



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



**Avaliação da resposta terapêutica de 272 pacientes com Leishmaniose Tegumentar
Americana tratados com baixas doses de antimônio pentavalente**

Brenda Regina de Siqueira Hoagland

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *strictu sensu* Pesquisa Clínica
em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação
Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em
Ciências, área de concentração em Doenças Infecciosas**

Orientadores: Armando de Oliveira Schubach M.D., PhD.

Tânia Maria Pacheco Schubach M.D., PhD.

RIO DE JANEIRO

ABRIL / 2006

À minha mãe Regina, por todo seu amor, dedicação e estímulo.
Ao meu pai Raymond, *in memoriam*, por ter sempre me encorajado a vencer limites.

Hoagland, Brenda Regina de Siqueira

**Avaliação da resposta terapêutica de 272 pacientes tratados com baixas de antimônio pentavalente/ Brenda Regina de Siqueira Hoagland. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2006
xii, 81p**

Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2006.

**1. Resposta terapêutica 2. Leishmaniose Tegumentar Americana
3. Baixas doses de antimônio pentavalente 4. Doenças infecciosas
Dissertação. I. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz.
II. Título**

RESUMO

A Leishmaniose é uma doença infecto-parasitária endêmica em 88 países de 4 continentes. Mais de 90% dos casos cutâneos ocorrem no Irã, Afeganistão, Arábia Saudita, Brasil e Peru, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 1998). Nos últimos anos o Brasil tem registrado média anual de 35 mil novos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde et al., 2003).

Neste trabalho foi realizado um estudo do tipo série de casos, de acompanhamento longitudinal, com o objetivo de avaliar a eficácia do uso de baixas doses de antimônio, em diferentes esquemas terapêuticos, para o tratamento das formas cutânea (LC) e mucosa (LM) de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).

Foram incluídos 272 pacientes diagnosticados com LTA, atendidos no período entre 1º de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2004 no Centro de Referência em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (VigiLeish/IPEC). Deste total de pacientes, 201 apresentavam LC e 71 com LM, sendo 173 (64%) homens e 99 mulheres (36%), cujas idades variaram entre 2 e 92 anos.

A escolha dos esquemas terapêuticos (contínuo, em séries e intralesional) foi definida de acordo com as características clínicas de cada paciente, como: idade, presença de co-morbidades, medicação concomitante e forma clínica da LTA. Todos foram tratados com doses de 5mg/Kg/dia de antimonioato de meglumina, exceto nos casos tratados por via intralesional, nos quais o volume necessário variou de acordo com o tamanho e o número de lesões.

Nos pacientes com LC, a taxa de epitelização após primeiro tratamento com os esquemas terapêuticos contínuo, em séries e intralesional foram, respectivamente, de 92% (n=154), 94% (n=33) e 70% (n=10). Nos pacientes com LM, tratados com esquema contínuo e em séries, a taxa de epitelização foi de, respectivamente, 74% (n=53) e 81% (n=16). Esses pacientes não foram tratados com esquema intralesional devido à dificuldade de administração do medicamento neste tipo de lesão.

Foi realizado um segundo tratamento em 51 pacientes por reativação ou abandono do primeiro. Destes, 33 apresentavam LC e 18 LM. O antimônio foi novamente utilizado em 48 deles. Quinze pacientes reativaram, 10 com LC e 5 com LM, sendo indicado um terceiro tratamento. O antimônio foi utilizado em 4 pacientes com LC e 2 com LM. Apenas 1 paciente, com LM, necessitou de um quarto tratamento, após três reativações com antimônio, curando-se neste último, com anfotericina B.

A eficácia do tratamento com baixas doses de antimônio, tanto nos casos de LC quanto de LM, associada à baixa frequência e intensidade dos efeitos adversos, possibilitou o tratamento ambulatorial de pacientes idosos ou com outras co-morbidades, que necessitariam de hospitalização ou receberiam contra-indicação ao tratamento convencional com 20mg Sb/Kg/dia.

ABSTRACT

Leishmaniasis is an endemic infectious diseases in 88 countries from 4 continents. More than 90% of tegumentar cases are from Iran, Afghanistan, Saudi Arabia, Brazil and Peru, according to WHO (World Health Organization, 1998). On the last years, Brazil has registered annually 35.000 new cases of American Tegumentar Leishmaniasis (ATL), according to Brazilian Health Governmental (2003).

An observational series of cases studies was performed, aiming at evaluating the efficacy of low doses of antimonium in different therapeutic regimens for the treatment of cutaneous and mucosal presentations (CP and MP, respectively) of ATL. A total of 272 patients with diagnosis of ATL were included, treated between January 1st, 1998 and December 31st, 2004 at Laboratório de Vigilância em Leishmanioses [Leishmaniasis Vigilance Lab at Evandro Chagas Clinical Research Institute] (VigiLeish/IPEC). From these patients, 201 had CP and 71 had MP. This population was composed by 173 (64%) men and 99 (36%) women, ranging from 2-92 years.

The choice of therapeutic regimens (continuous, in series or intralesional) was determined according to the clinical characteristics of each patient, such as: age, presence of co-morbidities, concomitant medications and clinical presentation of ATL. All patients were treated with meglumine antimoniate 5mg/kg/day, but the cases treated via intralesional, in which the volume required ranged according to the number and the extension of the lesions.

In patients with CP, epithelization rate after the first treatment with continuous, in series and intralesional regimens were 92% (N=154), 94% (N=33), and 70% (N=10), respectively. In patients with MP treated with continuous and in series regimens, epithelization rate was 74% (N=53) e 81% (N=16), respectively. These patients were not treated with intralesional regimen due to difficulties related to the application of the drug in this type of lesion.

A second treatment was performed in 51 patients, due to reactivation or discontinuation of first regimen. Among these, 33 had CP and 18 had MP. Antimonium was used again to 48 patients, of which 15 reactivated the disease (10 had CP and 5 had MP), a third therapeutic regimen being required, where antimonium was used to 4 patients with CP and 2 with MP. Only one patient required a forth treatment, after three reactivations with antimonium, with resolution after treatment with amphotericin B.

The efficacy of low doses antimonium regimens, both in CP and in MP, associated with the low frequency and intensity of the adverse events presented, made possible outpatient treatment of elderly patients, as well as patients presenting other co-morbidities, who would require in-hospital treatment or for whom standard treatment with 20mg Sb/kg/day would be contraindicated.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ter sido realizado sem a colaboração de cada uma das pessoas aqui mencionadas, com as quais me sinto profundamente agradecida.

Ao curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias do IPEC, em especial à Dra. Maria José de Andrade, por ter me apoiado e acreditado em mim.

Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach, por todo aprendizado recebido e disponibilidade infinita.

À Dra. Beatriz Grinsztejn, um agradecimento especial, pela ajuda oferecida, criando todos os meios para que esse trabalho fosse concluído.

À Flávia Lessa, pelo serviço indispensável de estatística.

À Carla Vorsatz, pela amizade e trabalho de tradução.

À Michelle Sampaio, pela formatação e orientações estatísticas.

Ao meu querido amigo Carlos Alberto (Betinho) da Silva que foi indispensável para a finalização deste trabalho.

A todos os meus colegas de Mestrado, pela amizade e companheirismo.

A todos os meus colegas de trabalho do CPAIDS/IPEC/FIOCRUZ, por sempre terem estado disponíveis a me ajudar.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	6
3	OBJETIVOS	7
3.1	Geral	7
3.2	Específicos	7
4	METODOLOGIA	8
4.1	Desenho do Estudo	8
4.2	Casuística e Local do Estudo	8
4.3	Critérios de Inclusão	8
4.4	Critérios de Exclusão	8
4.5	Definição dos protocolos de tratamento	9
4.6	Outras definições	9
4.7	Critérios de Cura	10
4.8	Aspectos Éticos	11
4.9	Análise dos Dados	11
5	RESULTADOS	13
5.1	Casuística analisada	13
5.2	Local provável de aquisição da doença	13
5.3	Profissão	13
5.4	Idade	14
5.5	Sexo	14
5.6	Co-morbidades e medicamentos concomitantes	15
5.7	Tratamento prévio para LTA	15
5.8	Diagnóstico	16
5.9	Forma clínica	17
5.10	Tratamento	17
5.11	Forma cutânea	18
5.11.1	Casuística	18
5.11.2	Sexo	18
5.11.3	Idade	18
5.11.4	Diagnóstico	18
5.11.5	Tratamento	23
5.12	Forma Mucosa	35
5.12.1	Casuística	35
5.12.2	Sexo	35
5.12.3	Idade	35
5.12.4	Diagnóstico	39
5.12.5	Tratamento	39
5.13	Tratamento Irregular	46
5.14	Tratamentos pós-reativação ou abandono do primeiro esquema	49
6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÃO	58
8	BIBLIOGRAFIA	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Casos tratados previamente ao Vigileish.....	16
Quadro 2: Resultados dos pacientes com LC conforme esquema de tratamento.....	23
Quadro 3: Reações adversas clínicas dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.....	27
Quadro 4: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.....	28
Quadro 5: Reações adversas clínicas dos pacientes com LC tratados com esquema em séries.....	31
Quadro 6: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LC tratados com esquema em séries.....	32
Quadro 7: resultados dos pacientes com LM conforme esquema de tratamento.....	39
Quadro 8: Reações adversas clínicas dos pacientes com LM tratados com esquema contínuo.....	42
Quadro 9: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LM tratados com esquema contínuo.....	42
Quadro 10: Reações adversas clínicas dos pacientes com LM tratados com esquema em séries.....	45
Quadro 11: Reações adversas laboratoriais dos pacientes tratados com esquema em séries.....	46
Quadro 12: Eventos adversos relacionados aos casos tratados de forma irregular.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Grupos Ocupacionais dos pacientes avaliados.....	14
Figura 2: Distribuição dos resultados da cultura do fragmento.....	19
Figura 3: Distribuição dos resultados de imprint nos casos de LC.....	19
Figura 4: Distribuição dos resultados de ELISA dos casos de LC.....	20
Figura 5: Distribuição dos resultados de IDRM dos casos de LC.....	20
Figura 6: Distribuição dos resultados de RIFI dos casos de LC.....	21
Figura 7: Distribuição dos resultados de histopatológico dos casos de LC.....	22
Figura 8: Tempo de epitelização dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.....	26
Figura 9: Tempo de epitelização dos pacientes com LC tratados com esquema em séries.....	30
Figura 10: Distribuição dos resultados de histopatológico dos casos de LM.....	36
Figura 11: Distribuição dos resultados de cultura dos casos de LM.....	37
Figura 12: Resultados de RIFI dos casos de LM.....	37
Figura 13: Resultados de ELISA dos casos de LM.....	38
Figura 14: Resultados de IDRM dos casos de LM.....	38
Figura 15: Tempo de epitelização dos pacientes com LM tratados com esquema contínuo.....	41
Figura 16: Tempo de epitelização dos pacientes com LM tratados com esquema em séries.....	44

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Classificação por co-morbidade.....	63
Anexo II: Classificação por medicação concomitante.....	64
Anexo III: Grupos Ocupacionais.....	65
Anexo IV: Tabela DAIDS para graus de toxicidade.....	66
Anexo V: Rotina de atendimento de paciente no VigiLeish/IPEC.....	70
Anexo VI: Termo de Confidencialidade.....	81

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma doença infecto-parasitária endêmica em 88 países de 4 continentes. Mais de 90% dos casos cutâneos ocorrem no Irã, Afeganistão, Arábia Saudita, Brasil e Peru, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (1998). Nos últimos anos o Brasil tem registrado média anual de 35 mil novos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). O processo predatório de colonização tem gerado surtos epidêmicos nas regiões Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e região Amazônica (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde et al., 2003).

A doença é causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*, com ciclo de vida digenético, vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores. As leishmanioses constituem zoonoses, acometendo animais silvestres, incluindo marsupiais, edentados, carnívoros, primatas e animais domésticos (Falqueto e Sessa, 1997).

A transmissão ao homem ocorre através da picada de fêmeas infectadas de dípteros da sub-família Phlebotominae, pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* no Novo Mundo e *Phlebotomus*, no Velho Mundo (Falqueto e Sessa, 1997).

Nos hospedeiros mamíferos, os parasitas assumem a forma amastigota, que se multiplicam dentro de células do sistema fagocítico mononuclear. Nos flebotomíneos, as leishmanias ingeridas durante o repasto sangüíneo, vivem no trato digestivo, onde as formas amastigotas se diferenciam em formas flageladas, chamadas de promastigotas e, posteriormente, são inoculadas na pele de mamíferos durante a picada (Falqueto e Sessa, 1997).

Mais de 20 espécies e subespécies de *Leishmania* infectam o homem, causando diferentes apresentações clínicas. No Brasil, até o momento, foram identificadas pelo menos 6 espécies de *Leishmania*, pertencentes aos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, causadoras de LTA humana: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis*, *L.(V.) naiffi*, *L.(V.) shawi*, *L.(V.) lisoni*, *L.(Leishmania) amazonensis* (Lainson e Shaw, 1987).

A LTA é endêmica no Estado do Rio de Janeiro, onde a doença é causada pela espécie *L. (V.) braziliensis* e a *Lutzomia intermédia* tem sido identificada como vetor. A

apresentação clínica mais comum, em humanos e animais domésticos, é a forma cutânea ulcerada, com uma ou poucas lesões (Oliveira-Neto et al., 2000).

Clinicamente a LTA pode se apresentar sob duas formas principais: cutânea (LC) e mucosa (LM).

A LC caracteriza-se pela presença de lesão no local da picada do vetor, que geralmente ocorre em áreas expostas do corpo, como: face, membros superiores e inferiores. Inicialmente a lesão é papulosa, eritematosa e bem delimitada. Posteriormente evolui para úlcera, que pode ser precedida ou seguida por adenite regional em 12 a 30% dos casos, com ou sem linfangite. A úlcera típica é indolor, geralmente única, mas algumas vezes múltiplas, raramente ultrapassando 10 lesões. Seu tamanho é variável, de milímetros a centímetros. A base é infiltrada e endurecida, com bordas bem delimitadas e fundo granuloso. As lesões tendem à cura espontânea em um período de alguns meses a poucos anos, mas podem permanecer ativas por vários anos, coexistindo com lesões mucosas de surgimento posterior (Kubba et al., 1987).

A partir da cicatrização, o paciente pode permanecer clinicamente curado por tempo indeterminado, apresentar recidivas, reinfecções ou evoluir para leishmaniose mucosa, conseqüente a disseminação hemática e/ou linfática.

A LM, também chamada de Espúndia, pode ocorrer em um intervalo de tempo variável após a instalação da lesão cutânea inicial. Os fatores envolvidos nessa evolução não são completamente conhecidos, mas a cicatrização lenta da lesão primária e o tratamento inicial inadequado podem estar associados. O acometimento mucoso pode surgir com a lesão cutânea ainda em atividade ou anos após sua cicatrização. Evidências sugerem que isso ocorra em 50% dos pacientes nos primeiros 2 anos após a cicatrização da lesão cutânea e em 90% até 10 anos. A LM acomete com mais frequência a mucosa nasal, com comprometimento do septo cartilaginoso, das paredes laterais, do vestíbulo nasal e da cabeça do corneto inferior e, posteriormente, a mucosa oral, da faringe e da laringe. Com a evolução das lesões existe o risco de gerar deformidades permanentes, como desabamento da ponta do nariz levando ao aspecto de “nariz de tapir”. As queixas mais frequentes da LM são: obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pelas fossas nasais, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com prurido ou sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia e tosse. Acredita-se que sem

tratamento, essas lesões sejam progressivas, apesar de poucos relatos na literatura de cura espontânea. O tratamento adequado não impede as seqüelas geradas pelas lesões destrutivas ou em estado avançado (Marsden, 1986).

A LTA faz diagnóstico diferencial com diversas doenças, como: sífilis, hanseníase, paracoccidioidomicose, esporotricose, neoplasias, piodermites, entre outras (Pearson e Sousa, 1995; Grevelink e Lerner, 1996; Falqueto e Sessa, 1997).

Na prática seu diagnóstico é feito com base em evidências epidemiológicas, aspecto clínico e Intradermoreação de Montenegro (IDRM) positiva. As sorologias por imunofluorescência indireta e Elisa podem auxiliar o diagnóstico e a resposta ao tratamento específico constitui outro critério para sua confirmação (Oliveira-Neto et al., 1988).

No entanto, o diagnóstico de certeza somente se obtém pela demonstração do parasita, que pode ser conseguida pela pesquisa direta das formas amastigotas em material obtido por escarificação, aspiração ou biópsia da borda da lesão, corado pelo Giemsa ou Leishman. A histopatologia possibilita a observação de formas amastigotas de *Leishmania*, bem como a visualização de outros agentes como fungos e bactérias, além de permitir o diagnóstico diferencial com outras doenças tumorais e inflamatórias. As formas promastigotas podem ser identificadas quando o material de biópsia é cultivado em meios difásicos, com uma fase sólida (tipo NNN) e uma fase líquida (tipo LIT-BHI ou Scheneider, com antibióticos e antifúngicos) (Falqueto e Sessa, 1997).

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de primeira escolha para o tratamento da LTA. Eles existem sob 2 formas: antimoniato de N-metil-glucamina (ou antimoniato de meglumina) e o stibogluconato de sódio, ambas apresentadas em ampolas de 5 mL, sendo que este último não é comercializado no Brasil. Cada ampola com 5 mL de N-metil-glucamina contém 1,5g de antimoniato bruto, equivalente a 405 mg de antimônio pentavalente (Sb^{V}), ou seja, 81 mg Sb^{V} /mL (World Health Organization, 2001).

A OMS padronizou o esquema terapêutico e recomenda que a dose do antimonial seja calculada em mg Sb^{V} /Kg/dia. Doses de 20mg Sb^{V} /Kg/dia, por via intravenosa ou intramuscular, por no mínimo 4 semanas, foram recomendadas para o tratamento da LC e da LM. Se não for observada cura da LC ao final do período mínimo de tratamento, deve-se prolongar o mesmo, sem intervalo, até que o objetivo seja atingido. Nas recaídas, deve-se utilizar o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro de tempo original e,

nos casos de toxicidade ou má resposta, pode-se utilizar doses de 10 – 15 mg Sb^v /Kg de 12/12h. Nos casos de LM, mesmo após a cura clínica e parasitológica, recomenda-se manter o tratamento por mais alguns dias. A indicação de doses altas de Sb^v baseia-se em evidências de que poderia haver indução de resistência com uso de sub-doses (World Health Organization, 1998).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda doses de 15 mg Sb^v /Kg/dia, não ultrapassando 1215 mg Sb^v /d, por 20 dias seguidos, IM ou IV, para o tratamento das formas cutâneas localizadas e 20mg Sb^v /Kg/dia, durante 30 dias consecutivos, para as formas mucosas. Se a cicatrização não for atingida em até 12 semanas após o final do tratamento, o esquema pode ser repetido por mais uma vez. Se a cura não for atingida após o segundo esquema, indica-se a utilização de drogas de 2ª escolha, como a anfotericina B e a pentamidina (Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde, 2007). [Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde 2007. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana*. 2ª. ed. Editora MS, Brasília, 177 pp.]

