferior à taxa de cura estimada para realização deste estudo, sendo inferior à obtida com o Glucantime<sup>®</sup> em todas as análises realizadas;
- O esquema utilizado com a Pentacarinat<sup>®</sup> mostrou-se seguro, com frequência de eventos adversos, semelhantes quando comparados aos pacientes que usaram Glucantime<sup>®</sup>;
- Não houve taxas de recidivas nos grupos avaliados.

## REFERÊNCIAS

- ANDERSEN, E. N. *et al.* Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 72, p. 133-137, 2005.
- BASANO, S. A.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 7, p. 328-337, 2004.
- BERLIN, C. Leishmania recidiva cutis. **Leish. Arch. Derm. Syphilol.**, v. 41, p. 874-886, 1940.
- BERMAN, J. D. *et al.* Biochemical mechanism of the antileishmanial activity of the sodium stibogluconate. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 27, p. 916-920, 1985.
- BERMAN, J. D. Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanics, clinical efficacy, and future strategies. **Rev. Infect Dis.**, v. 10, p. 560-86, 1988.
- BERMAN, J. D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. **Clin. Infect Dis.**, v. 24, p. 684-703, 1997.
- BOURREAU *et al.* In leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* infection, distinct intralésional interleukin-10 and Foxp3 mRNA expression are associated with unresponsiveness to treatment. **J. Infect Dis.**, v. 199, p. 576-9, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de controle e vigilância da leishmaniose tegumentar americana.** Brasília, DF, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana.** Brasília, DF, 2010.
- BRITO, A. C. *et al.* Leishmaniose e demais protozooses de interesse dermatológico. In: AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R.; AZULAY-ABULAFIA, L. (Eds). **Dermatologia.** 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 428-35.
- BROCHU, C. *et al.* Antimony uptake systems in the protozoan parasite Leishmania and accumulation differences in antimony-resistant parasites. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 47, p. 3073-9, 2003.
- BRYCESSON, A. D. M. *et al.* Visceral unresponsive to antimonial drug II: response to high dosage sodium stibogluconate or prolonged treatment with pentamidine. **Trans. R. Soc. Trop. Med Hyg.**, v. 79, p. 705-14, 1985.
- CASTRO, C. *et al.* Eficácia do sulfato de aminosidina na leishmaniose visceral grave, resistente ao tratamento com antimonial pentavalente. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 28, p. 273-277, 1995.

CHRUSCIAK TALHARI, A. **Pesquisa clínica para avaliar a eficácia e segurança da miltefosina oral em pacientes com leishmaniose cutânea causada por *Leishmania guyanensis*, comparada ao tratamento com antimonial pentavalente.** 2009. Tese. (Doutorado) - Universidade do Estado do Amazonas. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus, 2009.

CHULAY, J. D. *et al.* Eletrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with antimony( sodium stibogluconate). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 34, p. 702-709, 1985.

CHULAY, J. D. *et al.* Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 82, p. 69-72, 1988.

COELHO, A. C. *et al.* Role of the ABC transporter PRP1 (ABCC7) in pentamidine resistance in *Leishmania amastigotes*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 51, p. 3030-2, 2007.

CORREIA-FILHO, D. **Estudo comparativo entre o antimoniato de meglumina, isotionato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* (L.V.b).** 1993. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília, Brasília, 1993.

CORREIA-FILHO, D. *et al.* Estudo Comparativo entre o Antimoniato de Meglumina, Isotianato de Pentamidina e Sulfato de Aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias por *Leishmania (Viannia) braziliensis* – L.(V.)b. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 29, p. 447-453, 1996.

COSTA, C. A. *et al.* Montenegro skin test-evaluation of the composition and stability of the antigen preparation. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 91, p. 193-194, 1996.

COSTA, J. M. L. *et al.* Diabetes mellitus associated with pentamidine isethionate in diffuse cutaneous leishmaniasis. **Rev Soc. Bras Med Trop.**, v. 28, p. 405-407, 1995.

COSTA, J. M. L. Epidemiologia das leishmanioses no Brasil. **Gaz. Méd. Bahia**, v. 75, p. 3-23, 2005.

COSTA, J. M. L. Estudo da leishmaniose cutânea difusa no estado do Maranhão, Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, p. 401-403, 1998.

COSTA, J. M. L. O uso clínico das pentamidinas (isotionato de pentamidina) com especial referência nas leishmanioses. **Acta. Amazônica**, v. 23, p. 163-172, 1993.

CUBA, C. A. C. *et al.* Cultivation of *Leishmania braziliensis braziliensis* from skin ulcers in man under field conditions. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, p. 456-457, 1986.

CUBA-CUBA, C. *et al.* Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. I. Laboratory diagnosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 17, p. 161-167, 1984.

de OLIVEIRA GUERRA, J. A. *et al.* Clinical and diagnostic aspects of American tegumentary leishmaniosis in soldiers simultaneously exposed to the infection in the Amazon Region. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, p. 587-90, 2003.

de PAULA, C. D. R. *et al.* Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, p. 365-71, 2003.

DEPS, P. D. *et al.* Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metilglucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, p. 535-43, 2000.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comp. Imm. Microbiol. and Infect. Dis.**, v. 27, p. 305-18, 2004.

DESJEUX, P. Human Leishmaniasis: Epidemiology and Public Health Aspects. **World Health Stat Quart.**, v. 45, n. 2/3, p. 267-275, 1992.

DESJEUX, P. Leishmaniasis, public health aspects and control. **Clin Dermatol.**, v. 14, p. 417- 423, 1996.

DONNELLY, H. *et al.* Distribution of pentamidine in patients with AIDS. **J Infect Dis.**, v. 157, p. 985-989, 1988.

DORLO, T. P. C.; KAGER, PA Pentamidine dosage: a base/salt confusion. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 2(5):e225, 2008.

DOURADO, M. I. C. *et al.* Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana e suas relações com a lavoura e o garimpo, em localidade do Estado da Bahia (Brasil). **Rev. Saúde Pública**, S. Paulo, v. 23, p. 2-8, 1989.

DZAMITIKA, S. A. *et al.* Role of residual Sb(III) in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP1-mediated resistance. **Chem. Biol. Interact.**, v. 160, p. 217-224, 2006.

FISHMAN, J. A. Treatment of infection due to *Pneumocystis carinii*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 42, p. 1309-1314, 1998.

FONSECA, A. P. M.; FONSECA, W. S. M. Leishmaniose tegumentar difusa – Relato de um caso. **Ann. Bras. Dermatol.**, v. 61, p. 145-149, 1986.

GANDA, O. P. Pentamidine and Hypoglicemia. **Ann. Intern. Med.**, v. 100, p. 464,1984.

GONTIJO, B.; de CARVALHO, M. L. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, p. 71-80, 2003.

GOODWIN, L. C.; PAGE, J. E. A study of the excretion of organic antimonials using a polarographic procedure. **Biochem. J.**, v. 22, p. 236–240, 1943.

- HEPBURN, N. C. *et al.* Aminosidine (paramomycin) versus sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 88, p. 700-703, 1994.
- HUEB, M. **Avaliação do leishvancin no tratamento da leishmaniose cutânea.** 2007. 187 f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Mato Grosso, 2007.
- JHA, T. K. Evaluation of diamidine compound (pentamidine isothionate) in the treatment of resistant cases of Kalazar occurring in North Bihar, India. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 77, p. 167-170, 1983.
- JONES, T. C. *et al.* Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. **J. Infect Dis.**, v. 156, p. 73-83, 1987.
- KOFF, A. B. Treatment of cutaneous leishmaniasis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 31, p. 693-708, 1994.
- LAI A FAT, E. J. *et al.* Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. **Int. J. Dermatol.**, v. 41, p. 796-800, 2002.
- LAINSON, R.; SHAW, J. J. A brief history of genus *Leishmania* (Protozoa: Kinetoplastida) in the Americas with particular reference to Amazonian Brazil. **Ciencia Cult.**, v. 44, p. 94-106, 1992.
- LAINSON, R. *et al.* The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to eco-epidemiology of the disease in Amazonia. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 89, p. 435-443, 1994.
- LAINSON, R.; SHAW, J. J. Evolution, classification and geographical distribution. In: PETERS, W.; KILLICH-KENDRICK, K. **The leishmaniasis in biology and medicine.** London: Academic Press, 1987.
- LOPES, C. F.; ALMEIDA, M. A. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana por uma pentamidina. **Hospital**, v. 73, p. 249-257, 1968.
- LOURIE, E. M.; YORK, W. Studies in chemotherapy XXI. The trypanocidal action of certain aromatic diamidines. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 33, p. 289-304, 1939.
- MACHADO, P. R. *et al.* Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A randomized and controlled trial. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, p. 912, 2010.
- MANSON-BAHR, P. E. C. East African kala-azar with special reference to the pathology, prophylaxis and treatment. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 53, p. 123-136, 1959.
- MARSDEN, P. D. Mucosal Leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, p. 859-876, 1986.
- MARSDEN, P. D.; NONATA, R. R. Mucocutaneous leishmaniasis. A review of clinical aspects. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 9, p. 309-326, 1975.

MARSDEN, P. D. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 18, p. 187-198, 1985.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Leishmanioses Tegumentar e Visceral no Brasil - Antropozoonoses Emergentes e Perspectivas de Controle. **Cad. Saude Públ.**, v. 10 (Suppl. 2), p. 359-375, 1994a.

MARZOCHI, M. C. A.; MARZOCHI, K. B. F. Proposta de uma classificação clínica simplificada para as leishmanioses tegumentares do novo mundo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 27(Suppl. 1), p. 91, 1994b.

MURDOCK, J. K.; KEYSTONE, J. S. Two forms of pentamidine. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 128, p. 508, 1983.

NACHER, M. *et al.* Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. **Ann Trop Med Parasitol.**, v. 95, p. 331-6, 2001.

NAME, R. Q. *et al.* Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. **Ann. Bras. Dermatol.**, v. 80, p. 249-54, 2005.

NAVIN, T. R. *et al.* Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. **J. Infect. Dis.**, v. 165, p. 528-34, 1992.

NEWLOVE T. *et al.* Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and *Leishmania braziliensis*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, p. 551-555, 2011.

OLIVEIRA, C. I. *et al.* Clinical utility of polymerase chain reaction-based detection of *Leishmania* in the diagnosis of american cutaneous leishmaniasis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 37, p. 149-153, 2003.

OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* High and low doses of antimony (Sb<sup>+5</sup>) in american cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 91, p. 207-209, 1996.

OLLIARO, P. L.; BRYCESON, A. D. M. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. **Parasitol. Today**, v. 9, p. 323-328, 1993.

OSEI, K. *et al.* Diabetogenic Effect of Pentamidine (in vitro and in vivo Studies in a Patient with Malignant Insulinoma). **Am. J. Med.**, v. 77, p. 41-46, 1984.

OUELLETTE, M.; PÉPIN, J. **Pentamidine**. Class, 2002.

OURIVES-NEVES, L. *et al.* Estudo clínico randomizado comparando antimoniató de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento de leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, p. 1092-101, 2011.