A resposta ao tratamento antimonial pode variar em função de fatores como a espécie e a cepa do parasito envolvido, estado imunológico do paciente e a forma clínica da doença. Os esquemas terapêuticos com antimônio pentavalente têm sido frequentemente modificados quanto à dose e duração da terapia, buscando-se esquemas de mais fácil adesão e com menos efeitos adversos, mas mantendo sua eficácia.

Estudos utilizando baixas doses de antimônio foram realizados com sucesso no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC). Uma casuística de 15 pacientes foi tratada diariamente com uma ampola de antimônio pentavalente. Após 5 anos evidenciou-se que tanto doses elevadas quanto baixas obtiveram o mesmo resultado: todos os pacientes apresentaram cicatrização das lesões cutâneas e nenhum evoluiu com lesões mucosas (Oliveira-Neto et al., 1996; Oliveira-Neto et al., 1997). A terapia intralesional com antimônio também foi utilizada com sucesso em outro grupo de 74 pacientes com lesões cutâneas: 80% (59) deles evoluíram para cura 12 semanas após a aplicação e numa reavaliação 5 anos após o tratamento, não foram verificadas recidivas. O regime terapêutico com dose de 5mg Sb^v /Kg/dia por 30-45 dias mostrou-se eficaz em 91,4% de 36 pacientes com Leishmaniose Mucosa (Oliveira-Neto et al., 1997).

Em pacientes clinicamente curados, as cicatrizes cutâneas foram biopsiadas e foi identificada a presença de leishmanias viáveis, caracterizando o fenômeno de persistência parasitária (Schubach et al., 1998; Mendonca et al., 2004). Este fato nos obriga a repensar os objetivos do tratamento, questionando a capacidade real ou potencial de eliminação definitiva do parasita que infecta o hospedeiro humano (Romero et al., 2001). Vale ressaltar que os antimoniais pentavalentes apresentam perfil farmacológico inadequado e custo elevado, o que dificulta seu uso rotineiro. São comuns efeitos adversos como: artralgia, mialgia, cefaléia, vômitos, entre outros. E o risco de toxicidade cardíaca, renal e hepática limita a sua segurança, principalmente, em pacientes com outras co-morbidades, idosos e gestantes (Falqueto e Sessa, 1997).

A população brasileira vem apresentando um aumento significativo em seu número de idosos. Entre 1980 e 2000, o número de pessoas acima de 60 anos aumentou de 7 milhões (6,1%) para 14,5 milhões (8,6%) (Carvalho e Garcia, 2003). Dos 107.331 casos de LTA notificados no Brasil entre janeiro 2000 e novembro de 2003, 12.265 (11,42%) ocorreram em pessoas entre 50 e 64 anos e 6.621 (6,16%) em pessoas acima de 65 anos (SINAN, 2003). Esse grande número de idosos com LTA indica a necessidade de esquemas terapêuticos alternativos, adaptados as suas condições clínicas, uma vez que nesse grupo é muito comum co-morbidades e uso concomitante de outros medicamentos, que favorecem a ocorrência de sinergismos e antagonismos não desejados, além do aumento da frequência e gravidade das reações adversas com o uso do antimônio pentavalente (Rozenfeld, 2003).

2 JUSTIFICATIVA

A resposta ao tratamento da LTA tem se mostrado variável, não só pela diversidade clínica, como também pela falta de protocolos padronizados para o seu uso. O Laboratório de Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) - Fiocruz recebe pacientes encaminhados de diferentes municípios do Estado do Rio de Janeiro, bem como de outros estados. Atualmente, cerca de 15% dos pacientes atendidos no VigiLeish são idosos acima de 60 anos e outros 15% apresentam alguma condição que restringe o uso do esquema antimonial preconizado.

Este estudo descreve o resultado de 6 anos de aplicação de um protocolo de atendimento de pacientes nesse Centro, focando-se, principalmente, na resposta terapêutica a esquemas antimoniais alternativos com a dose de 5mg Sb^v /Kg/dia administrada continuamente ou em séries com intervalos sem medicação, além da utilização da via intralesional.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever a resposta terapêutica de um grupo de pacientes com LTA tratados com baixas doses de antimônio pentavalente, no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses - IPEC, no período de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2004.

3.2 Específicos

- Descrever a resposta aos diferentes esquemas terapêuticos utilizados: contínuo, em séries e intralesional, considerando sexo, idade, forma clínica, número e localização das lesões, presença de co-morbidades, uso de outros medicamentos e eventuais tratamentos anteriores para LTA, número de doses, tempo de tratamento e de cicatrização das lesões, efeitos adversos, conclusão ou não do tratamento, resposta terapêutica (cicatrização ou não das lesões) e desfecho final (reativação ou não das lesões durante o seguimento pós-tratamento).

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do Estudo

Estudo longitudinal, tipo série de casos.

4.2 Casuística e Local do Estudo

Foram revistos os prontuários de 299 prontuários dos quais foram selecionados 272 pacientes com LTA atendidos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC, no período de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2004.

4.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com LTA que preencheram os seguintes critérios:

- Data do primeiro atendimento entre 1º janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2004.
- Diagnóstico de LTA estabelecido através de: história epidemiológica compatível; lesões cutâneas e/ou mucosas sugestivas; IDRM positiva e/ou demonstração do parasito através de exame histopatológico, imprint ou cultura e, eventualmente, sorologias (IFI, ELISA) positivas.
- Tratamento com antimoníato de meglumina com dose de 5mg Sb^v /kg/dia ou intralesional.

4.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnósticos outros que não seja LTA.
- Pacientes tratados com medicamentos alternativos que não o antimônio pentavalente.

- Pacientes tratados com doses maiores que 5mg Sb^v /kg/dia de antimoniato de meglumina

4.5 Definição dos protocolos de tratamento

Forma Clínica :

- Forma Cutânea (LC): lesão que ocorre no local da picada do vetor, que inicialmente é papulosa, eritematosa e bem delimitada. Posteriormente, evolui para úlcera precedida ou seguida por adenite regional, com ou sem linfangite. A úlcera pode ser única ou múltipla, indolor, de tamanho variável, de base infiltrada e endurecida, com bordos bem delimitados e fundo granuloso.
- Forma Mucosa (LM): Pode ocorrer com a lesão cutânea ainda em atividade ou anos após a sua cicatrização. Acomete com mais frequência a mucosa nasal e, posteriormente, a mucosa oral, da faringe e da laringe. As queixas comuns são: obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pelas fossas nasais, epistaxe indolor, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispnéia e tosse.

Medicamento:

Antimoniato de meglumina apresentado em ampolas de 5mL, com 1,5g de antimoniato bruto, equivalente a 405 mg Sb^v (81mg Sb^v /mL), fornecido pelo Programa Nacional de Leishmanioses do Ministério da Saúde

Esquemas terapêuticos:

- Contínuo: dose única diária de 5mg Sb^v /kg, por via intramuscular ou intravenosa, por 30 dias consecutivos ou mais. Este é o esquema de escolha, não sendo realizado apenas nos casos em que há contra-indicação.
- Em séries: dose única diária de 5mg Sb^v /kg, por via intramuscular ou intravenosa, em ciclos de 10 dias, com intervalos entre ciclos de 10 dias sem tratamento. É indicado em pacientes idosos e/ou que apresentem co-morbidades que poderiam

contra-indicar o tratamento. Este esquema tem por objetivo diminuir a toxicidade ao tratamento, uma vez que o paciente tem intervalos sem medicação entre os ciclos.

- Intralesional: medicação injetada diretamente sob a lesão, utilizando-se volume suficiente para que a mesma fique completamente infiltrada. Indicado em casos em que existe apenas um ou poucas lesões e o paciente é idoso e/ou apresenta comorbidades que contra-indique o tratamento.

4.6 Outras definições

- As co-morbidades dos pacientes foram agrupadas por tipo de doença, conforme anexo I.
- A medicação concomitante utilizada pelo pacientes avaliados foi agrupada por característica do medicamento, conforme anexo II.
- A profissão exercida por cada paciente foi classificada por grupos ocupacionais conforme descrição no Anexo III.
- A tabela de graus de toxicidade laboratorial e clínico adotado foi o da DAIDS (Division of AIDS/National Institutes of Health) descrito no Anexo IV.

4.7 Critérios de Cura

- Epitelização completa da lesão ao final do tratamento ou após suspensão da medicação, desde que tenha sido registrada progressão contínua para epitelização.
- Evolução para cicatrização total com resolução da infiltração, eritema e descamação residuais durante o seguimento
- Ausência do surgimento de novas lesões cutâneas ou mucosas durante o seguimento
- Diminuição progressiva, até a negativação, dos títulos sorológicos de IFI e ELISA para LTA durante o seguimento

4.8 Aspectos Éticos

A rotina clínica de atendimento dos pacientes, incluindo a obtenção de espécimes clínicos para os estudos e a realização de Teste de Montenegro, foi previamente submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC, constituindo o projeto: “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em LTA - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz”, aprovado no CEP/IPEC com o número 0016.0.009-02. (ANEXO V)

Os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a realização da rotina clínica e /ou entrada no Programa de Leishmanioses do IPEC (ANEXO V).

Foi anexado em todos os prontuários analisados neste estudo o Termo de Confidencialidade (ANEXO VI).

4.9 Análise dos Dados

Os dados foram armazenados em banco de dados Access, que foi atualizado e conferido, através de consulta aos prontuários. Esses dados foram analisados com o auxílio do programa SPSS versão 11.

As variáveis de interesse foram:

- sexo
- idade
- forma clínica
- número de lesões
- localização das lesões
- presença de co-morbidades
- uso de medicação concomitante
- eventuais tratamentos anteriores para LTA
- esquema antimonial utilizado (contínuo, em séries ou intralesional)
- tempo de tratamento

- tempo de epitelização das lesões
- frequência e intensidade de efeitos adversos ao tratamento conclusão
- resposta terapêutica
- desfecho final
- seguimento pós – tratamento
- retratamento

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo; localização das lesões; co-morbidade; tratamento prévio para leishmaniose; eventos adversos; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas discretas ou contínuas (idade: número de lesões; tempo de tratamento em dias; tempo até a cicatrização das lesões) segundo a forma clínica (mucosa ou cutânea) e o esquema antimonial utilizado (contínuo, em série ou intralesional). Nos casos em que a variação foi muito grande optou-se por calcular a mediana dos dados.

Não foi comparado o desfecho final segundo o esquema antimonial preconizado porque os grupos foram selecionados para cada esquema a partir de critérios de gravidade distintos.

Dentro de uma mesma forma clínica de leishmaniose e que tenha recebido o mesmo esquema antimonial foram comparados fatores associados ao desfecho dicotômico de presença ou ausência de epitelização e tempo em dias até a epitelização completa.

5 RESULTADOS

5.1 Casuística analisada

Foram analisados os prontuários de 299 pacientes com LTA, atendidos no Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ (VigiLeish /IPEC), no período de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2004. Deste total, 272 pacientes preencheram os critérios de inclusão deste estudo.

5.2 Local provável de aquisição da doença

Dos 272 pacientes analisados, 227 (83,5%) relataram acreditar terem adquirido a doença no Estado do Rio de Janeiro (capital e municípios vizinhos). Em 21 casos (7,7%), apesar da possibilidade da doença ter sido adquirida no Estado do Rio de Janeiro, havia relato de viagens recentes a áreas endêmicas de outros Estados, como Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo e Estados da Região Norte e Nordeste. Em 24 casos (8,8%) houve fortes indícios de que a doença provavelmente foi adquirida fora do Estado do Rio de Janeiro, nas áreas endêmicas descritas acima.

5.3 Profissão

As profissões dos pacientes foram agrupadas conforme classificação descrita na tabela no Anexo III. Do total de incluídos, a maioria foi classificada nos grupos de prestadores de serviços (19,5%), donas de casa (16,9%) e estudantes (16,9%). Pacientes ligados a atividades agrícolas e militares foram, respectivamente, 8,8% e 4,4% do total de pacientes avaliados. Os demais pacientes estão apresentados na Figura 1.

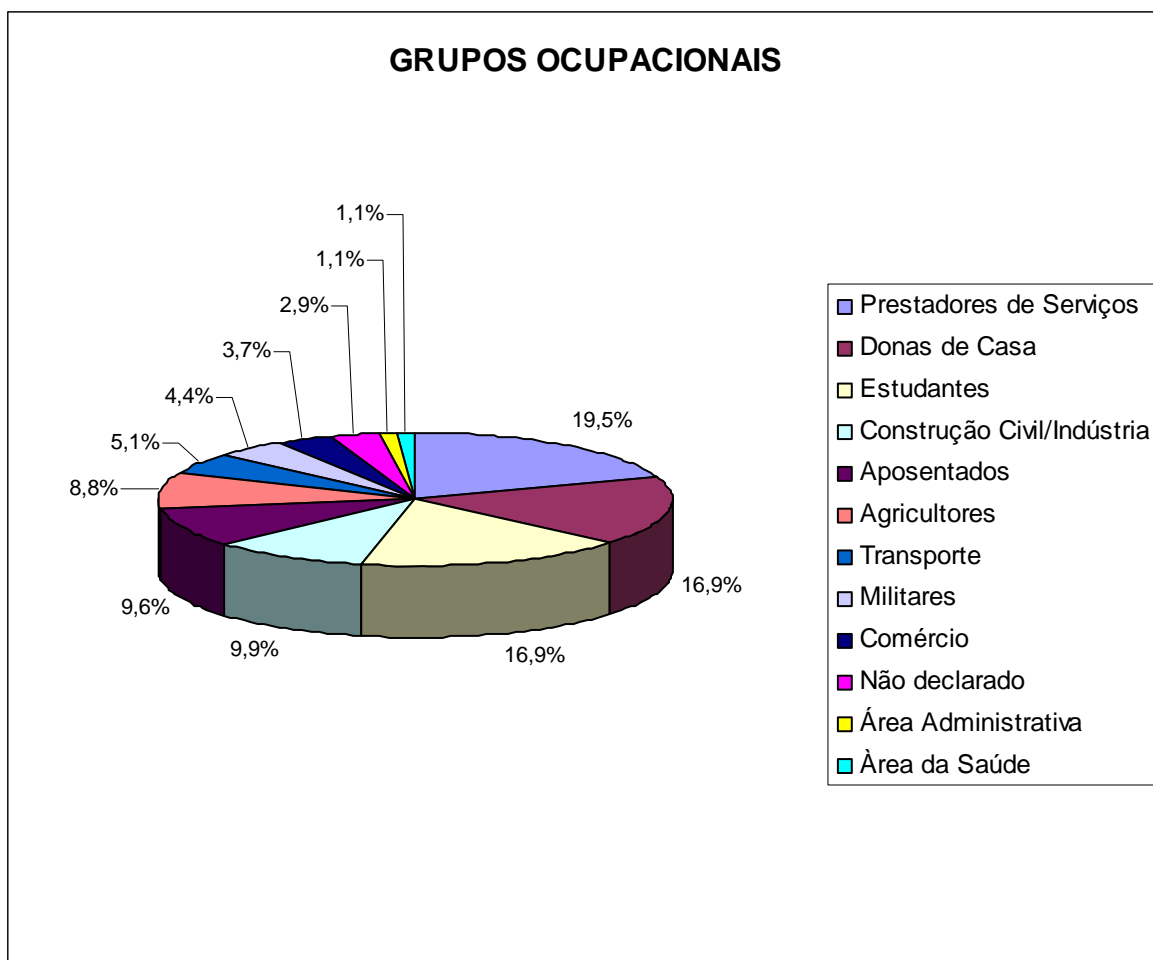


Figura 1 – Grupos Ocupacionais

5.4 Idade

O paciente mais novo tinha 2 anos e o mais velho 92 anos. O cálculo da mediana foi de 42 anos.

5.5 Sexo

Dos 272 casos de LTA diagnosticados, 173 (64%) foram do sexo masculino e 99 (36%) do sexo feminino. A relação foi de 1,7 casos em homens para cada 1 caso em mulheres.

5.6 Co-morbididades e medicamentos concomitantes

Do total de pacientes, 111 deles (40,8%) apresentavam pelo menos uma co-morbididade. As doenças relacionadas ao aparelho cardiovascular, em especial a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foram as mais freqüentes. Isoladamente, esteve presente, em 35 casos (12,9%) e, em outros 32 casos (12,8%), associada a outras doenças. A associação mais freqüente foi àquela relacionada ao aparelho cardiovascular e doenças endócrinas, especialmente HAS e Diabetes Mellitus (DM), que corresponderam a 9 casos (3,3%). Em segundo lugar, isoladamente, as doenças mais freqüentes foram as pulmonares (asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica) em 7 casos (2,6%) e 6 casos de doenças endócrinas (DM). As demais doenças e associações tiveram freqüência menor que 1,5%. Etilismo, tabagismo e uso de drogas ilícitas foram consideradas co-morbididades nesta análise. Houve 12 casos de etilismo (4,4%), sendo que 6 estavam associados a outras co-morbididades; 8 casos de tabagismo (3%) e 1 caso de uso de droga ilícita inalatória (0,4%).

Setenta e um pacientes (26%) relataram uso regular de medicamentos. A classe dos antihipertensivos foi a mais relatada, sendo utilizada em 55 casos (20,5%) de maneira isolada ou associada a outros medicamentos. Em segundo lugar, ficaram os hipoglicemiantes, em 7 casos (2,5%), seguido dos ansiolíticos, em 5 casos (2%). Os demais medicamentos foram relatados com freqüências menores que 1% e entre eles não constava medicamentos que pudessem influenciar na resposta imune e conseqüentemente na resposta terapêutica dos pacientes, como por exemplo: corticoesteróides, antiinflamatórios não hormonais e moderadores do apetite.

5.7 Tratamento prévio para LTA

Conforme apresentado no quadro 1, dezoito pacientes (6,6%) relataram tratamento prévio para LTA, sendo que em 13 casos o tratamento havia sido realizado há menos de 12 meses do diagnóstico atual. O antimoníaco de meglumina foi utilizado em 17 casos, com doses que variaram de 2,5 mL/dia à 20 mL/dia. O número mínimo de doses administradas foi de

16 e máximo de 90 doses. Um dos pacientes foi tratado cirurgicamente, com exérese completa da lesão.