- PAES, M. G. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana. In: TONELLI, E.; FREIRE, L.M.S. (Eds). **Doenças infecciosas na infância e adolescência**. 2ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p.1251-70.
- PESSOA, S. B.; PESTANA, B. R. A intradermorreação de Montenegro nas campanhas sanitárias contra leishmaniose. **Arq. Hig.**, São Paulo, v. 6, p. 124-37, 1941.
- POCOCK, S. J. **Clinical trials: A practical approach**. Great Britany Chichester, 1987. 265p.
- PRADINAUD, R. *et al.* Pentamidina – Excelente terapêutica na leishmaniose cutânea. Esquema de tratamento idealizado na Guiana Francesa em dose única. **An. Bras. Dermatol.**, v. 6, p. 385-387, 1985.
- PRADINAUD, R. *et al.* Bilan de 10 années de traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidina en Guyane Française: à propos de 1025 cas. **Nouv. Derm.**, v. 10, p. 456-461, 1991.
- RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, p. 550-553, 2003.
- REES, P. H. *et al.* Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **Lancet**, v. 2, n. 8188, p. 226-9, 1980.
- ROBERTS, W. L. *et al.* *In vitro* antileishmanial properties of tri and pentavalent antimonial preparations. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 39, p. 1234–1239, 1995.
- ROMERO, G. A. S. **Avaliação do sulfato de aminosidine em tratamento da leishmanose mucosa causada por *L.(V.) b.*** 1995. Tese. Universidade de Brasília, DF, 1995.
- ROMERO, G. A. *et al.* Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 65, p. 456-465, 2001.
- ROMERO, G. A. *et al.* High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metal: a comparative approach using historical controls. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 8, p. 145-149, 2003.
- ROMERO, G. A. *et al.* Physico-chemical characteristics of meglumine antimoniate in different storage conditions. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 29, p. 461-465, 1996.
- ROMERO, G. A. **Estudo da doença cutânea causada por *L.(V.)braziliensis* e *L.(V.) guyanensis*.** 2000. Tese (Doutorado) - Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2000.
- ROUSSEL, M. *et al.* Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 100, p. 307-14, 2006.



SALDANHA, A. C. R. *et al.* Comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, p. 383-8, 2000.

SALDANHA, A. C. R. *et al.* Comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis treatment: I. Efficacy and safety. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, p. 383-7, 1999.

SAMPAIO, R. N. R. *et al.* Tratamento com pentamidina de seis casos da forma mucosa da leishmaniose tegumentar. **An. Bras. Dermatol.**, v. 6, p. 439-442, 1988.

SAMPAIO, R. N. R.; MARSDEN, P. D. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B lipossomal. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, p. 125-8, 1997.

SANDS, M. *et al.* Pentamidine: a review. **Rev. Infect. Dis.**, v. 41, p. 187-194, 1985.

SERENO, D. *et al.* Axenically grown amastigotes of *Leishmania infantum* used as an in vitro model to investigate the pentavalent antimony mode of action. **Antimicrob. Agents Chemother**, v. 42, p. 3097-3102, 1998.

SHAPE, S. M. Pentamidine and Hypoglycemia. **Ann. Intern. Med.**, v. 99, p. 128, 1983.

SILVEIRA, F. T. *et al.* An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil, caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi*. sp. A new leishmanial parasite of man in the Amazon region. **Parasite**, v. 9, p. 43-50, 2002.

SILVEIRA, F. T. *et al.* Clinical and immunopathological spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – a review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v. 99, p. 239-251, 2004.

SNAPPER, L. *et al.* Determination of stilbamidine and a hydroxystilbamildine, deposited in parenchymatous organs and tumours. **Cancer**, v. 4, p. 1246, 1951.

TALHARI, S. *et al.* Leishmaniose no estado do Amazonas - aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. **An. Bras. Dermatol.**, v. 63, p. 433-38, 1988.

TALHARI, S. *et al.* Tratamento de leishmanioses tegumentar americana. Resultados preliminares com pentamidina. **An. Bras. Dermatol.**, v. 60, p. 361-364, 1985.

TRACY, J. W.; WEBSTER Jr, L. T. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections: amebiasis, trichomoniasis, trypanosomiasis, leishmaniasis, and other protozoal infections. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. (Eds). **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001. p. 1097-1113.

VEIGA, J. P. *et al.* Renal tubular dysfunction treated with pentavalent antimonial. **Lancet**, v. 2, p. 569, 1983.

WAALKES, T. P.; DE VITA, B. T. The determination of pentamidine (4-4'-diamidinophenoxy-pentane) in plasma, urine and tissue. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 78, p. 871-878, 1970.

WERBOVETZ, K. Diamidines as antitrypanosomal, antileishmanial and antimalarial agents. **Curr. Opin. Investig Drugs**, v. 7, p. 147-57, 2006.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of the Leishmaniasis**. Geneva, 1990. 158p. (Technical Report Series 793).

WHO. World Health Organization. **Control of the leishmaniasis**. Geneva: World Health Organization, 2000.

WHO. World Health Organization. **Report of the Consultative Meeting on Cutaneous Leishmaniasis**. Geneva, Switzerland, 2008.

YARDLEY, V. *et al.* American tegumentary leishmaniasis: is antimonial treatment outcome related to parasite drug susceptibility? **J. Infect. Dis.**, v. 194, p. 1168-1175, 2006.

**ANEXO**

## ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto: Estudo comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>+5</sup>) e o Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat<sup>+5</sup>) em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar.**

Investigador Principal: Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa

Telefones: Local de Trabalho: 71-31 76 23 51 / Residencial 71-33 47 64 23

Você está participando de algum outro estudo clínico? \_\_\_\_\_ Sim \_\_\_\_\_ Não

**Sua Participação é Voluntária**

Este consentimento informado lhe dá informações sobre o estudo que será discutido com você. Uma vez, você tenha compreendido o estudo, e caso você concorde em participar, você será solicitado a assinar este consentimento informado. Você receberá uma cópia para guardar.

Antes de você aprender sobre este estudo, é importante que saiba o seguinte:

- Sua participação é completamente voluntária.
- Você pode decidir não participar ou retirar-se do estudo em qualquer momento sem perder os benefícios do seu tratamento no ambulatório.