Quadro 1: Casos tratados previamente ao VigiLeish

CASO	MESES ANTERIORES	MEDICAÇÃO	DOSE mL / dia	TOTAL DE DOSES	FORMA CLÍNICA
A	3	CIR	NA	NA	LM
B	10	GLU	6	30	LM
C	12	GLU	99	99	LC
D	12	GLU	20	20	LM
E	12	GLU	5	20	LM
F	12	GLU	10	16	LC
G	144	GLU	5	50	LM
H	2	GLU	5	20	LC
I	2	GLU	5	30	LC
J	24	GLU	IGN	90	LM
K	4	GLU	5	30	LM
L	45	GLU	5	40	LC
M	6	GLU	10	45	LC
N	62	GLU	5	50	LC
O	7	GLU	IGN	40	LC
p	8	GLU	10	40	LC
Q	8	GLU	2,5	50	LC
R	IGN	GLU	IGN	IGN	LM

CIR= Exérese cirúrgica. GLU= Glucantime. NA= Não se aplica. IGN= Informação ignorada. LC= Leishmaniose cutânea. LM=Leishmaniose mucosa.

Total de casos = 18.

5.8 Diagnóstico

O diagnóstico foi obtido por história epidemiológica e lesão cutânea ou mucosa compatíveis com LTA associados a pelo menos um dos métodos: cultura, histopatológico, impressão do fragmento de biópsia em lâmina de vidro (imprint), sorologia e intradermoreação de Montenegro (IDRM). O histopatológico e a cultura foram realizados a partir de material proveniente da biópsia das lesões. Os métodos sorológicos utilizados foram ELISA e imunofluorescência indireta. Os resultados de cada método serão descritos separadamente por forma clínica.

Até o momento, 25 amostras foram analisadas pela técnica de eletroforese de isoenzimas. A amostra *Leishmania (Viannia) braziliensis* (MHOM/BR/75/M2903) foi utilizada como cepa padrão neste estudo e a análise demonstrou características de mobilidade

eletroforética semelhante entre as 25 amostras processadas. Vinte amostras foram provenientes de pacientes com LC e 5 amostras com LM.

5.9 Forma clínica

Dos 272 casos de LTA incluídos neste estudo, 201 casos são da forma cutânea (74%) e 71 casos da forma mucosa (26%).

5.10 Tratamento

Duzentos e sete pacientes (76%) foram tratados com o esquema contínuo, 49 pacientes (18%) com o esquema em séries e dez pacientes (3,7%) com esquema intralesional. Em 1 caso (0,4%) dois esquemas foram associados no mesmo tratamento (contínuo associado à dose intralesional). Em 5 casos (1,9%), o tratamento foi realizado de forma irregular, não obedecendo ao padrão de nenhum dos esquemas definidos pré-definido.

Todos os pacientes foram tratados com antimoníato de meglumina, na dose de 5mg Sb^{III}/Kg/dia. A dose diária administrada, em mL, de antimoníato de meglumina variou entre 1 e 6,5 mL/dia (81mg e 526mg/dia), dependendo do peso do paciente. A dose média administrada foi de 3,75 mL/dia (304 mg/dia). A via intramuscular foi utilizada em 258 pacientes (95%), independente da apresentação clínica da doença. Em 10 casos (3,6%) a via subcutânea foi utilizada, com exclusividade, naqueles pacientes tratados com esquema intralesional. Em 4 casos (1,4%), duas vias de administração foram utilizadas durante o tratamento. Destes, em 2 casos os pacientes iniciaram o tratamento internados e nesse período a via endovenosa foi preferida, entretanto após alta hospitalar, continuaram o tratamento em esquema ambulatorial, utilizando a via intramuscular. Em outros 2 casos, os pacientes foram selecionados para utilizar a via intramuscular, entretanto devido ao desenvolvimento de eventos adversos o tratamento foi concluído com a administração de dose intralesional (via subcutânea).

5.11 Forma cutânea

5.11.1 Casuística

Foram diagnosticados 201 casos (74%) de LC do total de 272 pacientes incluídos.

5.11.2 Sexo

Foram 121 casos do sexo masculino (60,2%) e 80 casos do sexo feminino (39,8%) A relação foi de 1,5 casos em homens para cada 1 caso em mulher.

5.11.3 Idade

A idade dos pacientes variou entre 2 e 80 anos. O cálculo da mediana foi de 32 anos.

5.11.4 Diagnóstico

A cultura do fragmento proveniente de biópsia da lesão foi positiva em 125 casos (62%), o imprint (impressão do fragmento em lâmina de vidro) em 169 casos (50%) e a intradermorreação de Montenegro (IDRM) em 188 casos (94%). A sorologia pelo método ELISA foi positiva em 48% dos casos e pela reação de imunofluorescência indireta (RIFI) foi positiva em 46%. O exame histopatológico evidenciou formas amatigotas em 111 casos (53%). (Figuras 2, 3, 4, 5, 6 e 7)

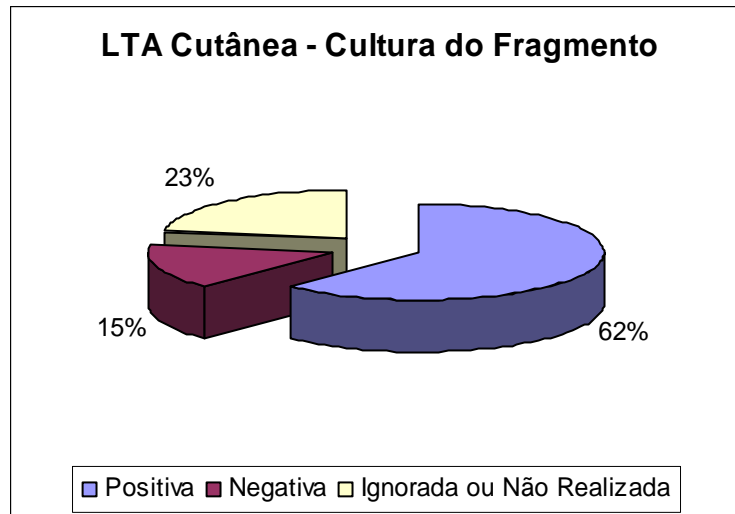


Figura 1: Distribuição dos resultados da cultura do fragmento.

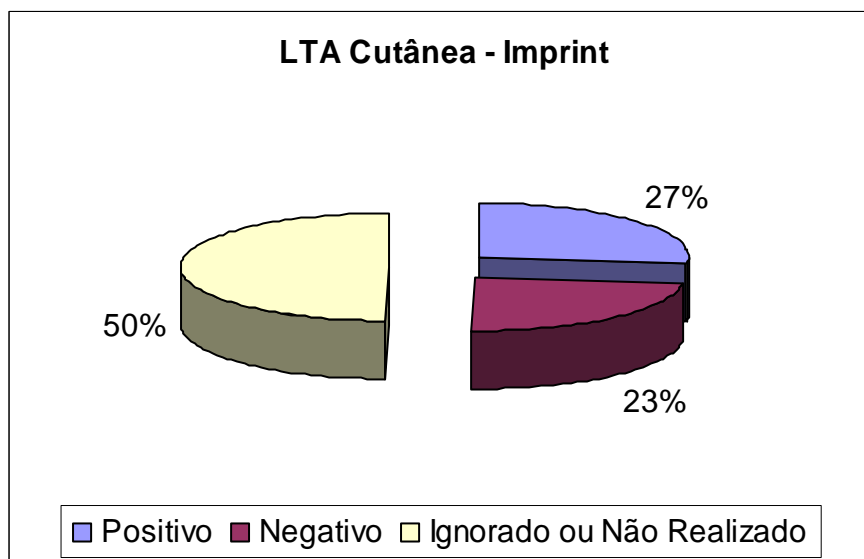


Figura 2: Distribuição dos resultados de imprint nos casos LC.

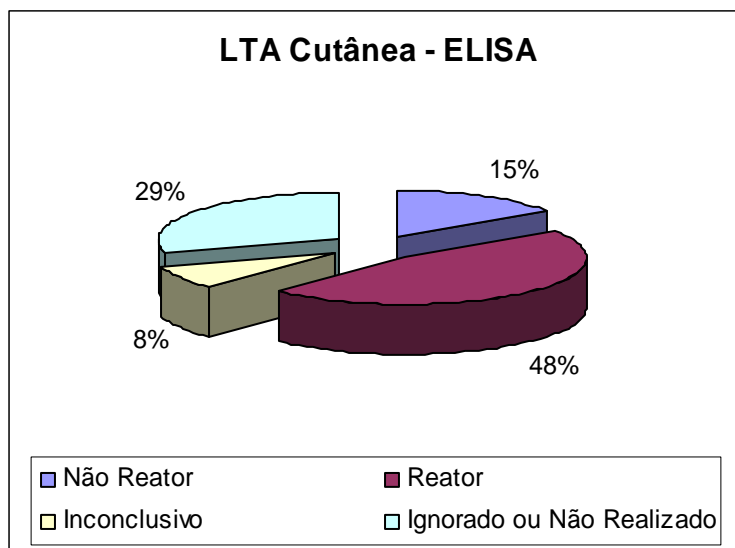


Figura 3: Distribuição dos resultados de ELISA dos casos LC.

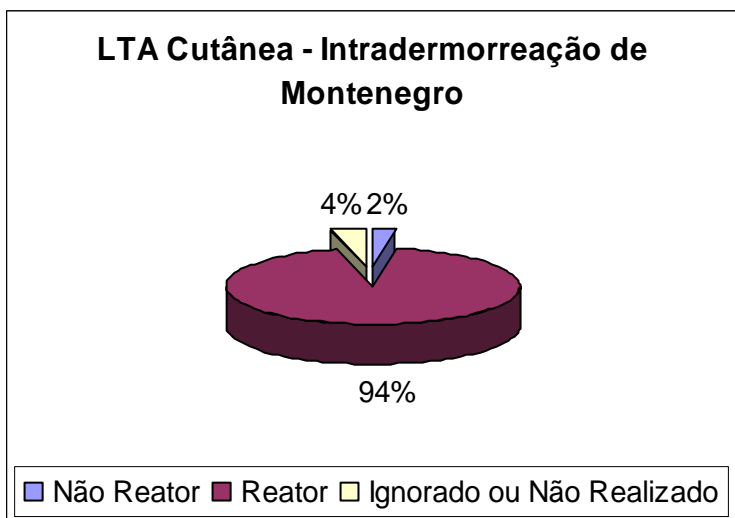


Figura 4: Distribuição dos resultados de IDRM dos casos LC.

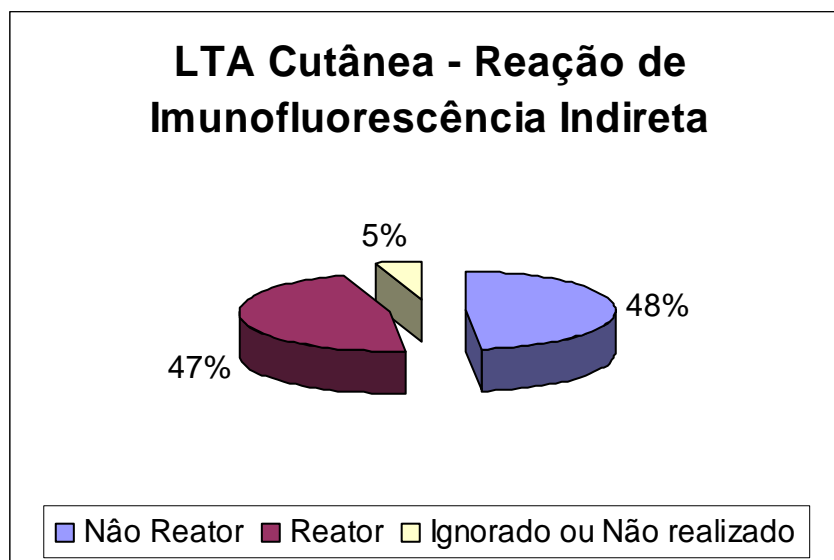


Figura 5: Distribuição dos resultados de RIFI dos casos LC.

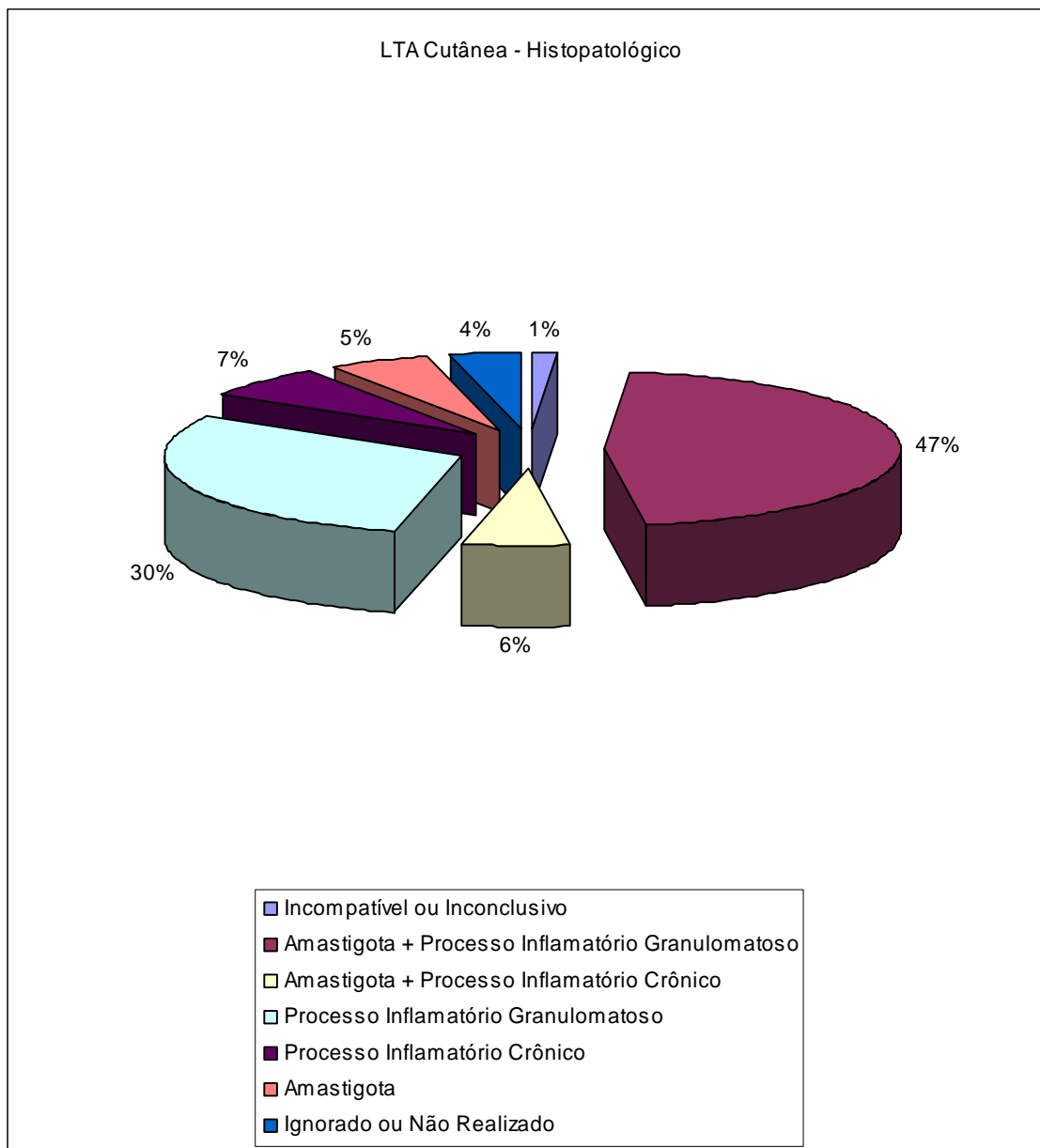


Figura 6: Distribuição dos resultados de histopatológico dos casos LC.

5.11.5 Tratamento

Foram 154 casos (77%) tratados com esquema contínuo, 33 casos (16%) com esquema em séries e 10 casos (5%) com esquema intralesional. Devido ao desenvolvimento de eventos adversos, 3 casos cutâneos (1,5%) foram tratados de maneira irregular e em 1 caso (0,5%) foi administrado dose intralesional após período de tratamento com esquema contínuo (Quadro 2).

Quadro 2: Resultados dos pacientes com LC conforme esquema de tratamento.

	CONTÍNUO	SÉRIES	INTRALESIONAL
Total de Pacientes	154	33	10
Idade - mediana em anos	28	63	54
Co-morbidade - n; %	30; 19	26; 79	8; 80
Medicação concomitante – n; %	14; 9	16; 49	6; 60
Total de doses – média	30	26,5	1,6
Total de ml/dia - média	3,75	4,75	NA
Total mg/dia - média	303,75	384,75	NA
Tempo total de tratamento - média em dias	30	45	NA
Total de epitelizados/desfecho - n; %	141; 92	31; 94	7; 70
Total de cicatrizados/seguimento n; %	109; 71	25; 76	6; 60
Total de Perda de Segmento	14	2	1
Total de reativação tratamento 1 – n; %	18; 12	4; 12	2; 20
Total Tratamento 2 - n; %	23; 15	7; 21	2; 20
Total Tratamento 3 n; %	6; 4	2; 6	0; 0
Total Tratamento 4 n; %	0; 0	0; 0	0; 0

Esquema Contínuo

- Casuística

Cento e cinquenta e quatro pacientes foram tratados com o esquema contínuo.

- Sexo

Foram 95 pacientes (62%) do sexo masculino e 59 do sexo feminino (38%).

- Idade

A idade dos pacientes variou entre 2 e 80 anos. O cálculo da mediana foi de 28 anos.

- Co-morbidades e medicação concomitante

Em 30 casos (19%) foi detectada a presença de pelo menos uma doença concomitante a LTA. As doenças do aparelho cardiovascular, em especial a HAS, foram as mais freqüentes, presente em 14 casos (9%).

Em 14 casos (9%) havia relato de uso de medicação concomitante, sendo o grupo dos anti-hipertensivos o mais freqüente (5%).

- Tipo e localização das lesões

A lesão ulcerada esteve presente, em 128 casos (83%), isoladamente ou associada a outros tipos de lesões. Os principais locais de apresentação das lesões foram: 46 casos em membros superiores (30%); 45 casos em membros inferiores (29%), sendo 32 casos abaixo do joelho (21%); 21 casos em cabeça (14%); 15 casos em tronco (10%) e 3 casos em pescoço (2%). O restante foram apresentações com mais de uma localização, com menos de 2% de freqüência cada uma.

- Tempo de evolução das lesões

O cálculo da mediana do tempo de evolução das lesões cutâneas até o momento do diagnóstico para o esquema contínuo de tratamento foi de 2 meses.

- Total de doses administradas

Cento e trinta pacientes (85%) receberam 30 doses de antimoniato de meglumina, sete pacientes (4%) entre 11 e 20 doses, treze pacientes (9%) entre 21 e 29 doses, dois pacientes (1%) menos que 10 doses e um paciente (0,5%) recebeu 60 doses. Em 1 caso (0,5%) a dose utilizada não foi informada. Foi administrado no mínimo 1 mL/dia e no máximo 6,5 mL/dia, com média de 3,75mL/dia.

- Tempo de tratamento

O tempo mínimo de tratamento realizado foi de 7 dias e máximo de 90 dias, com mediana de 30 dias.

- Desfecho do tratamento

Cento e quarenta e um pacientes (91%) apresentaram epitelização de suas lesões com o tratamento, entretanto a mesma ocorreu em tempos diferentes, conforme verificado na figura 8. Do restante dos pacientes, nove (6%) apresentaram melhora das lesões, mas sem epitelização completa; um paciente (1%) não apresentou alteração em relação a apresentação inicial da lesão e três pacientes (2%) abandonaram o tratamento.

- Seguimento

Após um período médio de acompanhamento de 1 ano, 109 pacientes (71%) permaneceram cicatrizados, 23 pacientes (15%) necessitaram de um segundo tratamento por reativação das lesões e 22 (14%) pacientes abandonaram o seguimento.

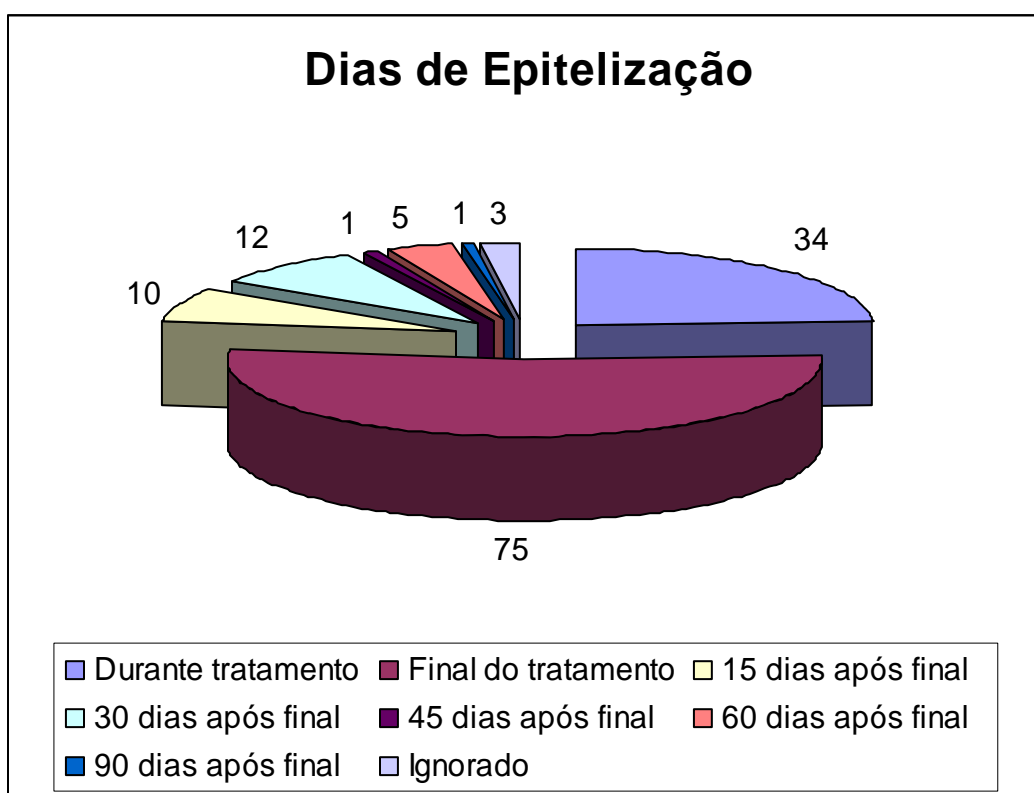


Figura 7: Tempo de Epitelização dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.

- Reações Adversas

Ocorreram 86 eventos adversos clínicos de grau 1 (55%), 19 eventos de grau 2 (12%), 1 evento de grau 3 (0,5%) e 1 evento de grau 4 (0,5%), conforme apresentado no quadro 3.

Em relação aos eventos adversos laboratoriais, ocorreram 26 eventos de grau 1 (16,5%), 8 eventos de grau 2 (4%) e 1 evento de grau 3 (0,5%), conforme apresentado no quadro 4.

Cento e vinte e seis pacientes (82%) não apresentavam alterações eletrocardiográficas basais, 3 pacientes (2%) apresentavam alterações basais de grau 2, 14 (9%) de grau 3, 1 (1%) grau 4 e em 10 (6%) esse exame era ignorado. Com o tratamento 4 pacientes (2,5%) apresentaram evento de grau 1 ($QTc > 0,46s$), destes 3 tinham exame basal normal e 1 basal grau 3. Um paciente (1%) apresentou evento grau 2 (com exame basal normal) e outro (1%) evento grau 2 (basal ignorado).

Quadro 3: Reações adversas clínicas dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Cardiológica	1(0,5%)	2 (1%)	0	0
Respiratória	1 (0,5%)	0	0	0
Digestiva	16 (10%)	2 (1%)	0	0
Urinária	1 (0,5%)	0	0	0
Neurológica	15 (10%)	2 (1%)	0	0
Endócrina	0	0	0	0
Locomotor	12 (8%)	2 (1%)	0	0
Reação Local	12 (8%)	4 (3%)	0	0
Anafilaxia	0	0	1 (0,5%)	0
Farmacodermia	1 (0,5%)	4 (3%)	0	1 (0,5%)
Constitucional	27 (17%)	3 (2%)	0	0

Total de pacientes incluídos: 154. Em 3 casos (2%) a informação é ignorada.

Quadro 4: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LC tratados com esquema contínuo.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Hemoglobinemia	3 (2%)	0	0	0
Plaquetopenia	0	1 (0,5%)	0	0
Leucopenia	1 (0,5%)	0	0	0
Uréia	1 (0,5%)	0	0	0
Creatinina	3 (2%)	2 (1%)	0	0
Hipoglicemia	1 (0,5%)	0	0	0
Hiperglicemia	2 (1%)	2 (1%)	0	0
TGO	3 (2%)	0	0	0
TGP	1 (0,5%)	0	0	0
Fosfatase alcalina	4 (3%)	2 (1%)	0	0
Amilase	1 (0,5%)	0	0	0
Lipase	6 (4%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0

Total de pacientes incluídos: 154. Em 7 casos (4,5%) os exames não foram realizados.

Esquema em séries

- Casuística

Foram tratados 33 pacientes (16%) com LC utilizando o esquema em séries.

- Sexo

Foram 20 pacientes do sexo masculino (61%) e 13 do sexo feminino (39%).

- Idade

A idade variou entre 11 e 78 anos. O cálculo da mediana ficou em 63 anos.

- Co-morbidades e medicação concomitante

Em 26 casos (79%) foi verificada a presença de alguma doença concomitante a LTA. As doenças relacionadas ao aparelho cardiovascular foram as frequentes, presentes em 17 casos (51%), seguida das doenças endócrinas, em especial o diabetes mellitus, em 9 casos (27%).

Verificou-se uso de medicação concomitante em 16 casos (49%), principalmente anti-hipertensivos, que corresponderam a 14 casos (43%).

- Tipo e localização das lesões

Vinte e sete casos (82%) apresentavam lesão do tipo ulcerada, três casos (9%) de associação de úlcera e lesão pápulo-tubular, um caso (3%) de associação de úlcera com placa infiltrativa, um caso (3%) de associação de lesão pápulo-tubular e placa infiltrativa e um caso (3%) de lesão do tipo cicatricial.

Em relação à localização das lesões: 7 casos (21%) foram em membros inferiores, abaixo dos joelhos; 7 casos (21%) em membros superiores; 6 casos (18%) em cabeça, 3 casos (9%) em tronco e 2 casos (6%) no pescoço. O restante dos casos consistiu de apresentações com mais de uma localização com frequência em torno de 3 % cada.

- Tempo de evolução

Até o momento do diagnóstico as lesões tinham um tempo de evolução mínimo de 1 mês e máximo de 17 meses, com mediana de 2 meses.

O número variou entre 1 e 11 lesões, com mediana de 4 lesões.

- Número de séries e total de doses

Cada série consistiu de 10 doses de antimoníato de meglumina administradas por 10 dias consecutivos e com 10 dias de intervalo sem medicação entre as séries. Foi administrado um mínimo de 17 e máximo de 36 doses, com média de 26,5 doses. Por dia foi feito um mínimo de 2 mL e máximo de 7,5 mL, com média de 4,75 mL/ dia de antimônio.

O número de séries realizadas variou entre duas e quatro séries, com média de 2,5 séries.

- Tempo de tratamento

O tempo mínimo de tratamento para os pacientes que fizeram o esquema em séries foi de no mínimo 27 dias e máximo de 104 dias. O cálculo da mediana para tempo de tratamento com este esquema foi de 45 dias.

- Desfecho

Trinta e um pacientes (94%) apresentaram epitelação das lesões com tratamento, que ocorreu em tempos diferentes, como apresentado na figura 9. Dois pacientes (6%) apresentaram melhora, sem epitelação completa.

- Seguimento

Após um período mediano de acompanhamento de 1 ano, 25 pacientes permaneceram cicatrizados (76%), 7 pacientes (21%) necessitaram de um segundo tratamento por reativação das lesões e 1 paciente (3%) ainda se encontra em acompanhamento, mas com a lesão em involução.

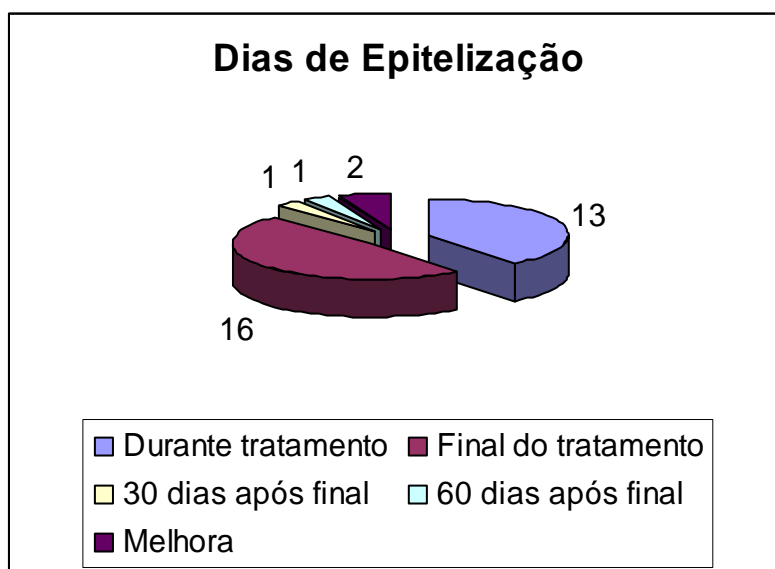


Figura 8: Tempo de epitelação dos pacientes LC tratados com esquema em séries.

- Reações Adversas

Ocorreram 20 eventos adversos clínicos de grau 1 (60%), 1 evento de grau 2 (3%) e 1 evento de grau 3 (3%), conforme apresentado no quadro 5.

Em relação aos eventos adversos laboratoriais, ocorreram 16 eventos de grau 1 (48%), 1 evento de grau 2 (3%) e 3 eventos de grau 3 (9%), conforme apresentado no quadro 6.

Vinte e um paciente (64%) apresentavam ECG basal normal, quatro (12%) com alterações grau 2, sete (21%) com alterações grau 3 e em um (3%) o exame basal é ignorado. Com o tratamento 2 pacientes (6%) apresentaram evento grau 1 (ambos apresentavam alterações grau 3 no exame basal) e 2 (6%) apresentaram evento grau 2 (um deles com exame basal normal e o outro, com basal grau 3).

Quadro 5: Reações adversas clínicas dos pacientes com LC tratados com esquema em séries.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Cardiológica	1(3%)	0	0	0
Respiratória	0	0	0	0
Digestiva	3 (9%)	0	0	0
Urinária	0	0	0	0
Neurológica	3 (9%)	0	0	0
Endócrina	0	0	0	0
Locomotor	4 (12%)	1 (3%)	0	0
Reação Local	4 (12%)	0	0	0
Anafilaxia	0	0	1 (3%)	0
Farmacodermia	0	0	0	0
Constitucional	5 (15%)	0	0	0

Total de pacientes incluídos: 33. Em 2 casos (6%) a informação é ignorada.

Quadro 6: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LC tratados com esquema em séries.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Hemoglobinemia	0	0	0	0
Plaquetopenia	1 (3%)	0	0	0
Leucopenia	0	0	0	0
Uréia	1 (3%)	0	0	0
Creatinina	4 (12%)	1 (3%)	1 (3%)	0
Hipoglicemia	0	0	0	0
Hiperglicemia	2 (6%)	0	1 (3%)	0
TGO	1 (3%)	0	0	0
TGP	0	0	0	0
Fosfatase alcalina	1 (3%)	0	0	0
Amilase	1 (3%)	0	0	0
Lipase	5 (15%)	0	1 (3%)	0

Total de pacientes incluídos: 33. Em 1 caso (3%) os exames não foram realizados.

Esquema intralesional

- Casuística

Dez pacientes (5%) foram selecionados para tratar com esquema intralesional.

- Sexo

Foram 6 pacientes (60%) do sexo feminino e 4 pacientes (40%) do sexo masculino.

- Idade

A idade dos pacientes variou entre 19 e 76 anos, com mediana de 54 anos.

- Tipo e localização das lesões

Seis casos apresentaram lesão do tipo ulcerado (60%), um caso de lesão pápulo-tubular (10%), um caso de lesão ulcero-vegetante (10%), um caso de placa infiltrativa (10%) e um caso de placa infiltrativa ulcerada (10%).

Em relação à localização das lesões, foram descritos 4 casos (40%) com lesões em membros superiores, 3 casos (30%) em tronco, 1 caso (10%) em membros inferiores, 1 caso (10%) em cabeça e 1 caso (10%) de lesões associadas em membros superiores e inferiores.

- Tempo de evolução das lesões

O menor tempo de evolução das lesões relatado foi de 15 dias e o maior de 720 dias (2 anos), com média em torno de 1 ano de evolução. Dois pacientes relataram tratamentos anteriores ao atual. Um deles, que apresentava 24 meses de evolução de doença, relatava tratamento anterior há 12 meses com 16 doses de 10mL/dia de antimônio pentavalente e que o mesmo foi suspenso pela ocorrência de reações adversas do tipo mialgia, artralgia e dispnéia. O outro paciente, com 12 meses de evolução de doença, relatava tratamento anterior há 12 meses, com antimônio pentavalente por 2 meses e não soube informar a dose diária de medicação administrada.

- Co-morbidades e medicações concomitantes

Em 8 casos (80%) verificou-se a presença de doenças concomitantes a LTA, sendo a mais freqüente as relacionadas ao aparelho cardiovascular, presente em 5 casos (50%).

Em 6 casos (60%) houve relato de uso de medicação concomitante, sendo os anti-hipertensivos os mais freqüentes, presentes em 4 casos (40%).

- Alterações laboratoriais basais

Dois pacientes apresentavam as seguintes alterações laboratoriais pré-tratamento: hiperglicemia grau 3, aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina de grau 2 e hiperglicemia de grau 1. Três pacientes apresentavam alterações eletrocardiográficas de grau 3, destacando-se: hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio de ramo direito de 2º grau, sobrecarga de átrio e ventrículo esquerdo e arritmia cardíaca não definida.

- Tempo de tratamento e total de doses

Seis pacientes (60%) fizeram 1 dose intralesional, dois pacientes (20%) fizeram 2 doses e outros dois fizeram 3 doses (20%). A média de doses administradas foi de 1,6 doses. O tempo mínimo de tratamento foi de 1 dia e máximo de 180 dias.

- Desfecho

Sete pacientes (70%) tiveram epitelização de suas lesões com o tratamento. O tempo de epitelização variou entre os casos: 4 pacientes epitelizaram 15 dias após conclusão do tratamento, 2 pacientes 30 dias após e em 1 caso esse tempo não determinado. Dois pacientes (20%) apresentaram melhora do aspecto inicial da lesão, mas sem ocorrer epitelização completa. Ocorreu 1 abandono (10%).

- Seguimento

O cálculo da mediana do tempo de seguimento dos pacientes após conclusão do tratamento foi de 1 ano e meio. Nesse período, 6 pacientes permaneceram cicatrizados (60%), 2 reativaram as lesões (20%), necessitando de um segundo tratamento e 2 abandonaram o seguimento (20%). Os dois pacientes que apresentaram reativação da lesão foram submetidos a um segundo tratamento. Um deles fez tratamento em séries, tendo administrado 10 doses consecutivas de antimônio, em dose baixa, por via intramuscular, obtendo epitelização da lesão ao final do ciclo e permanecendo cicatrizado após um acompanhamento de dois anos e quatro meses. O outro paciente foi submetido a mais duas doses de terapia intralesional, em um período de 90 dias, apresentando epitelização da lesão após conclusão do tratamento. Após um acompanhamento de 2 anos e cinco meses permanecia com a lesão cicatrizada.

- Reações Adversas

Ocorreu 1 caso de reação adversa clínica grau 1, do tipo reação local, onde a queixa foi de prurido leve na lesão. Cinco pacientes apresentaram reações laboratoriais, de grau máximo dois. As reações laboratoriais de grau dois apresentadas foram: aumento da fosfatase alcalina (1 caso), hiperglicemia (1 caso), hiperamilasemia (1 caso). As de grau

1 foram as seguintes: queda da taxa de hemoglobina (1 caso) e aumento da lipase (3 casos). Nenhum paciente apresentou alterações eletrocardiográfica relacionadas ao tratamento.

Três pacientes não realizaram exames de controle de tratamento e, em 1 caso, os exames não foram encontrados anexados ao prontuário para serem verificados.

5.12 Forma Mucosa

5.12.1 Casuística

Foram diagnosticados 71 casos (26%) com a forma mucosa de LTA.

5.12.2 Sexo

Foram 51 casos (73%) do sexo masculino e 19 casos (27%) do sexo feminino. A relação foi de 2,9 casos em homens para cada 1 caso em mulher.

5.12.3 Idade

A idade variou entre 4 e 92 anos, com mediana de 46 anos.