**Objetivos do Estudo**

- **Você está sendo convidado/a para participar de um estudo de pesquisa cujo nome é “Estudo comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime<sup>+5</sup>) e o Isotionato de Pentamidina<sup>®</sup> em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar”, tendo como objetivo tratar a leishmaniose tegumentar conhecida como “ferida brava”. Nós esperamos estabelecer qual é a mais segura e ótima dose de Pentamidina que deve ser usada no tratamento da leishmaniose tegumentar “ferida brava”, comparando com o Glucantime<sup>®</sup>, ambas são drogas consideradas leishmanicidas (drogas que matam o parasita *Leishmania*, responsável pela doença ferida brava), atuando em fases diferentes do metabolismo do parasito (fases do ciclo de vida) do mesmo;**
- Estudos anteriores já demonstraram que a Pentamidina tem poder leishmanicida com diversos esquemas terapêuticos, incluindo o que nós pretendemos realizar, o que estes estudos foram criticados, foi em sua amostra de pacientes, sempre com pequenos

grupos, impossibilitando uma conclusão definitiva sobre sua eficácia. Com o nosso estudo deveremos ter um numero de pessoas satisfatório para termos certeza quanto à importância da dose e tempo de tratamento com este medicamento;

- As drogas usadas neste estudo para tratar a ferida brava são as mesmas drogas que você usaria para tratar esta doença caso não estivesse participando deste estudo. O Glucantime<sup>®</sup> com esta dose, é considerada 1<sup>a</sup> escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar e a Pentamidina<sup>®</sup> de 2<sup>a</sup> escolha (na impossibilidade do uso da 1<sup>a</sup>, devemos usar a 2<sup>a</sup> medicação). Não sabemos ainda, qual a melhor dose e o melhor tempo de tratamento com a Pentamidina<sup>®</sup> na leishmaniose tegumentar no Brasil, tendo em vista que o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde é o mesmo utilizado no Continente Africano. Portanto, a dose que usaremos é a indicada pelo Ministério da Saúde, porém, o tempo de uso da mesma é menor, correspondendo à dose considerada experimental (não foram ainda aprovadas pelo consenso brasileiro).
- Você foi selecionado/a para participar deste estudo, porque em você houve diagnóstico de leishmaniose tegumentar (ferida brava) e precisa iniciar o tratamento da doença.
- Esta pesquisa irá estudar 180 pessoas com o diagnóstico de ferida brava na região do Vale do Jiquiriçá (Região Sudoeste do estado da Bahia) e todos serão recrutados no Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC (localizado no Município de Jiquiriçá).

### **Procedimentos**

- Se você decidir participar do estudo, Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa (que é o coordenador do estudo) e sua equipe de pesquisadores vai coletar amostras de sangue para ter certeza de que você não tem nenhuma lesão no fígado, rins, pâncreas que limite o uso das drogas para o tratamento da LT. Você usará uma das seguintes drogas mostradas na tabela abaixo:

Drogas	Formulação	Frequência	Via de administração	Numero de Doses
Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime <sup>®</sup> )	15mg /kg	1 x ao dia	Endovenosa	20
Isotionato de Pentamidina <sup>®</sup>	4mg/kg	2/2 dias	Intramuscular	05

- Um exame clínico será realizado para ter certeza de que você não tem nenhum problema clínico ou dos nervos e que você preenche ou não os critérios para participar deste estudo;
- Se você for mulher, realizará um teste de gravidez antes de ser incluída no estudo e em ocasiões em que exista a suspeita de gravidez. Durante o curso deste estudo você deve concordar em usar um método para evitar a gravidez;
- Após você ser escolhido de acordo com os critérios de inclusão do estudo e aceitar participar, se todos os exames e resultados estiverem dentro dos limites do normal, você será randomizado (sorteado) para iniciar o esquema com Glucantime<sup>®</sup> ou Pentamidina (tratamento para a leishmaniose tegumentar). Isso quer dizer que você tem igual chance de entrar para qualquer um dos grupos listados abaixo. Você não poderá escolher em qual grupo deverá ficar (grupo que usará Glucantime<sup>®</sup> ou grupo da Pentamidina), mas após o sorteio você e seu médico saberão em que grupo você será tratado;
- Uma vez por mês (a cada 4 semanas por 3 meses) você visitará o ambulatório para realizar avaliação clínica para confirmar que você está clinicamente curado e que não está tendo nenhum efeito adverso às medicações;
- Todos os resultados dos exames laboratoriais lhe serão fornecidos caso você solicite. As visitas no ambulatório durarão aproximadamente 1 hora. Você pode ser solicitado a vir ao ambulatório mais frequentemente, caso seja necessário (apresentar efeitos colaterais a alguma das medicações usadas).

- Ao completar 6 meses após ter tomando as medicações, você será informado que seu tratamento foi completado e deverá ser acompanhado por um período de 12 meses, pela equipe coordenada por Dr. Jackson Costa.

### **Gravidez**

- Se você é uma mulher sexualmente ativa, será necessário que durante sua participação neste estudo você use um método anticoncepcional eficiente para prevenir que um feto seja exposto a uma medicação potencialmente perigosa e de risco para a criança;
- Se você estiver grávida, você talvez não possa participar deste estudo. Você deve entender que se estiver grávida, ou ficar grávida durante o estudo, ou se estiver amamentando, você ou seu bebê podem ser expostos a um risco tanto para você como seu filho.
- Para confirmar que você não está grávida, você realizará um teste de gravidez antes de iniciar este estudo. Você deve concordar, em evitar relações sexuais ou usar pelo menos dois dos métodos anticoncepcionais (um dos quais tem que ser o uso da camisinha) julgado eficiente por esta equipe de pesquisa e que não interferirá com este estudo (exemplo: camisinha e pílula anticoncepcional).
- Você deve entender que uma gravidez pode ocorrer a despeito do uso correto de um método anticoncepcional. Sendo assim, você deverá notificar seu médico no CERDEJJC o mais rápido possível, caso você perceba que tenha ocorrido falha no método anticoncepcional ou se você ficar grávida. Em qualquer uma dessas situações você pode vir a ser retirada do estudo.