5.12.4 Diagnóstico

A cultura do fragmento de biópsia da lesão foi positiva em 35 casos (49%) da forma mucosa. Importante ressaltar, que do total de casos mucosos, 14 não fizeram biópsia, o que aumenta a positividade da cultura para 61%. A sorologia pelo método ELISA foi positiva em 46 casos (65%) e a RIFI em 42 casos (60%). A IDRM foi positiva em 67 casos (94%), com reação cutânea variando entre 6 e 115mm. O exame histopatológico evidenciou formas amastigotas em 28 casos (39%). Os resultados de imprint em sua quase totalidade não estavam disponíveis nos prontuários no momento de revisão. (Figuras 10, 11, 12, 13 e 14)

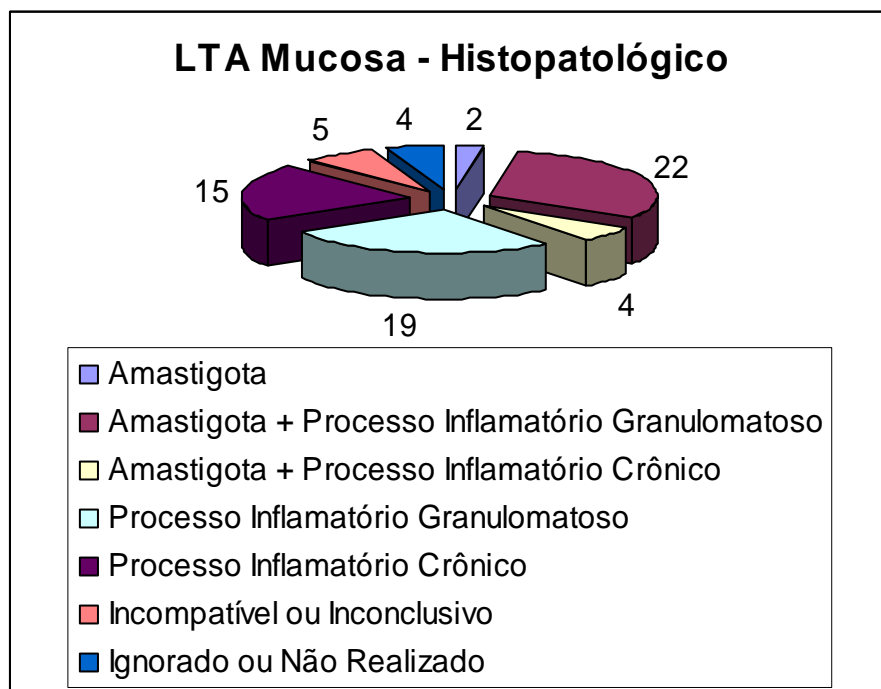


Figura 9: Distribuição dos resultados de histopatológico de casos LM.

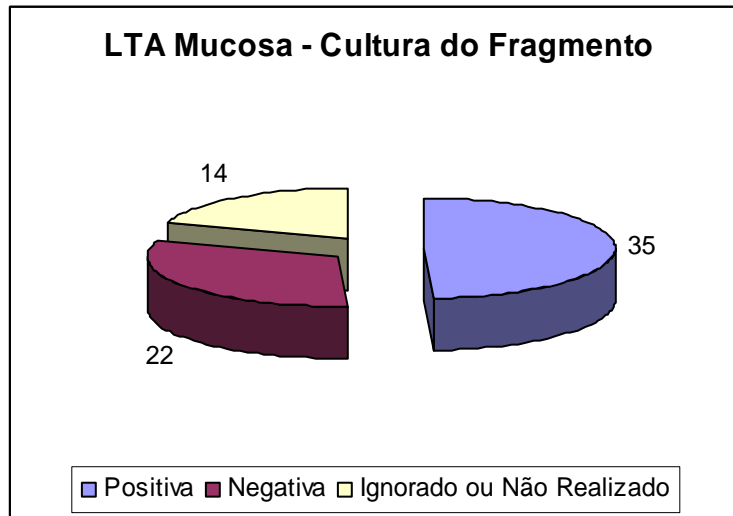


Figura 10: Distribuição de resultados de cultura dos casos LM.

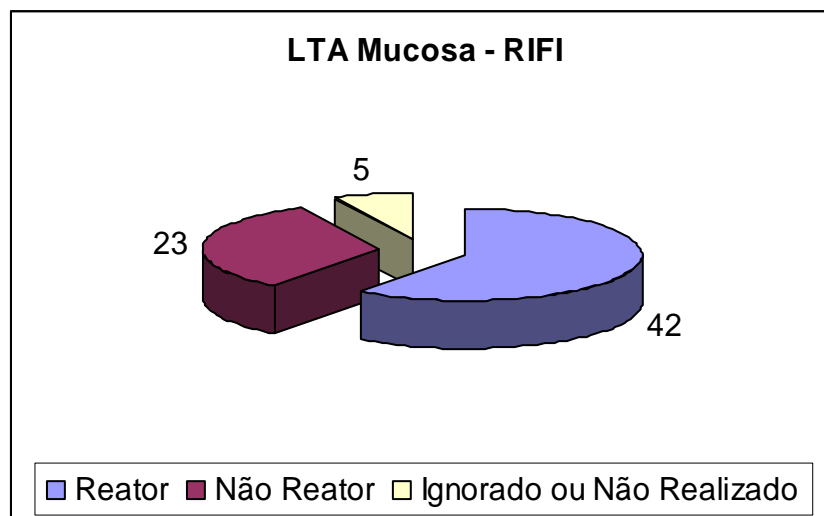


Figura 11: Resultados de reação de imunofluorescência indireta dos casos de LM.

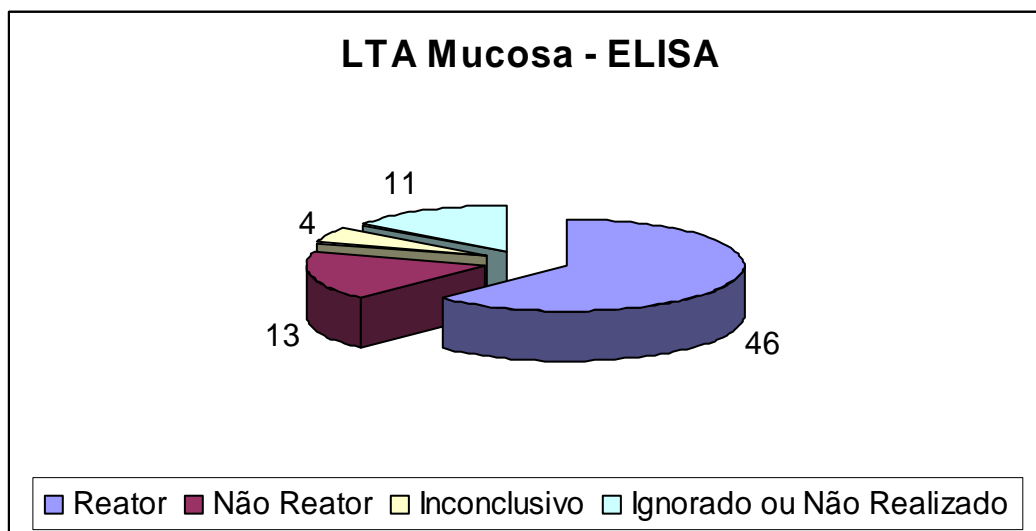


Figura 12: Resultados de ELISA dos casos LM.

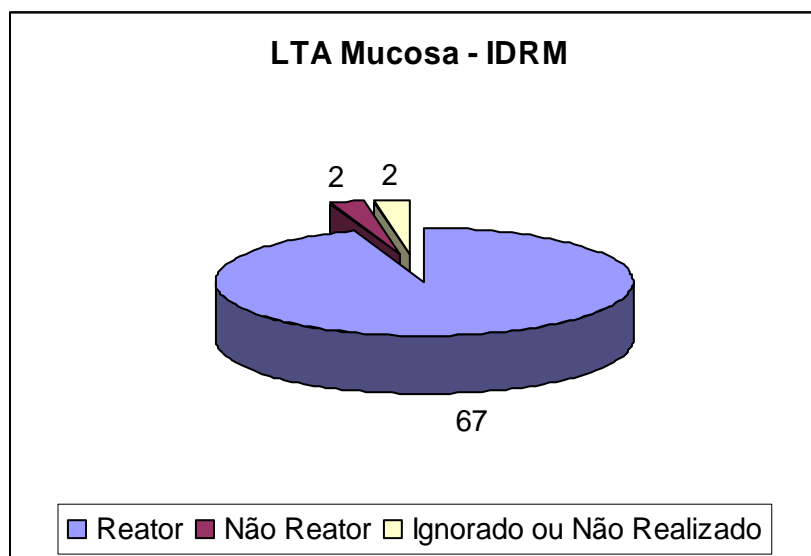


Figura 13: Resultados de Intradermorreação de Montenegro dos casos LM.

5.12.5 Tratamento

Foram tratados com o esquema contínuo 53 casos (75%) e 16 casos (22%) com o esquema em séries. Em 2 casos o tratamento foi realizado de forma irregular (3%) devido ao desenvolvimento de eventos adversos. Nenhum paciente foi tratado com esquema intralesional, devido à própria natureza difusa da lesão mucosa (Quadro 7).

Quadro 7: Resultados dos pacientes com LM conforme esquema de tratamento.

	CONTÍNUO	SÉRIES
Total de Pacientes	53	16
Idade (mediana em anos)	48	68
Co-morbidade n (%)	27 (51)	15 (94)
Medicacao concomitante n (%)	16 (30)	13 (81)
Total de doses (mediana)	50	37
Total de ml/dia	4	3,75
Tempo total de tratamento (mediana em dias)	37	82
Total de epitelizados/desfecho n(%)	39 (74)	13 (81)
Total de cicatrizados/seguimento n (%)	34 (64)	13 (81)
Total de Perda de Segmento	0	0
Total de reativação n (%)	11(21)	2 (12)
Total Tratamento 2 n (%)	17 (32)	1 (6)
Total Tratamento 3 n (%)	6 (11)	0 (0)
Total Tratamento 4 n (%)	1 (2)	0 (0)

Esquema contínuo

a) Casuística

Foram selecionados 53 pacientes (75%) com a forma mucosa de LTA para o esquema contínuo de tratamento.

b) Sexo

Trinta e nove pacientes são do sexo masculino (74%) e quatorze são do sexo feminino (26%).

c) Idade

A faixa etária dos pacientes ficou entre 4 e 70 anos. O cálculo da mediana foi de 44 anos.

d) Co-morbidades e medicação concomitante

Em 27 casos (51%) verificou-se presença de doenças concomitantes a LTA, sendo a mais freqüente as relacionadas ao aparelho cardiovascular, presente em 16 casos (30%), seguida das doenças endócrinas, presente em 6 casos (11%).

Em 16 casos (30%) ocorreu relato de uso de medicação concomitante, destacando-se os anti-hipertensivos, presente em 13 casos (24%).

d) Tipo e localização das lesões

A localização mais freqüente das lesões da forma mucosa de LTA que foram tratados com esquema contínuo foi a mucosa nasal. Isoladamente, a mucosa nasal esteve envolvida em 30 casos (57%). Nos demais, esteve associada à mucosa oral, faringe, laringe e palato, em diferentes freqüências.

e) Tempo de evolução das lesões

O tempo de evolução para a forma mucosa antes do diagnóstico dos pacientes tratados com esquema contínuo foi de no mínimo 35 dias e máximo de 7 anos.

f) Tempo de tratamento e total de doses

O mínimo de dias de tratamento foi de 3 dias e máximo de 120 dias. O cálculo da mediana para o tempo de tratamento foi de 37 dias. Foi feito um mínimo de 3 e máximo de 80 doses, com mediana de 50 doses. Foi administrado o mínimo de 1 mL (81mg) e máximo de 6 mL (486mg), com média de 4 mL/dia (324mg/dia) de antimônio.

g) Desfecho do tratamento

Trinta e nove pacientes (74%) apresentaram epitelização das lesões com o tratamento, ocorrendo em tempo diferentes, conforme figura 15. Sete pacientes (13%) apresentaram melhora das lesões mas sem epitelização completa, dois pacientes (4%) mantiveram-se inalterados e cinco pacientes (9%) abandonaram o tratamento antes de sua conclusão.

h) Seguimento

O cálculo da mediana de tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 2 anos. Trinta e quatro pacientes (64%) permaneceram epitelizados, 17 pacientes (32%) necessitaram de um segundo tratamento, sendo que 2 deles por abandono do primeiro e 2 pacientes (4%) abandonaram o seguimento.

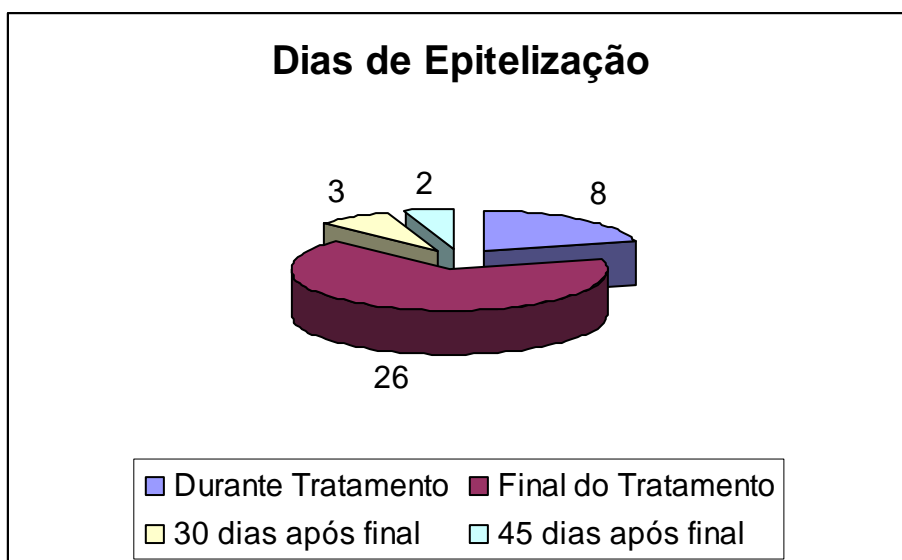


Figura 14: Tempo de epitelação dos pacientes com LM tratados com esquema contínuo

i) Reações Adversas

Ocorreram 28 eventos clínicos de grau 1 (54%), 7 eventos de grau 2 (14%) e 2 eventos de grau 3 (4%), conforme apresentado no quadro 8.

Em relação aos eventos laboratoriais, ocorreram 17 eventos de grau 1, 7 eventos de grau 2 e 3 eventos de grau 3, conforme apresentado no quadro 9.

Quarenta e um paciente (77%) apresentavam ECG basal normal, oito (15%) apresentavam alterações grau 3 e em quatro (7,5%) o exame basal é ignorado. Com o tratamento 1 paciente (2%) apresentou evento grau 1 (basal grau 3) e 1(2%) apresentou grau 3 (basal ignorado).

Quadro 8: Reações adversas clínicas dos pacientes com LM tratados com esquema contínuo

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Cardiológica	1 (2%)	0	0	0
Respiratória	1 (2%)	0	2 (4%)	0
Digestiva	7 (13%)	1 (2%)	0	0
Urinária	1 (2%)	0	0	0
Neurológica	3 (6%)	0	0	0
Endócrina	0	0	0	0
Locomotor	3 (6%)	2 (4%)	0	0
Reação Local	3 (6%)	3 (6%)	0	0
Anafilaxia	0	0	0	0
Farmacodermia	0	0	0	0
Constitucional	9 (17%)	1 (2%)	0	0

Total de pacientes incluídos: 53. Em 1 caso (2%) a informação é ignorada.

Quadro 9: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LM tratados com o esquema contínuo.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Hemoglobinemia	0	0	0	0
Plaquetopenia	0	0	0	0
Leucopenia	0	0	0	0
Uréia	2 (4%)	0	0	0
Creatinina	4 (7%)	0	0	0
Hipoglicemia	0	0	0	0
Hiperglicemia	1 (2%)	1 (2%)	0	0
TGO	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	0
TGP	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)	0
Fosfatase Alcalina	2 (4%)	1 (2%)	0	0
Amilase	0	0	0	0
Lipase	4 (7%)	2 (4%)	1 (2%)	0

Total de pacientes incluídos: 53. Em 2 casos (4%) os exames não foram realizados.

Esquema em séries

a) Casuística

Foram selecionados 16 pacientes (22%) com a forma mucosa para serem tratados com o esquema em séries.

b) Sexo

Doze pacientes (75%) eram do sexo masculino e 4 pacientes (25%) do sexo feminino.

c) Idade

A faixa etária dos pacientes variou entre 47 e 92 anos. O cálculo da mediana foi de 68 anos.

d) Co-morbidades e medicação concomitante

Em 15 casos (94%) verificou-se a presença de doença concomitante a LTA, sendo a mais freqüente as cardiovasculares (75%).

Em 13 casos (81%) houve relato de uso de medicação concomitante, sendo a mais freqüente os anti-hipertensivos, presente em 12 casos (75%).

d) Localização das lesões

Isoladamente, a mucosa nasal esteve envolvida em 9 casos (56%). Em 3 casos (19%) ocorreu acometimento associado da mucosa nasal e oral; em 2 casos (12,5%) ocorreu acometimento da mucosa nasal, oral e laringe; e em outros 2 casos (12,5%) ocorreu comprometimento conjunto da mucosa nasal, oral e palato.

e) Tempo de evolução das lesões

O menor tempo de evolução das lesões até o momento do diagnóstico foi de 8 meses e máximo de 59 anos (704 meses). O cálculo da mediana foi de 45 meses (3,7 anos).

f) Tempo de tratamento e total de doses

Os pacientes fizeram um mínimo de tratamento de 2 séries e máximo de 7 séries, sendo que cada série consistiu de 10 doses de antimoniato de meglumina. Foi uma média de 3,69 séries (desvio padrão = 1,4) e mediana de 37 doses. Foi administrado o mínimo de 2,5 mL e máximo de 5 mL, com média de 3,75 mL/dia de antimônio.

O período mínimo de tratamento foi de 36 e máximo de 210 dias, com mediana de 82 dias de tratamento.

g) Desfecho

Treze pacientes (82%) apresentaram epitelação das lesões com o tratamento, que ocorreram em momentos diferentes. Dois pacientes (12 %) apresentaram melhora, mas sem epitelação completa e 1 paciente (6%) abandonou tratamento. (Figura 15)

h) Seguimento

Os pacientes foram acompanhados por um período de 2 anos, conforme cálculo da mediana. Neste período, 13 pacientes (82%) permaneceram cicatrizados, 1 paciente (6%) ainda permanece em acompanhamento com as lesões em involução, 1 paciente (6%) necessitou de um segundo tratamento por abandono do primeiro e 1 paciente (6%) abandonou o seguimento.

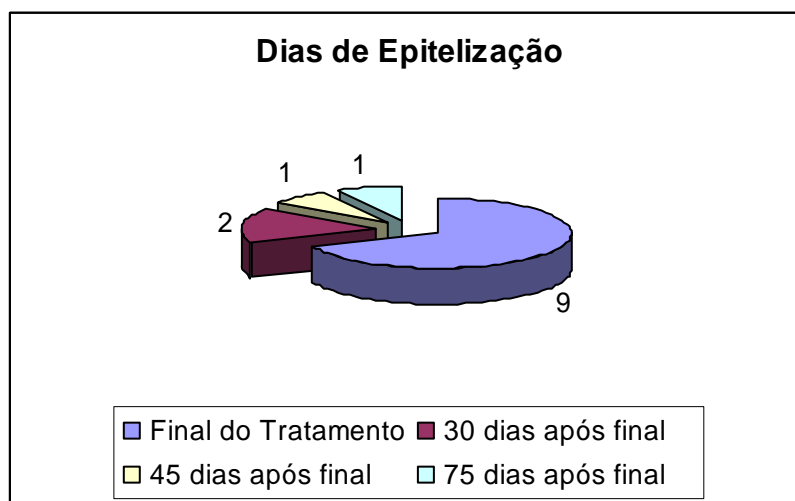


Figura 15: Tempo de epitelação dos pacientes com LM tratados com esquema em série

k) Reações Adversas

Ocorreram 12 eventos adversos clínicos de grau 1 (74%) e 6 eventos (37%) de grau 2 (38%), conforme apresentado no quadro 10.

Em relação aos eventos adversos laboratoriais, ocorreram 17 eventos de grau 1 (104%), 9 eventos de grau 2 (54%) e 1 evento de grau 3 (6%), conforme apresentado no quadro 11.

Cinco pacientes (31,25%) apresentavam ECG basal normal, quatro (25%) apresentavam alterações grau 2, outros quatro (25%) grau 3 e três (18,75%) alterações grau 4. Com o tratamento, 3 pacientes (18,75%) apresentaram evento grau 1, sendo que o exame basal de cada um era, respectivamente, normal, grau 3 e grau 4. Outros 4 pacientes (25%) apresentaram evento grau 2, sendo que 3 deles tinham exame basal normal e um alteração grau 3.

Quadro 10: Reações adversas clínicas dos pacientes com LM tratados com esquema em séries.

	GRAU 1 n (%)	GRAU 2 n (%)	GRAU 3 n (%)	GRAU 4 n (%)
Cardiológica	1 (6%)	0	0	0
Respiratória	0	0	0	0
Digestiva	1 (6%)	0	0	0
Urinária	0	0	0	0
Neurológica	2 (12%)	0	0	0
Endócrina	0	0	0	0
Locomotor	3 (19%)	3 (19%)	0	0
Reação Local	1 (6%)	1 (6%)	0	0
Anafilaxia	0	0	0	0
Farmacodermia	0	2 (12%)	0	0
Constitucional	4 (25%)	0	0	0

Total de pacientes incluídos: 16. Em 1 caso (6%) a informação é ignorada.

Quadro 11: Reações adversas laboratoriais dos pacientes com LM tratados com esquema em séries

	GRAU 1 N (%)	GRAU 2 N (%)	GRAU 3 N(%)	GRAU 4 N(%)
Hemoglobinemia	1 (6%)	0	0	0
Plaquetopenia	2 (12%)	1 (6%)	0	0
Leucopenia	0	0	0	0
Uréia	1 (6%)	1 (6%)	0	0
Creatinina	2 (12%)	1 (6%)	0	0
Hipoglicemia	0	1 (6%)	0	0
Hiperglicemia	1 (6%)	1 (6%)	0	0
TGO	1 (6%)	1 (6%)	0	0
TGP	0	1 (6%)	0	0
Fosfatase alcalina	1 (6%)	0	0	0
Amilase	3 (19%)	0	0	0
Lipase	5 (31%)	2 (12%)	1 (6%)	0

Total de pacientes incluídos: 16.

5.13 Tratamento Irregular

- Casuística

Cinco pacientes (2%) do total de casos incluídos foram tratados de forma irregular, por apresentarem de maneira recorrente eventos adversos que provocaram a interrupção temporária do antimoníato de meglumina.

- Sexo

Três casos eram do sexo masculino (60%) e dois do sexo feminino (40%).

- Idade

Três casos estavam na faixa dos 30 anos, com respectivamente 25, 32 e 35 anos e, os outros dois casos tinham mais que 65 anos, com respectivamente 67 e 74 anos.

- Forma clínica

Três casos apresentavam a forma LC (60%) e os outros dois LM (40%).

- Tempo de evolução das lesões

Os casos de forma cutânea tiveram um tempo médio de evolução de 2,2 meses, enquanto que os de forma mucosa tiveram uma variação de 24 e 740 meses de evolução, com mediana de 367 meses.

- Co-morbidades e medicações concomitantes

Três casos apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS) e um com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Três pacientes faziam uso regular de medicamentos para tratamento das doenças concomitantes. Dois deles utilizavam anti-hipertensivos e um fazia uso de broncodilatador inalatório.

- Tratamento

Todos os pacientes foram tratados com antimoníato de meglumina na dose de 5mg/Kg/dia, por via intramuscular. A dose média foi de 340mg/dia (4,2 mL/dia) e foi administrado em média 44,5 doses em um período em torno de 85 dias.

- Desfecho

Quatro casos tiveram suas lesões epitelizadas ao final do tratamento e um caso apresentou melhora do aspecto inicial sem, entretanto, apresentar epitelação completa da lesão.

- Seguimento

Após um período médio de acompanhamento de 5 anos, 4 pacientes permaneceram com as lesões cicatrizadas e 1 apresentou reativação da lesão, necessitando de um segundo tratamento.

- Reações Adversas

Os principais eventos adversos que foram determinantes para a irregularidade do tratamento nestes casos foram: reações de grau 2 no local de aplicação da medicação, desenvolvimento de farmacodermia, sintomas gastrointestinais de grau 3 e reações eletrocardiográficas de grau 1 (intervalo QTc maior que 0,45). O quadro 12 relaciona todos os eventos.

Quadro 12: Eventos adversos relacionados aos casos tratados de forma irregular.

	CASO A	CASO B	CASO C	CASO D	CASO E
Cardiológico	G1	G2	-	-	-
Respiratório	G2	-	-	-	-
Digestivo	G3	-	-	-	-
Neurológico	-	-	G2	-	-
Reação Local	-	G2	-	G2	G2
Farmacomacodermia	-	G2	-	-	-
Constitucional	G2	G1	-	-	-
Hiperglicemia	-	-	-	-	G1
TGP	-	G1	G1	-	-
Lipase	-	-	-	-	G1
Eletrocardiográfico	-	-	G1	-	G1

G1= grau 1. G2= grau 2. Total de casos = 5.

5.14 Tratamentos pós-reativação ou abandono do primeiro esquema

- Segundo tratamento

Necessitaram de um novo tratamento, por reativação das lesões ou por abandono do primeiro tratamento, 51 pacientes (19%). Destes, 33 apresentavam LC (65%) e 18 LM (35%). Foram retratados 48 pacientes (94%) com antimoníato de meglumina, 2 com anfotericina B (4%) e 1 com itraconazol (2%).

Dos pacientes tratados com antimônio, 32 tinham a forma cutânea (23, no primeiro tratamento, receberam o esquema contínuo, 7 em séries, 2 intralesional e 1 de forma irregular) e 16 pacientes a forma mucosa (17, no primeiro tratamento, receberam o esquema contínuo e 1 o esquema em séries). Destes, 10 pacientes cutâneos e 5 mucosos, necessitaram de um terceiro tratamento.

Os dois pacientes com a forma mucosa de LTA foram tratados com sucesso utilizando anfotericina B. Um deles fez 75 doses de antimônio em esquema contínuo no primeiro tratamento e concomitantemente tratou tuberculose pulmonar com esquema RIP. Não obteve epitelização completa das lesões ao final do tratamento e por isso optou-se fazer tratamento com a anfotericina B. O outro paciente fez apenas 10 doses de antimônio em esquema contínuo, mas teve que suspender precocemente o tratamento por desenvolvimento de evento adverso grau 3 (aumento de TGO) e grau 2 (aumento de TGP). Nos exames laboratoriais basais esse paciente apresentava alterações de grau 1, relacionados a aumento da glicemia, TGO e lipase. Era, sabidamente, etilista crônico, tabagista e hipertenso, mas não fazia uso regular de nenhuma medicação concomitante.

Um dos pacientes, com a forma cutânea de LTA, fez uso de itraconazol neste novo tratamento. Esse paciente fez uso de antimônio em esquema contínuo por 30 dias e evoluiu com epitelização das lesões ao final do primeiro tratamento, entretanto, no seguimento, evoluiu com reativação das lesões. Tinha relato de ser hipertenso, mas não fazia tratamento medicamentoso. Neste segundo tratamento fez uso de itraconazol na dose de 100mg/dia por 45 dias, sem sucesso terapêutico.

- Terceiro tratamento

Foi necessário um terceiro tratamento em 15 pacientes, destes 10 pacientes apresentavam a forma cutânea e 5 a forma mucosa de LTA.

Foram retratados com antimônio 4 pacientes com a forma cutânea e 2 com a forma mucosa. Apenas 1 paciente, com a forma mucosa, não respondeu ao novo tratamento.

A anfotericina B foi utilizada com sucesso em 5 casos cutâneos e 3 mucosos.

O itraconazol foi escolhido para um paciente com a forma cutânea de LTA, que no primeiro tratamento utilizou antimônio por 22 dias, mas suspendeu por eventos adversos clínicos de grau 2, como: febre, mialgias, náuseas e dores abdominais. Foi tentado um segundo tratamento com 4 doses intralesionais de antimoniato de meglumina, sem sucesso. Ainda encontra-se em acompanhamento, no terceiro tratamento, com itraconazol. Este paciente não possui co-morbidades ou faz uso de medicação concomitante.

- Quarto tratamento

Apenas um paciente necessitou de um quarto tratamento. Paciente com forma mucosa de LTA, que não tinha história de tratamento prévio para a doença antes de chegar ao VigiLeish/IPEC, sem co-morbidades ou uso de medicação concomitante. Fez o primeiro e o segundo tratamento com antimônio por 45 dias em esquema contínuo e em ambos os casos, as lesões epitelizaram ao final do tratamento, mas no seguimento ocorreu reativação. No terceiro tratamento fez mais 15 doses de antimônio em esquema contínuo, mas como não obteve resposta terapêutica, iniciou quarto tratamento com anfotericina B e evoluiu com cicatrização completa das lesões.

6 DISCUSSÃO

Em 1912, Gaspar Viana descobriu a ação curativa do tártaro emético na Leishmaniose Tegumentar e três anos depois, em 1915, os antimoniais trivalentes foram introduzidos no tratamento do Calazar por Roger na Índia e Christina e Carolina na Itália. Desde então, o antimônio pentavalente é o medicamento de escolha para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), mas até o momento sua dose ideal ainda não foi completamente estabelecida.

A Organização Mundial de saúde (OMS) recomenda para o tratamento da Leishmaniose Cutânea (LC) o uso de 10 a 20mg SbV/Kg/dia, sem interrupção, até a cura, por no mínimo 3 semanas (Reese PH et al. 1980). O Ministério da Saúde Brasileiro (MS) recomenda a mesma dose diária por 20 dias, com o máximo de três ampolas/dia. O Manual de Controle da LTA da Fundação Nacional de Saúde do MS de 2000 orienta que quando não for conseguida a epitelização completa da lesão em um período de três meses, deve-se considerar repetir o tratamento.

Frequentemente a aplicação de grandes volumes do antimônio pentavalente causa dor e desconforto local, o que muitas vezes é a razão da suspensão temporária do tratamento (Azeredo-Coutinho RB et al 2002, Ballou WR et al 1987, Berman JD 1988, Herwalt BL et al 1992, Saldanha AC et al 2000), por isso tem sido preferido a via endovenosa para administração do medicamento, que costuma ser bem tolerado em esquemas terapêuticos contínuo e em séries com doses de 20mg SbV/Kg/dia. Entretanto, outros autores têm reportado eventos adversos graves com esta dosagem, como disfunção tubular renal, cardíaca, pancreática e alterações hematológicas (Aronson NE et al 1998, Daps PD et al 2000, Franke ED et al 1990, Saenz RE et al 1991).

Em 2002, Miekeley et al. Confirmaram que o antimônio pentavalente é rapidamente excretado na urina (Chulay JD, 1988), mas em contraste com as publicações anteriores, esta rápida excreção foi seguida de uma fase mais lenta, com uma meia-vida maior que 50 dias. Foram encontradas evidências *in vivo* que confirmaram relatos anteriores da conversão do antimoniato de meglumina em espécies iônicas pentavalentes e trivalentes, levando a um aumento considerável das concentrações trivalentes nos fluidos corporais (Yarbuth AL et al

1994). Esse resultado reforça a hipótese de que a formação dessas espécies iônicas trivalentes é responsável tanto pela toxicidade persistente do medicamento quanto pelo seu efeito terapêutico (Roberts WL et al 1995) e justifica o uso do tratamento em séries uma vez que o tempo de tratamento se mostra mais importante do que a dose de Sbv utilizada.

Segundo o Manual da Fundação Nacional de Saúde do Brasil (FUNASA) de 2000, o critério de cura para LTA é clínico. Recomenda-se que seja feito um acompanhamento mensal dos pacientes após a cura clínica por até 3 meses consecutivos e por 12 meses após o término do tratamento. Para os casos de forma cutânea (LC), a cura é definida pelo aspecto clínico das lesões. Após o término do tratamento espera-se que tenha ocorrido regressão total da infiltração e do eritema, além da reepitelização das lesões ulceradas ou não, em um prazo de até 3 meses. Para as formas mucosas (LM) a cura é considerada quando ocorre regressão de todos os sinais clínicos, comprovados por meio de exame otorrinolaringológico, num período de até 6 meses após conclusão do tratamento.

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (IPEC/FIOCRUZ) tem tradição no atendimento de pacientes com LTA e, em especial, a partir de 1974 quando a doença assumiu caráter epidêmico no bairro de Jacarepaguá, na cidade do Rio de Janeiro (Nery-Guimarães, 1995; Oliveira, 1977; Schubach et al, 1987; Oliveira-Neto et al, 1998).

O tratamento da LTA é imperativo para prevenir o desenvolvimento de lesões mucosas desfigurativas e por isso, desde 1998, o Laboratório de Vigilância em Leishmanioses do IPEC (VigiLeish /IPEC) vem atendendo sistematicamente pacientes com suspeita de LTA, realizando investigação diagnóstica e tratamento específico. O serviço vem utilizando doses de 5mg Sbv/Kg/dia de antimoniato de meglumina para tratamento destes pacientes baseado em trabalhos anteriores utilizando baixas doses com resultado positivo em relação à eficácia, segurança e baixa intensidade de eventos adversos (Oliveira-Neto et al, 1997a; Oliveira-Neto et al, 1997b; Oliveira-Neto et al 2000; Schubach et al 2005).

Neste estudo foram analisados 272 pacientes diagnosticados com LTA no VigiLeish /IPEC no período entre 1º de janeiro de 1998 e 31 de dezembro de 2004. Todos eles foram tratados com dose de 5mg Sbv/Kg/dia de antimoniato de meglumina, em diferentes esquemas terapêuticos, conforme características clínicas e laboratoriais dos mesmos. Três

esquemas terapêuticos estavam disponíveis: Contínuo, Em séries e Intralesional. Sempre que possível, o esquema contínuo foi o de escolha e consiste na aplicação diária, por via intramuscular ou intravenosa, da dose de 5mg Sbv/Kg por 30 dias consecutivos ou mais. O esquema em séries consiste da aplicação em ciclos de 10 dias a dose de 5mg Sbv/Kg/dia com intervalos de 10 dias sem medicação entre os ciclos. O objetivo é diminuir a toxicidade ao tratamento, principalmente nos pacientes idosos ou com co-morbidades. No esquema intralesional a medicação é injetada diretamente na lesão em quantidade suficiente para que a mesma fique completamente infiltrada. Este esquema é apenas para aqueles em que a medicação é contra-indicada pela presença co-morbidades associada à idade avançada do paciente e é necessário haver uma ou poucas lesões cutâneas. Inadequado para o tratamento da forma mucosa.

Nesta análise, no momento do diagnóstico, 74% dos pacientes apresentava a forma cutânea da doença e 26% a forma mucosa, com uma prevalência da LTA um pouco maior no sexo masculino (relação de 1,5 casos em homens para cada 1 caso em mulheres), com uma variação na idade que foi dos 2 aos 80 anos (mediana 32 anos). Mais de 80% dos pacientes acreditava que a doença havia sido adquirida em zonas endêmicas de LTA no Estado do Rio de Janeiro, local de residência de 100% deles. Quase 9% dos pacientes trabalhavam em zonas rurais ou em atividades agrícolas e apenas 4,4% dos casos atendidos foram em militares que viajaram para zonas endêmicas. A maioria dos casos ocorreu em donas de casa, estudantes e prestadores de serviço. Quase 41% dos pacientes apresentavam pelo menos uma co-morbidade e a mais relatada foi a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS).

Em relação aos 201 casos de LC, 76,6% foram tratados com esquema contínuo, 16,4% com esquema em séries e 5% com esquema intralesional. A epitelização ocorreu ao final do tratamento em 92% dos pacientes tratados com o esquema contínuo, 94% com esquema em séries e 70% com esquema intralesional. É possível que o baixo índice de epitelização com o esquema intralesional quando comparado aos outros possa ser explicado pela amostra deste grupo ser menor.

Dos 71 casos de LM, 75% foram tratados com esquema contínuo e 22% com esquema em séries. A epitalização ocorreu ao final do tratamento em 74 % dos pacientes tratados com o esquema contínuo e 81% no esquema em séries.

Cinquenta e um pacientes (18,72%) precisaram de um segundo tratamento. Deste total, 34 pacientes foram diagnosticados com LC e 17 pacientes com LM. Todos os pacientes com LC foram retratados com antimônio, dos quais 13 receberam a medicação em esquema contínuo, 13 em esquema intralesional e 8 deles com esquema em séries. Ao final do segundo tratamento, 64,7% dos pacientes com LC apresentaram suas lesões cicatrizadas e não ocorreu reativação da doença no seguimento. Três pacientes (8,8%) abandonaram o tratamento antes de sua conclusão e nove pacientes (26,4%) necessitaram de um terceiro tratamento por falha ou reativação da doença. Dos 17 pacientes com LM que precisaram de um segundo tratamento, 14 receberam novamente o antimônio, 5 deles com esquema em séries e 9 em esquema contínuo. Nos 3 pacientes restantes, 2 deles foram tratados com anfotericina B e 1 recebeu itraconazol. A escolha por anfotericina B como segundo tratamento para um dos pacientes foi em razão de desenvolvimento de hepatotoxicidade grau 3 após 10 dias de tratamento com antimônio. O evento resolveu-se com a suspensão do medicamento. O segundo paciente também desenvolveu hepatotoxicidade grau 3 após 75 doses de antimônio e teve, posteriormente, diagnóstico de Tuberculose Pulmonar concomitante com a LTA. Como o esquema tuberculostático tem potencial hepatotóxico, por segurança, optou-se por um segundo tratamento com anfotericina B. Ambos os pacientes evoluíram para a cura clínica com este tratamento. O paciente que recebeu Itraconazol foi tratado inicialmente por 30 dias com antimônio por esquema contínuo por via intramucular. Ao final do tratamento suas lesões estavam epitelizadas, mas na reavaliação, 30 dias após o tratamento, as mesmas reativaram. Optou-se por fazer teste terapêutico com Itraconazol porque durante o tratamento com antimônio a paciente apresentou reação local cutânea grau 2 na área de aplicação do antimônio e não estava disposta a fazer uma medicação injetável novamente. Fez uso de 100mg/dia de Itraconazol, por 45 dias, mas não houve melhora das lesões. Sendo assim, recebeu um terceiro tratamento, agora com anfotericina B intravenosa, evoluindo para cura clínica ao final do tratamento.