### **Responsabilidades do Paciente**

Você deve:

- Tomar sua medicação prescrita seguindo a orientação do seu médico;
- Sempre comparecer as consultas marcadas. Caso não seja possível comparecer a uma consulta marcada, você deve entrar imediatamente em contato com a enfermeira do estudo para remarcar sua consulta;

- Contar ao médico/a ou enfermeira que lhe atende neste estudo qualquer efeito colateral que você apresente, visita a outro médico ou hospitalização que aconteça no decorrer deste estudo;
- Contar ao médico/a ou enfermeira que lhe atende neste estudo se você ficar ou estiver grávida;
- Manter os medicamentos que você está tomando em um lugar seguro, longe do alcance de crianças e não deve compartilhar sua medicação com mais ninguém;
- Preencher os questionários seguindo as instruções;
- Perguntar ao seu médico/a ou enfermeiro/a qualquer pergunta que você tenha;
- Dizer ao seu médico/a ou enfermeiro/a se você decidir sair do estudo;
- Enquanto você estiver participando deste estudo, você não pode participar de nenhum outro estudo médico sem ter a aprovação do diretor deste estudo. Esta determinação foi criada para proteger você de possíveis danos causados por excesso de coleta de sangue, exposição a excesso de radiação de raios-X, possível interação entre medicações que possam prejudicar seu tratamento, ou outros perigos semelhantes.

#### **Saída Prematura ou Retirada Precoce do Estudo**

- Se você mudar de opinião depois de ter concordado em participar deste estudo, você tem toda a liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar a qualquer momento. Sua decisão não vai afetar seu direito de receber cuidados médicos para sua doença e você não perderá nenhum benefício ao qual você tenha direito;
- Você será retirado do estudo caso apresente evidências de mau funcionamento do fígado, rins, coração; pâncreas identificado através de sinais e sintomas, ou alterações nos exames laboratoriais que serão usados para monitorar o funcionamento destes órgãos. Caso você decida sair do estudo antes do seu término, lhe será solicitado uma visita ao ambulatório para fazer um exame físico e observar como esta evoluindo;
- Caso você decida sair do estudo, ou se você precisar parar de tomar a medicação por alguma razão, você será avaliado/a pelo diretor do estudo em consulta com o seu



médico para re-avaliar sua condição médica e determinar qual será a melhor maneira de tratar sua doença;

O coordenador deste estudo também pode retirar você do estudo sem seu consentimento pelas seguintes razões:

- O diretor deste estudo pode determinar que sua participação neste estudo pode ser lesiva para você;
- Você precisa usar um tratamento não permitido por este estudo;
- Você não pode vir às consultas marcadas ou não consegue tomar as drogas do estudo como instruído;
- Você apresenta um efeito colateral a uma das drogas do estudo e conseqüentemente não pode continuar tomando esta droga;
- Você ficou grávida ou está amamentando;
- O estudo será cancelado pelo patrocinador (Ministério da Saúde), ou caso o Comitê de Ética do CPqGM, que avaliará resultados parciais do estudo, determine: 1) que uma específica dose é muito mais eficaz que a outra e que não ha dúvidas de que todos devem usar esta dose; 2) que ambas as doses das medicações apresentem resultados tão semelhantes que a análise final dos 180 pacientes não apresentará significativa diferença; 3) que esteja ocorrendo significativa toxicidade em um dos grupos.

#### **Riscos, Desconforto e Inconveniências**

- Toda pesquisa médica esta associada a risco, desconforto e inconveniente. Você deve conversar com o coordenador deste estudo caso tenha alguma dúvida ou pergunta;
- Sua participação neste estudo tem como inconveniência múltiplas visitas ao ambulatório, pois é necessário que se faça um acompanhamento cuidadoso dos seus sintomas e se obtenha várias avaliações clinicas;

**Riscos das drogas (Glucantime®) e (Isotionato de Pentamidina®) para o tratamento da leishmaniose tegumentar**

Glucantime<sup>®</sup>: É uma droga comumente prescrita como 1ª escolha para tratar a ferida brava no Brasil, e em geral é bem tolerada. Efeitos colaterais menos comuns são:

- Hepatite (inflamação do fígado). Estes efeitos colaterais podem causar a morte de quem já tiver doença no fígado ou em quem estiver tomando outras drogas que também são tóxicas para o fígado;
- Alteração nos resultados de testes que medem o funcionamento do fígado;
- Aumento de bilirrubinas, o que pode causar amarelamento dos olhos;
- Problemas digestivos, vômitos e diarreia;
- Dor abdominal;
- Diminuição do número de células sanguíneas;
- Dor de cabeça;
- Erupção na pele (rash) e coceira;
- Febre; e
- Falência do funcionamento do rim.

#### **Riscos de drogas para o tratamento da leishmaniose tegumentar**

- As drogas usadas neste estudo podem apresentar alguns dos efeitos colaterais descritos abaixo. Note que a lista abaixo não inclui todos os efeitos colaterais vistos com estas drogas. Apenas inclui os efeitos colaterais mais sérios ou comuns, sabidamente ou possivelmente relacionados ao uso destas drogas. Se você quiser perguntar sobre os outros efeitos colaterais, por favor, pergunte ao seu médico no ambulatório.

Sudorese (Suor)	Vômitos	Febre
Parestesia (Formigamento)	Síncope (Desmaio)	Fenômenos Alérgicos
Dispneia (Falta de ar)	Letargia (Sonolência)	Confusão Mental
Tontura	Taquicardia (Coração acelerado)	Dor local da injeção
Salivação	Prurido (Coceira)	Outros
Cefaléia (Dor de cabeça)	Amargo na Boca	Urinar frequentemente
Náuseas (Enjôo)	Anorexia (Falta de Apetite)	Ter sede intensa

**Riscos causados pela coleta de sangue**

- A retirada de sangue pode causar algum desconforto, sangramento, equimose, e/ou edema quando a agulha picar sua pele, e em casos raros, pode resultar em desmaio. Este procedimento pode causar tontura ou vertigem.

**Riscos relacionados com gravidez**

- Não se sabe o efeito do uso das drogas usadas neste estudo, se pode causar danos aos fetos. Portanto, durante a sua participação neste estudo você deve concordar em não ficar grávida e não engravidar sua parceira;
- Para evitar a gravidez você e seu parceiro/a devem concordar em utilizar pelo menos dois métodos de controle de natalidade. Pelo menos um deve ser um método de barreira (camisinha). Você deve continuar usando dois métodos por pelo menos 6 semanas após o término de sua participação neste estudo. Você deve escolher com o auxílio de seu médico, dois dos métodos de controle de natalidade descrito abaixo:
- Anticoncepcionais hormonais em forma de pílulas, injeções, adesivos, ou injetados sob a pele;
- Camisinha feminina ou masculina com ou sem creme ou gel que mate os espermatozoides;
- Diafragma com creme ou gel que mate os espermatozoides;
- Dispositivo intra-uterino (DIU).