Quinze pacientes precisaram de um terceiro tratamento, destes nove com LC e seis com LM. Em relação aos pacientes com LC, três receberam antimoniato de meglumina (2 em esquema contínuo e 01 em séries), cinco foram tratados com anfotericina B e 01 recebeu Itraconazol. Até o final deste estudo o paciente que recebeu itraconazol ainda

estava em tratamento, não sendo possível neste momento concluir sua resposta terapêutica. Todos os pacientes que receberam o antimônio e a anfotericina B foram considerados clinicamente curados ao final do tratamento e sem reativação no seguimento.

Apenas 1 paciente com LM precisou de um quarto tratamento. Este paciente era jovem, do sexo masculino, sem co-morbidades e no momento do seu diagnóstico tinha uma história de 21 meses de evolução de doença e era proveniente de área endêmica de LTA no Rio de Janeiro. Seu diagnóstico foi confirmado a partir de IDRM de 11mm, com cultura positiva do fragmento de biópsia da lesão mucosa e a histopatologia evidenciou a presença de amastigotas associado a processo inflamatório crônico no material de biópsia. Na avaliação clínica pré-tratamento, apresentava duas lesões cutâneas cicatrizadas e lesões mucosas ativas em nariz, palato, faringe e laringe. Recebeu 3 tratamentos com antimônio por via intramuscular em esquema contínuo. No primeiro e segundo tratamento recebeu 45 doses em cada. Ao final de cada tratamento apresentava epitelização das lesões; mas nas reavaliações, 30 dias após o final do tratamento, as lesões estavam reativadas. No terceiro tratamento ele recebeu mais 15 doses de antimônio, mas apenas evoluiu com melhora, sem cicatrização. O paciente foi considerado resistente ao tratamento e iniciou um quarto tratamento com anfotericina B. Evoluiu com cura clínica ao final deste tratamento, sem reativação da doença no seguimento.

O antimônio utilizado em baixas doses nos diferentes esquemas terapêuticos mostrou-se seguro uma vez que o índice de eventos adversos clínicos e laboratoriais foi baixo e a maioria deles foi de grau 1 e 2.

Houve uma taxa de interrupção do primeiro tratamento com antimônio de 17,2%, o que corresponde a 47 pacientes. A maioria dos casos de interrupção foi temporária, por reação adversa de grau 1 e 2 em 28 pacientes (10,2%). Quinze pacientes abandonaram o tratamento, 2 pacientes tiveram varicela durante o tratamento e 1 teve que suspender temporariamente o tratamento por falta de fornecimento da medicação.

Dezoito pacientes (6,6%) que foram avaliados neste estudo já havia recebido um tratamento anterior para LTA antes de sua chegada ao VigiLeish. Apenas um deles, não foi tratado com antimônio na dose padrão do M.S., tendo sido realizado excérese cirúrgica da lesão 8 meses antes de sua chegada ao nosso centro, recebendo diagnóstico de LM. Este paciente era do sexo feminino, 69 anos, com hipertensão arterial, diabetes e DPOC e fazia

uso de antihipertensivos orais. Devido as co-morbidades foi escolhido para ela o esquema em séries. Após 2 séries de 10 doses de antimônio, sem desenvolvimento de nenhuma reação adversa, as lesões mucosas foram consideradas epitelizadas ao final do tratamento e considerado cicatrizadas na reavaliação após 30 dias. Dos demais pacientes previamente tratados, 10 pacientes foram diagnosticados com LC e 7 com LM. Em relação aos pacientes com LC, 8 foram tratados com esquema contínuo e 2 com esquema intralesional. Nos dois pacientes tratados com esquema intralesional, um deles recebeu 1 dose e o outro 2 doses de antimônio, mas o seguimento foi perdido por abandono. Dos 8 pacientes tratados com esquema contínuo, 3 precisaram de um segundo tratamento por reativação das lesões no seguimento. Dois deles foram tratados com esquema intralesional, um recebeu apenas 1 doses e evoluiu para cura clínica. O outro recebeu duas doses mas precisou de um terceiro tratamento, agora com anfotericina B, evoluindo para cura clínica após 30 dias de tratamento. O terceiro paciente com LC que precisou de um segundo tratamento, recebeu um segundo ciclo de 30 doses em antimônio em esquema contínuo, agora evoluindo com cura. Todos os 7 pacientes com LM, que receberam tratamento prévio, foram tratados com antimônio em esquema contínuo. Um deles não pode ser avaliado quanto à cura clínica por abandono do seguimento e outro precisou de um segundo tratamento por ter desenvolvido hepatotoxicidade G3 após 10 dias de antimônio em esquema contínuo. Este paciente era do sexo masculino, de 42 anos, com história de etilismo, tabagismo e hipertensão arterial sem tratamento. Evoluiu para cura clínica ao final de 120 dias de tratamento com anfotericina B administrada 3 vezes por semana.

Após esta análise podemos perceber que percentual de epitelização das formas cutânea e mucosa encontrado neste estudo é semelhante ao apresentado por outros pesquisadores que utilizaram a dose padrão indicada pelo Ministério da Saúde (Nogueira et al, 2001; Azeredo- Coutinho & Mendonça, 2002; Martinez et al, 1997), sugerindo que os esquemas com baixas doses de antimônio pentavalente tem sido eficaz. Foi percebido utilizando estes esquemas de tratamento a baixa incidência e intensidade de eventos adversos clínicos e laboratoriais que poderiam ocasionar a suspensão precoce do tratamento, bem como a vantagem da possibilidade de tratamento de pacientes idosos ou portadores de co-morbidades em que o tratamento convencional de 20mg/Kg/dia de antimoníato de meglumina seria contra-indicado.

Este trabalho apresenta limitações por ser um estudo longitudinal, do tipo série de casos, sendo apresentado apenas descrição dos dados e resultados, não se buscando comparar estatisticamente os grupos porque o p valor não seria representativo, uma vez que a amostra de cada grupo é baixa, com valores de epitelização muito próximos. Mas, apesar disso, os resultados obtidos podem ser valorizados uma vez que todas as etapas que envolvem a investigação diagnóstica e tratamento dos pacientes foram realizadas obedecendo-se um protocolo de atendimento sistematizado.

Para a comprovação destes resultados serão necessários novos estudos, do tipo ensaios clínicos randomizados, para que sejam comparados os diferentes esquemas terapêuticos, com doses altas e baixas de antimônio pentavalente.

7 CONCLUSÃO

1. O uso de doses de 5mg SbV/Kg/dia de antimoniato de meglumina mostrou-se eficaz no tratamento da LTA, tanto na forma cutânea quanto mucosa da doença
2. Foi possível o tratamento ambulatorial de pacientes com múltiplas comorbidades, que na dose terapêutica tradicional teriam que ser hospitalizados ou mesmo contra-indicados para receber o medicamento.
3. Pacientes com a forma cutânea da doença obtiveram um índice de sucesso terapêutico maior que os com forma mucosa, independente do esquema terapêutico escolhido.
4. O esquema em séries mostrou-se mais eficaz que o contínuo quando comparamos os esquemas em grupos com faixa etária e características clínicas semelhantes.
5. Apesar dos eventos adversos, principalmente os clínicos, serem freqüentes, a intensidade dos mesmos foi na maioria das vezes de intensidade leve, não sendo necessária a interrupção do tratamento.

8 BIBLIOGRAFIA

- Aronson NE, Wortmann GW, Johson SC, Jackson JE, Gasser Jr RA, Magill AJ, Endy TP, Coyne PE, Grol M, benson PM, Beard JS, Tally JD, Gambel JM, Kreutzer RD, Oster CN (1998) "Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconato in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience." *Clinical Infectious Diseases* **27**:1457-1464.
- Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SC (2002) "An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial teray for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil." *Rev Soc Med Trop.* **35**:477-81.
- Ballou WR, McClain JB, Gordon DM, Shanks GD, Andujar J, Berman JD, Chulay JD (1987) "Safety and efficacy of high-dose sodium stibugluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis." *Lancet* **2**:13-16.
- Berman JD (1988) "Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies" *Reviews Infectious Diseases* **10**:560-586.
- Carvalho, J. A. M. e R. A. Garcia (2003). "[The aging process in the Brazilian population: a demographic approach]." *Cadernos de Saúde Pública* **19**(3): 725-733.
- Deps PD, Viana MC, Falqueto A, Dietze R (2000) " Comparative assessment of the efficacy and toxicity of n-methyl-glucamine and BP88 sodium stibogluconate in the treatment os localized cutaneous leishmaniasis" *Rev Soc Med Trop* **33**:535-543.
- Falqueto, A. e P. A. Sessa (1997). Leishmaniose Tegumentar Americana. *Veronesi. Tratado de Infectologia*. R. Veronesi and R. Focaccia. São Paulo, Atheneu: 1221-1233.
- Franke ED, Wignall FS, Crus ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A, Berman JD (1990) "Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis" *Annals Internal Medicine* **113**:934-940.
- Grevelink, S. A. e E. A. Lerner (1996). "Leishmaniasis." *J Am Acad Dermatol* **34**(2 Pt 1): 257-72.
- Herwaldt BL, berman JD (1992) "Recomendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconato (Pentostam) and review of pertinent clinical studies" *The American Journal Tropical Medicine and Hygiene* **46**:296-306.

- Kubba, R., Y. Al-Gindan, et al. (1987). "Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis (oriental sore)." J Am Acad Dermatol **16**(6): 1183-9.
- Lainson, R. e J. J. Shaw (1987). Evolution, classification and geographical distribution. The leishmaniasis in biology and medicine. W. Peters e K. Killick-Kendrick. London, Academic Press. **1**: 1-120.
- Marsden, P. D. (1986). "Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911)." Trans R Soc Trop Med Hyg **80**(6): 859-876.
- Martinez S, Gonzales M, Vernaza M. (1997) "Treatment of cutaneous leishmaniasis with alopurinol and stibogluconato." Clin Infec Dis **24**:165-9
- Mendonca, M. G., M. E. De Brito, et al. (2004). "Persistence of leishmania parasites in scars after clinical cure of american cutaneous leishmaniasis: is there a sterile cure?" J Infect Dis **189**(6): 1018-23.
- Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO (2002) "Monitoring of total antimony and its species by ICP-MS and on-line ion chromatography i biological samples from patients treated for leishmaniasis" Analytical Bioanalytical Chemistry **372**:495-502.
- Ministério da Saúde e Fundação Nacional de Saúde (2000). Manual de Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasília.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, et al. (2003). Manual de vigilância e controle da Leishmaniose Visceral. Brasília, Editora MS.
- Nogueira LSC, Sampaio RNR. (2001) "Estudo hospitalar da leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento." An Bras Dermatol. **76**:51-62
- Oliveira-Neto, M. P., M. S. Mattos, et al. (2000). "American tegumentary leishmaniasis (ATL) in Rio de Janeiro State, Brazil: main clinical and epidemiologic characteristics." Int J Dermatol **39**(7): 506-14.
- Oliveira-Neto, M. P., C. Pirmez, et al. (1988). "An outbreak of American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis braziliensis*) in a periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies." Mem Inst Oswaldo Cruz **83**(4): 427-35.
- Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, et al. (1996). "High and low doses of antimony (Sb^v) in American cutaneous leishmaniasis. A five years follow-up study of 15 patients." Memórias do Instituto Oswaldo Cruz **91**(2): 207-209.

- Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, et al. (1997). "Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission." International Journal Dermatology **36**(6): 463-468.
- Oliveira-Neto, M. P., A. Schubach, et al. (1997). "Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens." Pathol Biol (Paris) **45**(6): 496-469.
- Pearson, R. D. e A. Q. Sousa (1995). *Leishmania* species: Visceral (kala-azar), cutaneous, and mucosal leishmaniasis. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett and R. D. Dolin. New York, Churchill Livingstone. **2**: 2428-2442.
- Rees PH, Keating MI, Kager PA, Hockmeyer WT (1980) "Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate)" Lancet **2**:226-229.
- Romero, G. A. S., A. Schubach, et al. (2001). Relatório Final do Simpósio: Tratamento das leishmanioses: Existem evidências para recomendar esquemas de tratamento universais na leishmaniose tegumentar? V Reunião de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses, Uberaba.
- Rozenfeld, S. (2003). "[Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]." Cadernos de Saúde Pública **19**(3): 717-724.
- Saenz Re, de Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD (1991) "Efficacy and toxicity of pentostan against Panamanian mucosal leishmaniasis" The American Journal Tropical Medicine and Hygiene **44**:394-398.
- Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Mercha-Harmann E, Macedo VO (2000) "Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment II." Rev Bras Med Trop. **33**:383-388.
- Schubach, A., M. C. Marzochi, et al. (1998). "Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure." Am J Trop Med Hyg **58**(6): 824-827.

- SINAN (2003). Leishmaniose Tegumentar - Brasil. Frequência por UF de residência e faixa etária. Brasília, Sistema de Informação e Agravos de Notificação Compulsória, Ministério da Saúde.
- World Health Organization (1998). Leishmaniasis in the world. Geneva, WHO.
- World Health Organization (2001). Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe, Essential Drugs and Medicines Policy - W.H.O.
- Yarbuth AL, Anez N, Pena YP, Burguera JL, Burguera A (1994) "Antimony determination in tissues and serum of hamsters infected with meglumine antimoniate" Annals Tropical Medicine Parasitology **88**: 37-41.

ANEXO I

CLASSIFICAÇÃO POR CO-MORBIDADE

- 1- DOENÇAS CARDIOVASCULARES**
- 2- DOENÇAS ENDÓCRINAS**
- 3- DOENÇAS RENAIS**
- 4- DOENÇAS PULMONARES**
- 5- DOENÇAS DERMATOLÓGICAS**
- 6- DOENÇAS GASTROINTESTINAIS**
- 7- DOENÇAS NEUROLÓGICAS**
- 8- DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**
- 9- DOENÇAS INFECCIOSAS**
- 10- DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS**
- 11- DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS**
- 12- TABAGISMO**
- 13- ETILISMO**
- 14- DOENÇAS HEMATOLÓGICAS**
- 15- DOENÇAS OTORRINOLARINGOLÓGICAS**
- 16- USO DE DROGAS INALATÓRIAS ILÍCITAS**

ANEXO II

CLASSIFICAÇÃO POR MEDICAÇÃO CONCOMITANTE

- 1- ANTIHIPERTENSIVOS**
- 2- ANTIARRITMICOS E DIGITÁLICOS**
- 3- VASODILATADORES CORONARIANOS**
- 4- ANSIOLÍTICOS/ANTIDEPRESSIVOS/ANTIPSIKÓTICOS**
- 5- ANTIÁCIDOS**
- 6- ANTINFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS**
- 7- BRONCODILATADORES**
- 8- ANTIBIÓTICOS**
- 9- ANTICONVULSIVANTES**
- 10- CORTICOESTERÓIDES**
- 11- HIPOGLICEMIANTES**
- 12- ANTICOAGULANTES**
- 13- HORMÔNIOS TIREOIDIANOS**

ANEXO III

GRUPOS OCUPACIONAIS

- 1- PRESTADORES DE SERVIÇOS**
- 2- DONAS DE CASA**
- 3- ESTUDANTES**
- 4- CONSTRUÇÃO CIVIL E INDÚSTRIA**
- 5- APOSENTADOS**
- 6- AGRICULTURA E ZONA RURAL**
- 7- TRANSPORTE**
- 8- COMÉRCIO**
- 9- MILITARES**
- 10- NÃO DECLARADO**
- 11- ÁREA DE SAÚDE**
- 12- ÁREA ADMINISTRATIVA**

ANEXO IV

Tabela de Graus de Toxicidade Laboratorial Valores Antigos (antes junho 2003)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
PLAQUETOPENIA	99000-75000/mm ³	74999-50000/mm ³	49999-20000/mm ³	<20000/mm ³ ou petéquias difusas
NEUTROPENIA	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
BIOQUÍMICA				
URÉIA	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
CREATININA	♂ 1,0 - 1,3 mg/dL ♀ 1,2 - 1,6 mg/dL	♂ 1,4 - 2,7 mg/dL ♀ 1,7 - 3,3 mg/dL	♂ 2,8 - 5,4 mg/dL ♀ 3,4 - 6,6 mg/dL	♂ >5,4 mg/dL ♀ >6,6 mg/dL ou necessidade diálise
HIPOGLICEMIA	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
HIPERGLICEMIA	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	53 - 107 U/L	108 - 215 U/L	216 - 430 U/L	>430 U/L
FOSFATASE ALC.	381 - 762 U/L	763 - 1525 U/L	1526 - 3050 U/L	>3050 U/L
AMILASE	196 - 292 U/L	293 - 390 U/L	391 - 975 U/L	>975 U/L
LIPASE	191 - 285 U/L	286 - 380 U/L	381 - 950 U/L	>950 U/L
TRIGLICERÍDIOS	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
COLESTEROL	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL
HIPOPOTASSEMIA	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
ECG				
	QTc > 0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, não tto.	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização

Tabela de Graus de Toxicidade Clínica

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

Tabela de Graus de Toxicidade Laboratorial Valores Novos (após junho 2003)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
PLAQUETOPENIA	99000-75000/mm ³	74999-50000/mm ³	49999-20000/mm ³	<20000/mm ³ ou petéquias difusas
NEUTROPENIA	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
BIOQUÍMICA				
URÉIA	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
CREATININA	1,4 - 1,9 mg/dL	2,0 - 3,9 mg/dL	4,0 - 7,8 mg/dL	>7,8 mg/dL ou necessidade diálise
HIPOGLICEMIA	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
HIPERGLICEMIA	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	81 - 162 U/L	163 - 325 U/L	326 - 650 U/L	>650 U/L
FOSFATASE ALC.	170 - 340 U/L	341 - 680 U/L	681 - 1360 U/L	>1360 U/L
AMILASE	116 - 172 U/L	173 - 230 U/L	231 - 575 U/L	>575 U/L
LIPASE	287 - 429 U/L	430 - 572 U/L	573 - 1430 U/L	>1430 U/L
TRIGLICERÍDIOS	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
COLESTEROL	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL
HIPOPOTASSEMIA	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
ECG				
	QTc > 0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, não tto.	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização

Tabela de Graus de Toxicidade Clínica

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

ANEXO V

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz
Centro de Referência em LTA
Credenciado SVS-MS / SES-RJ / SMS-RJ
Rotina de Atendimento de Pacientes

Quem é atendido?

Paciente encaminhado, com suspeita de LTA, por profissional de saúde ligado aos programas de leishmanioses das SMS ou por médico. Paciente de demanda espontânea, proveniente de área endêmica de LTA com lesão cutânea ou mucosa suspeita.

Conduta inicial

Avaliar as lesões cutâneas e/ou mucosas, pela história clínico-epidemiológica e exame físico, buscando identificar características sugestivas de LTA ou de outra doença.

Nos casos em que o diagnóstico de outra doença seja estabelecido apenas com estes critérios, encaminhar o paciente para buscar tratamento na rede de saúde. Entretanto, casos de simples resolução, poderão ser medicados e reagendados para verificar a evolução. Casos de doenças graves ou de difícil diagnóstico, que necessitem ser bem documentados para um encaminhamento adequado, poderão ser investigados, sempre que possível.

Critérios para Investigar LTA

Paciente proveniente de área endêmica ou suspeita; apresentando lesão cutânea ulcerosa, papulo-tuberosa, verrucosa ou em placa; única ou múltipla; com evolução superior a 30 dias; com ou sem adenopatia associada.

Outros pacientes provenientes de área endêmica, porém, de difícil diagnóstico: apresentando lesões sugestivas e intradermoreação de Montenegro negativa; adenomegalia localizada sem lesão cutânea; má resposta ou recidiva após um primeiro tratamento para LTA.

Evitar a realização da intradermoreação de Montenegro em pacientes com lesões com menos de um mês de evolução.

Antes de se realizar a biópsia, verificar a pertinência de coleta de secreção para exame micológico e bacteriológico a fim de diagnosticar esporotricose, micetomas, botriomicose, nocardiose, actinomicose etc.

A infecção bacteriana secundária e o eczema, se presentes, deverão ser tratados com cuidados locais (água, sabão de coco e anti-sépticos) e, se necessário, antibióticos tópicos ou orais e corticoterapia tópica ao redor da lesão, além da suspensão do uso de irritantes tópicos e de medicamentos inadequados. Esse procedimento reduzirá a contaminação da cultura para *Leishmania* do fragmento de biópsia de pele e, em alguns casos, poderá resultar na cicatrização de lesões inespecíficas, tornando desnecessária a investigação.

Rotina para Diagnóstico Clínico-Laboratorial (pré-tratamento)

Avaliação clínica e dermatológica: Exame clínico geral e exame dermatológico com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões.

Avaliação otorrinolaringológica: Realizada com fibra ótica, com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões.

Intradermorreação de Montenegro

Utiliza-se a leishmanina distribuída pela CGLAB / SVS / MS, contendo 40 µg de nitrogênio protéico por mililitro e fenol 0,4% como conservante. Após assepsia local com álcool 70°, injeta-se 0,1 ml de antígeno por via intradérmica na face anterior do antebraço. O grau de resposta cutânea é medido 48 horas após a injeção. A enduração é marcada com caneta esferográfica, medida em milímetros, decalcada em papel umedecido e arquivada no prontuário do paciente. Uma enduração de 5 mm ou mais em seu maior diâmetro é considerada positiva.

Sangue:

Resposta linfoproliferativa a antígenos de *Leishmania* e *S. schenckii* "in vitro" ("Projeto Fátima")

Reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Leishmania*

Sorologia para Leishmaniose

Sorologia para esporotricose (soroteca do Serviço de Micologia)

Sorologias para paracoccidioidomicose, histoplasmose e VDRL (quando indicado, especialmente nos casos de lesões mucosas)

Sorologia para HIV (casos com apresentação atípica ou evolução aberrante)

Eletroforese de hemoglobina (quando indicado, em úlceras de perna)

Hemograma

Coagulograma (pacientes com indicação de biópsia mucosa)

Bioquímica: glicose, uréia, creatinina, TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, lipase

Eletrocardiograma (ECG)

Radiografia do tórax e (rotina nos casos de adenomegalia cervical e de lesões mucosas)

Radiografia dos seios para nasais (rotina apenas nos casos de lesões mucosas)

Fezes: exame parasitológico (no caso de exame negativo, uma segunda amostra deve ser coletada antes de iniciar o tratamento antimonial)

Outros exames: direcionados pela história e/ou exame clínico

Escarificação da borda da lesão cutânea:

Esfregaço em lâmina de vidro para exame direto corado pelo Giemsa (realizado pelo serviço de parasitologia no dia da biópsia cutânea)

Biópsia cutânea e/ou mucosa e / ou de gânglio periférico:

Formol (histopatologia e imunohistoquímica para LTA)

Solução salina estéril - 2 frascos (cultura para fungos e para micobactérias)

Solução salina estéril (cultura para germes piogênicos e actinomicetos, se indicado)

Solução salina estéril com antibiótico e antifúngico (cultura para *Leishmania*)

Imprint em lâmina de vidro (exame direto corado pelo Giemsa)

Congelação em gelo seco ou nitrogênio líquido em meio OCT (imunopatologia)

Congelação em gelo seco ou nitrogênio líquido em frasco eppendorf (PCR)

Tratamento Padrão

Medidas Gerais:

Tratamentos para outras doenças concomitantes como hipertensão arterial, diabetes etc. deverão ser iniciados, preferencialmente, durante a investigação diagnóstica, a fim de estabilizar o paciente antes de iniciar o tratamento específico.

No caso da presença de crostas e obstrução nasal, as cavidades nasais deverão ser instiladas com solução fisiológica de cloreto de sódio 0,9% por várias vezes ao dia durante todo o período do acompanhamento, a fim de possibilitar uma boa visualização das mucosas das cavidades nasais, assim como o alívio sintomático do paciente.

Lavar as lesões cutâneas diariamente com água e sabão, removendo as crostas e secreções.

Nos casos de lesões abaixo dos joelhos, sem insuficiência arterial associada, o repouso com os membros inferiores elevados, durante o maior tempo possível, é um excelente método terapêutico auxiliar.

Medidas específicas:

O antimoniato de N-metil-glucamina (antimoniato de meglumina) é apresentado em ampolas de 5mL contendo 1,5g de N-metil-glucamina, equivalente a 405mg de Sb^{5+} . Portanto, 5mL correspondem a 405mg de Sb^{5+} e cada mL a 81mg de Sb^{5+} .

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda tratar os pacientes de LC e de LM com doses de 20mg Sb^{5+} /kg/dia, até a dose máxima diária de 850mg, via intramuscular ou endovenosa, por um período mínimo de quatro semanas. A administração EV pode diminuir o desconforto local, devendo ser realizada, de preferência, em ambiente hospitalar. Caso seja utilizada a via EV, não há necessidade de diluição, embora o produto possa ser diluído em solução glicosada por comodidade de administração. Nos casos de LC, o tratamento deverá ser continuado sem intervalos até a cura, sempre que esta não seja observada ao final do período mínimo. Nos casos de LM, o tratamento deverá ser prolongado por alguns dias após a cura clínica e parasitológica. Em casos de toxicidade ou de má resposta a terapêutica, pode-se utilizar doses de 10-15mg Sb^{5+} /kg a cada 12 horas. Recaídas devem ser tratadas com o mesmo esquema terapêutico durante, pelo menos, o dobro do tempo do tratamento original.

O Ministério da Saúde recomenda tratar os pacientes de LC com doses de 10-20 mg Sb^{5+} /kg/dia durante 20 dias. Os pacientes de LM devem utilizar doses de 20mg Sb^{5+} /kg/dia durante 30 dias. Em ambos os casos deve-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, utilizar uma das drogas de segunda escolha. Na forma cutânea difusa, pode haver uma boa resposta inicial, porém são freqüentes as múltiplas recidivas.

No Laboratório de Vigilância em Leishmanioses - IPEC - Fiocruz, a dose de 5mg Sb^{5+} /kg/dia* IM é utilizada na rotina de tratamento de pacientes de LTA.

Os pacientes com a forma cutânea recebem tratamento durante 30 dias contínuos. Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, o mesmo é interrompido e o paciente é reavaliado a cada 15 dias. Caso não ocorra progressão para a cura o tratamento poderá ser reiniciado, na mesma dosagem e tempo de administração.

* Exemplo de cálculo de dose para um paciente de 60 kg:

5 mg Sb^{5+} /kg/dia = 300 mg Sb^{5+} /dia = 3,7 ml/dia, arredondando, = 3,5 ml/dia EV ou IM.

20 mg Sb^{5+} /kg/dia = 1200 mg Sb^{5+} /dia = 14,8 ml/dia, arredondando, = 15 ml/dia EV ou IM.

Os pacientes com a forma mucosa serão tratados por um mínimo de 30 dias. Porém, o tratamento é continuado, preferencialmente sem interrupção, até a epiteliação e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento.

Pacientes idosos ou apresentando outras complicações clínicas, podem ser tratados em regime de internação hospitalar ou de hospital-dia. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, até a cicatrização das lesões, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono. As freqüentes interrupções e dificuldade de concluir o esquema antimonial em **idosos e pacientes com co-morbidades** (cardiopatias, nefropatias e hepatopatias), mesmo quando tratados em regime de internação ou de hospital-dia, induziu o uso **de 5 mg Sb⁵⁺/ kg/ dia em séries de 10 dias**, atualmente adotada para esses casos. No tratamento da forma cutânea, caso não ocorra epiteliação das lesões até o final da 3ª série, parar o tratamento e avaliar quinzenalmente. No tratamento da forma mucosa, administrar a quantidade de séries necessárias até a epiteliação e desinfiltração das mucosas.

Pacientes com uma ou duas lesões cutâneas, que por qualquer motivo apresentem impossibilidade de receber medicação parenteral regular ou que apresentem sinais de toxicidade importante ao antimonial por via sistêmica, poderão ser submetidos a tratamento **intralesional** com antimoniato de meglumina. Injeta-se o volume necessário para infiltrar a lesão (geralmente entre 5-20mL). A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo ou em séries. A critério médico poderá ser indicada uma segunda aplicação no 15º dia. Caso não ocorra epiteliação das lesões no 30º dia, avaliar a evolução quinzenalmente. Caso não ocorra progressão para a cura o re-tratamento com o mesmo esquema terapêutico poderá ser considerado.

Pacientes com lesões na laringe ou com extensas lesões nas vias aéreas e digestivas superiores deverão ser internados a fim de prevenir a instalação de um quadro de insuficiência respiratória por edema local, mais provável de ocorrer nas primeiras 72 horas após início do tratamento. A profilaxia com corticosteróides deverá ser iniciada antes da primeira dose do tratamento específico. Utiliza-se hidrocortisona 100mg EV, de 6/6h durante um mínimo de 24 horas, e descontinuada durante os próximos dois dias.

Em todos os casos os pacientes deverão ser avaliados antes e, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento. A avaliação deverá constar de exame clínico, eletrocardiograma, hemograma; provas de função hepática, renal e pancreática. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas. Alterações eletrocardiográficas freqüentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular: com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (suspender temporariamente o tratamento caso QTc > 0,46 segundo). O tratamento é contra-indicado em gestantes. Durante o uso do antimoniato de meglumina, orientar as mulheres em idade fértil para uso de método contraceptivo de barreira.

Pacientes que necessitem interromper temporariamente o tratamento por toxicidade, ao recomendar, deverão dar seqüência ao tratamento a partir da última dose administrada, como se não tivesse havido qualquer interrupção.

Nos casos confirmados parasitologicamente, quando houver evolução aberrante ou má resposta à terapêutica, deverá ser investigada a co-infecção pelo HIV. Os casos sem diagnóstico parasitológico, que apresentem recidivas ou evolução para LM, deverão ser reinvestigados. Confirmado o diagnóstico de LTA, o tratamento deverá ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia. Em caso de insucesso no segundo tratamento,

avaliar a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia* ou de outra droga como a anfotericina B ou a pentamidina.

A anfotericina B deverá ser diluída em solução de glicose 5% a uma concentração de 0,1mg/mL (não utilizar soluções contendo eletrólitos). A administração deve ser diária ou em dias alternados, por um período de 1 a 4 horas de infusão endovenosa. A dose inicial é de 0,3-0,5mg/Kg/dia aumentando-se progressivamente até 1mg/Kg/dia, até alcançar a dose máxima diária de 50mg. As doses totais recomendadas são de 1 a 1,5g para LC e, de 2,5 a 3g para LM.

A Pentamidina pode ser encontrada sob a formulação de mesilato e de isotionato, em frascos/ampolas contendo 300mg. A formulação de isotionato costuma ser melhor tolerada. A droga deve ser administrada após a alimentação devido a sua ação hipoglicemiante. A dose habitual é de 2-4mg/Kg, IM, em dias alternados durante 5 a 25 semanas, ou por período mais prolongado se necessário. O Ministério da Saúde recomenda que a dose total não ultrapasse 2g e alguns autores têm utilizado esquemas curtos com sucesso

Rotina de acompanhamento durante e após o tratamento

Exames laboratoriais

Monitorização da toxicidade:

Hemograma, glicose, uréia, creatinina, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama GT, amilase, lipase e ECG deverão ser realizados, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento e no término deste. Em casos de alterações persistentes ou rapidamente progressivas, recomenda-se a suspensão temporária do tratamento até a normalização dos exames. Os exames alterados no término do tratamento devem ser monitorados até a sua normalização.

Para Anfotericina B acrescentar dosagens de Na e K e utilizar intervalos de avaliação mais curtos.

Ao utilizar-se a **Pentamidina**, a glicemia deve ser acompanhada mensalmente durante 6 meses sempre que a dose total ultrapassar 1g.

Sorologias para LTA:

Deverão ser realizadas em todas as consultas de retorno, podendo utilizadas como critério adicional de cura.

Sorologia anti-HIV:

Deverá ser solicitada nos casos de evolução aberrante (lesões fora do padrão clínico usual, apresentando exuberância parasitária, teste de Montenegro não reator etc.) e má resposta terapêutica.

Acompanhamento clínico

Pacientes com forma cutânea

Avaliação clínica e dermatológica:

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento, de acordo com as condições clínicas do paciente, e imediatamente após o tratamento.

Ao término do tratamento espera-se que as lesões estejam epitelizadas (recoberta por uma "pele fina"), embora possam apresentar crostas e descamação na sua superfície, infiltração (bordas salientes, perceptíveis à palpação) e mantenham algum grau de eritema (cicatriz rósea).

Nos casos em que não ocorra epitelação das lesões (geralmente úlceras localizadas abaixo dos joelhos), manter sem tratamento específico (apenas cuidados locais) e

reavaliar quinzenalmente, devendo ser observada a contínua melhora da lesão, com superficialização do fundo e diminuição da área ulcerada devido a epitelização progressiva das bordas. Lesões localizadas acima dos joelhos costumam epitelizar totalmente em até 30 dias após o término do tratamento, enquanto lesões localizadas nas pernas e pés poderão demorar 90 dias ou mais, especialmente no caso de insuficiência vascular associada.

A partir da constatação da epitelização das lesões, os pacientes deverão ser reavaliados após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser observada a cicatrização progressiva das lesões: a) ausência de crostas na avaliação do primeiro mês; b) ausência de descamação até o terceiro mês; c) ausência de infiltração até sexto (eventualmente nono) mês e d) ausência de eritema até o nono mês (eventualmente um ano).

Caso não se observe a tendência progressiva, inicialmente, para a epitelização e, posteriormente, para a cicatrização total, deve-se reavaliar o diagnóstico (principalmente nos casos tratados sem comprovação parasitológica) e/ou considerar a necessidade de reiniciar o tratamento.

Avaliação otorrinolaringológica

Nos pacientes sem lesão mucosa anterior ao tratamento, devem ser realizadas no término do tratamento, após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser monitorado o eventual surgimento de lesões mucosas.

Pacientes com forma mucosa

Avaliação clínica:

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias durante o tratamento, de acordo com as condições clínicas do paciente, e imediatamente após o tratamento.

Avaliação otorrinolaringológica:

Devem ser repetidas, se possível, a cada 7 a 10 dias de tratamento e no término do mesmo. A partir da constatação da epitelização e desinfiltração das lesões, os pacientes deverão ser reavaliados após 1, 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses e então anualmente, pelo mínimo de 5 anos. Nesse período deverá ser monitorada a eventual reativação das lesões mucosas.

Recidivas de lesões e/ou evolução de um caso de forma cutânea para a forma mucosa

Pacientes com lesões recidivantes, deverão reiniciar a investigação diagnóstica (principalmente aqueles sem comprovação parasitológica) e/ou reiniciar o tratamento, de preferência em regime de internação ou hospital-dia.

Pacientes que evoluírem da forma cutânea para a forma mucosa, necessariamente deverão submeter-se à rotina de investigação para LM.

Em ambos os casos, atentar para a possibilidade para a co-infecção pelo HIV ou outras doenças associadas de natureza infecciosa ou degenerativa.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900

TELEFONES (0xx21) 598-4260 / 598-4263 / 598-4266 / 290-1943 FAX (0xx21) 590-9988

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

NOME DO VOLUNTÁRIO:

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

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

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

¹ 1ª via: Prontuário Médico

2ª via: Paciente

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

Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.

Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.

Isolar, identificar e comparar as leishmanias causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

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

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

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

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

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

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

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

médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

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

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

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

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

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

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

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

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

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

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

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC. No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

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

Formas de ressarcimento:

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

Benefícios esperados:

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

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

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

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

Nome paciente:

Data

Nome médico:

Data

Nome testemunha²:

Data

Nome testemunha²:

Data

² Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito.
No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

ANEXO VI

Termo de Confidencialidade

Instituto de Pesquisa Evandro Chagas – Fiocruz

Coordenador da Pesquisa: Brenda Regina de Siqueira Hoagland

Endereço: Av. Brasil, 4365 – Manguinhos – R.J. cep 21045-900

Tel: (0XX21) 2259-8426

Nome do Projeto de Pesquisa: “Avaliação da resposta terapêutica de 272 pacientes com LTA tratados com baixas doses de antimônio pentavalente”

Nome do paciente: _____

Eu, Brenda Regina de Siqueira Hoagland, CRM 52.65470-1, coordenadora do projeto de pesquisa acima, comprometo manter a confidencialidade, assim como a privacidade dos participantes. Sua identidade, assim como os resultados obtidos com este projeto serão mantidos em um banco de dados sob minha responsabilidade.

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

Assinatura _____ Data: __/__/__