Durante o processo de seleção para participar deste estudo, se houver a possibilidade de você estar grávida, você fará um teste de gravidez que deve resultar negativo. Durante sua participação neste estudo, em qualquer momento que haja suspeita de gravidez você deve comunicar ao seu médico ou a enfermeira do estudo, eles discutirão com você sobre as suas opções.

**Benefícios**

- Um potencial benefício é que você pode ser sorteado para o grupo da pentamidina e receber apenas 5 doses da medicação, isto pode resultar num melhor controle da doença, eliminando efeitos colaterais da medicação.
- Você pode não receber nenhum benefício deste estudo. Contudo, o conhecimento obtido com este estudo pode no futuro ajudar outros que sofram com a leishmaniose tegumentar.

## **ALTERNATIVAS PARA A PARTICIPAÇÃO**

- Você tem a alternativa de não participar deste estudo. Você será tratado e monitorizado pelo programa de controle da leishmaniose tegumentar do Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC com a medicação e o tratamento padrão.

## **Direitos do Voluntário**

- Você não deve se sentir obrigado a participar deste estudo. Suas perguntas devem ser respondidas com clareza para que você compreenda;
- Caso você decida não participar diga isto ao coordenador do protocolo. Você ainda receberá os cuidados médicos necessários para tratar a sua doença e não perderá nenhum benefício ao qual tenha direito;
- Você será informado sobre qualquer nova informação aprendida durante esta pesquisa, que possa afetar sua condição ou seu desejo de continuar participando deste estudo;
- Ao término deste estudo, o Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriçá/CERDEJJC e o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM continuarão fornecendo a você as avaliações que forem necessárias da continuidade de seu acompanhamento clínico.

## **Confidencialidade**

- O sigilo e confidencialidade serão preservados, em cumprimento à legislação brasileira. Somente nos casos previstos em Lei será possível a quebra do sigilo e confidencialidade. Você será identificado por um código único numérico, e as informações pessoais de seu prontuário não serão liberadas sem a sua permissão por escrito;
- Informações sobre o seu código serão mantidas em lugar seguro com acesso limitado apenas ao grupo de pesquisadores. Os resultados desta pesquisa pode ser apresentados em encontros médicos ou publicados em jornais científicos. Mas você não será pessoalmente identificado em nenhuma publicação sobre este estudo;

- Seus registros podem ser revisados, sob as orientações da lei de privacidade federal, coordenado pelo Comitê de ética, e/ou os monitores do estudo sempre em cumprimento à legislação Brasileira. Somente nos casos previstos em Lei será possível quebra do sigilo e confidencialidade.

### **Considerações Financeiras**

#### **PAGAMENTO**

- Você não receberá nenhum pagamento para participar deste estudo;

#### **CUSTOS**

- Você não terá que pagar nada pelas drogas do estudo, pelas consultas clínicas relacionadas ao estudo, exame físico ou exames laboratoriais neste estudo. Os custos médicos para o tratamento fora deste estudo serão confiados a você ou a seu plano de saúde. Os custos com qualquer medicação não fornecida pelo estudo ou para o melhor tratamento disponível nos casos de interrupção permanente do estudo, deverão ser pagos por você, seu plano de saúde ou terceiros;
- O patrocinador deste estudo fornecerá vales transporte para que você compareça às suas consultas e um lanche no dia da consulta;

#### **PATROCINADOR**

- Este estudo é financiado pelo Ministério da Saúde do Brasil, sendo coordenado pela FINEP.

### **Informações para Contato**

- Caso você precise mudar a data de sua consulta médica, por favor, entre em contato com a enfermeira no telefone: (71) 31762351;
- Caso você venha a ter questões sobre este estudo ou no caso de danos relacionados à pesquisa, você deve contatar o diretor do estudo, Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa nos telefones: (71) 33476423 ou (71) 31762351.

- Caso você ache que esteja apresentando algum problema causado pela sua participação neste estudo telefone para a enfermeira no telefone: (71) 33 47 64 23;
- Caso você tenha dúvidas sobre “os direitos dos pacientes em pesquisas” você poderá procurar Dr. Fernanda Grassi, coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM-FIOCRUZ-Bahia, no telefone (71) .

### Compensação por Danos Relacionados à Pesquisa

- Todas as formas de diagnóstico médico e tratamento - feitos de rotina ou experimentais – tem algum risco de causar danos à saúde. Apesar de todas as precauções que estamos tomando, você pode ainda assim desenvolver complicações por estar participando deste estudo. Caso alguma complicação aconteça, o diretor deste estudo e o grupo de pesquisa do CPqGM lhe ajudará a receber o tratamento médico apropriado mas este estudo não fornecerá assistência financeira para pagar tratamentos médicos adicionais ou custear outras necessidades do participante. Ao assinar este documento você não estará renunciando aos seus direitos legais caso você sofra alguma injúria por participar deste estudo.
- O CERDEJJC lhe fornecerá o atendimento médico imediato gratuitamente. Além da assistência médica mencionada acima. Você não estará renunciando ou abrindo mão de qualquer direito legal de obter indenização por danos eventuais ao assinar este termo de consentimento.

### AUTORIZAÇÃO

Após ter lido e entendido as informações deste documento (ou caso você tenha sido esclarecido sobre ele), se você decidiu participar voluntariamente deste estudo, por favor, assine seu nome abaixo.

\_\_\_\_\_

Nome do voluntário

\_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_

Data

(datilografado ou impresso)

---

Representante voluntário	legal	do	Assinatura do Representante legal	Data
-----------------------------	-------	----	--------------------------------------	------

---

Descreva qual o relacionamento do representante legal com o paciente

### **Pessoa que Obteve o Consentimento**

Atesto que foram satisfeitos todos os requerimentos do consentimento informado para este projeto de pesquisa médica – e que o participante recebeu quando apropriado, cópia dos direitos do voluntário em pesquisa médica, e que eu discuti este projeto de pesquisa com este indivíduo explicando para ele/a em termos não técnicos todas as informações contidas neste documento, incluindo riscos e reações adversas que podem razoavelmente ocorrer. Eu certifico que encorajei o indivíduo a fazer perguntas e que todas as questões perguntadas foram respondidas.

---

Assinatura da pessoa que obteve o consentimento

---

Data

## ANEXO 2: FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

### PROGRAMA DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

#### PARTE CLÍNICA

**1. Data de Preenchimento** \_\_\_\_\_ **Nº de Registro** \_\_\_\_\_

#### 2. IDENTIFICAÇÃO

Nome: \_\_\_\_\_ Apelido: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Cor: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

Local de Nascimento: \_\_\_\_\_

Local Provável de contágio: \_\_\_\_\_

Última procedência: \_\_\_\_\_

Residência atual: \_\_\_\_\_

Tempo de moradia: \_\_\_\_\_ Residência(s) anterior(es): ( ) 1-Sim ( ) 2- Não ( ) 9- NSI

Onde: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo: \_\_\_\_\_ meses

Local onde reside (ou contágio) tem alguém com LTA: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Número de familiares em casa (Excluir paciente): \_\_\_\_\_

Número de familiares que tiveram LTA: \_\_\_\_\_ Ano \_\_\_\_\_

#### 3. Antecedentes Médicos

Já teve LTA: ( ) 1- Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Foi tratado: ( ) 1- Sim ( ) 2- Não ( ) 9-NSI

Natureza do tratamento ( ) 1- Tópico ( ) 2-Sistêmico ( ) 9-NSI

Droga usada: \_\_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_\_

Ano de tratamento: \_\_\_\_\_ Onde foi tratado: \_\_\_\_\_

#### 4. Antecedentes Familiares

Algum caso de LTA na família: ( ) 1- Sim ( ) 2- Não ( ) 9-NSI

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

Ano da doença: \_\_\_\_\_ Localidade: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco com o caso index: \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

Ano da doença: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco com o caso index: \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

Ano da doença: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco com o caso index: \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_ **Idade:** \_\_\_\_\_

Ano da doença: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

Grau de parentesco com o caso index: \_\_\_\_\_

#### 5. Situação Epidemiológica

Localização do domicílio: ( ) 1. área urbana ( ) 2. área rural ( ) 3- Peri-urbana ( ) 9- NSI

Quantas pessoas residem no domicílio: \_\_\_\_\_ Nº de cômodos: \_\_\_\_\_

Instalações sanitárias: ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Caso sim:

( ) 1- Dentro do domicílio ( ) 2- Fora do domicílio

( ) 3- Fora do domicílio e comum a vários domicílios ( ) 9-NSI

Cria animais no quintal: ( ) 1- Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Caso sim, qual(is):

Galinha ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Cavalos ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Porcos ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Cabras ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Carneiros ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI

Jumentos ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI



Bois ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI  
 Outros ( ) 1-Sim ( ) 2-Não ( ) 9-NSI Qual \_\_\_\_\_  
 Renda familiar mensal (sal. Mínimos) ( ) < 1 ( ) 1 a 2 ( ) 3 a 4 ( ) > 4

## 6. Exame Físico

**A. Presença de Linfonodos:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Caso sim, localização: ( ) 1. EpitrocLEAR ( ) 2.Tibial posterior ( ) 3. Axilar  
 ( ) 4. Crural ( ) 5.Cervical ( ) 6.Suboccipital ( ) 7.Submandibular  
 ( ) 8.Inguinal ( ) 9. Outros

Tamanho do gânglio (cm) \_\_\_\_\_

**B. Lesão de Pele:** ( ) 1.Sim ( ) 2. Não ( ) 9.NSI

Nº Total de Lesão(ões): \_\_\_\_\_

Nº Lesão(ões) ulceradas: \_\_\_\_\_

Duração: \_\_\_\_\_ (meses)

Localização(ões): \_\_\_\_\_

Tamanho(s): \_\_\_\_\_ (cm)

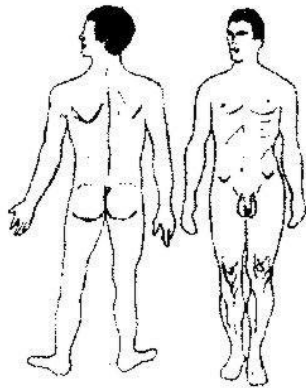
Característica(s) ( ) 1.úmida ( ) 2.vegetante  
 ( ) 3.mínima ( ) 4. seca ( ) 5.Disseminada  
 ( ) 6.Verucóide ( ) 7.Outras ( ) 9.NSI

Nº de Lesão(ões) não ulcerada(s) \_\_\_\_\_

Duração: \_\_\_\_\_ (meses)

Localização(ões): \_\_\_\_\_

Tamanho: \_\_\_\_\_ (cm)



**Cicatriz antiga:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Nº Total: \_\_\_\_\_ Duração \_\_\_\_\_ (meses)

Localização(ões): \_\_\_\_\_

Tamanho: \_\_\_\_\_ (cm)

**C. Lesão Mucosa:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Queixa Principal:

Queixas associadas: ( ) 1.Prurido ( ) 2.Dor

( ) 3.Febre ( ) 4.Adenite satélite ( ) 9.NSI

Formas:

( ) 1-mucosa tardia ( ) 2. mucosa primária ( ) 3.

( ) 4.mucosa contígua ( ) 5.mucosa concomitante

**C.1-Mucosa Nasal Ativa:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Queixas nasais: ( ) 1.Dor ( ) 2.Secreção ( ) 3.Sangramento ( ) 4.Crostas

( ) 5.Ferimento ( ) 6.Deformidade ( ) 7. Outras ( ) 9.NSI

Secreção Nasal: ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Crostas: ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI Tipo: \_\_\_\_\_

**Mucosa nasal (Tipo):** ( ) 1. Infiltração ( ) 2. Ulceração ( ) 3.Erosão

( ) 4.Hiperemia ( ) 4.Edema ( ) 9NSI

Localização: ( ) 1.Septo anterior ( ) 2. Cabeça de concha inferior

( ) 3. Outras ( ) 9.NSI

**Lesão Mucosa cicatricial:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

Tipo: ( ) 1.Cicatriz atrófica ( ) 2.Retração cicatricial ( ) 3.Perfuração

( ) 4.Destruição parcial ( ) 5.Destruição total

Localização: ( ) 1.Septo anterior ( ) 2.Cabeça da concha inferior ( ) 3.Outras

**C.2- Mucosa bucal:** ( ) 1.Sim ( ) 2.Não ( ) 9.NSI

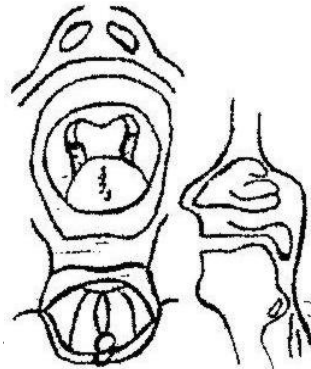
Queixas associadas: ( ) 1.Dor a deglutição ( ) 2.Roquidão prolongada ( ) 3.Outros

Localização: ( ) 1. Palato ( ) 2. Lábios ( ) 3.Úvula ( ) 4.Faringe

( ) 5. Laringe ( ) 6.Cordas Vocais ( ) 7. Gengiva

3. Outras mucosas: ( ) 1. Sim ( ) 2. Não ( ) 9.NSI

Qual(ais): \_\_\_\_\_



Protusão abdominal: ( )1-Sim ( )2-Não ( )9-NSI  
 Hepatomegalia: ( )1-Sim ( )2-Não ( )9-NSI  
 Caso Sim: \_\_\_\_\_ cm RCD \_\_\_\_\_ cm Apêndice Xifóide  
 Esplenomegalia: ( )1-Sim ( )2-Não ( )9-NSI  
 Caso Sim: \_\_\_\_\_ cm RCE

## 7- Diagnóstico Laboratorial

### A. Exames Imunológicos

IDRM		Sorologia: Ano(S)			
Data	Leitura	I.F.I/Data	Título	ELISA/Data	N. Absorbância

### B. Exames Parasitológicos

Esfregaço		Cultura		Inoculação Hamster	
Data	Resultado	Data	Resultado	Data	Resultado

**Biópsia:** ( )1.Sim ( )2.Não ( )9.Nsi **Foto:** ( )1.Sim ( )2.Não ( )9.NSI  
 Laudo Anexo: ( )Sim ( )2.Não ( )9.NSI

### C. Exames Laboratoriais Inespecíficos

Exames	Dia (0)	Dia (20)	1 Mês	3 Meses
Hemácias				
Hemoglobina				
Hematócrito				
Leucocitos				
Meta				
Bastões				
Segmentados				
Eosinófilos				
Linfócitos				
Monócitos				
Plaquetas				
Tgo/Tgp	/	/	/	/
Uréia				
Creatinina				
Glicemia /Jejum				
Sorologia-IFI/ELISA	/	/	/	/
Leishmanina				
Ecg				
Vel. Hemossed.				
E. Paras. Fezes				
Amilase/Lipase	/	/	/	/

## 8- Tratamento

Terapêutica atual:

Droga Empregada: \_\_\_\_\_

Dosagem Diária: \_\_\_\_\_

Data Início: \_\_\_\_\_ Data Término: \_\_\_\_\_

Parametro Evolutivo	Dias De Evolução
---------------------	------------------

	<b>Dia (0)</b>	<b>Dia 10</b>	<b>Dia 20</b>	<b>01 M</b>	<b>02 M</b>	<b>03 M</b>
Tamanho da lesão (L1)/cm						
Reepitelização parcial						
Reepitelização total						
Edema						
Eritema						
Descamação						
Aparecimento nova lesão						
Cura clínica						

**Segunda Série (Caso Necessário)**

<b>Parametro Evolutivo</b>	<b>Dias De Evolução</b>						
	<b>Dia (0)</b>	<b>Dia 10</b>	<b>Dia 20</b>	<b>Dia 30</b>	<b>01 M</b>	<b>02 M</b>	<b>03 M</b>
Tamanho da lesão (L1)/cm							
Reepitelização parcial							
Reepitelização total							
Edema							
Eritema							
Descamação							
Aparecimento nova lesão							
Cura clínica							

**9- Efeitos Colaterais**

<b>Efeitos Adversos</b>	<b>Dias De Tratamento</b>	
	<b>Dia 10</b>	<b>Dia 20</b>
Artralgia		
Mialgia		
Dor Abdominal		
Anorexia		
Nauseas		
Vômitos		
Palpitações		
Febre		
Outros		

<b>Dia de Evolução</b>	<b>DIA 0</b>	<b>DIA 10</b>	<b>DIA 20</b>	<b>DIA 50</b>	<b>DIA 75</b>	<b>DIA 150</b>
<b>Parâmetro evolutivo</b>						
Tamanho da lesão (L1) cm						
Reepitelização parcial						
Reepitelização total						
Edema						
Eritema						
Descamação						
Aparecimento de nova lesão						
Cura clínica						

Aplicação do medicamento						
Exames laboratoriais						
Alta ambulatorial						
Avaliação final						

### Efeitos colaterais

Dia de Evolução	DIA / 0	DIA / 10	DIA / 20	DIA / 50	DIA / 75	DIA / 150
<b>Parâmetro evolutivo</b>						
Sudorese						
Parestesia						
Dispnéia						
Tontura						
Salivação						
Cefaléia						
Náuseas						
Vômitos						
Síncope						
Letargia						
Taquicardia						
Prurido						
Amargo na Boca						
Anorexia						
Dor Abdominal						
Febre						
Fenômenos Alérgicos						
Confusão Mental						
Dor local da injeção						
Outros						