

JULIA SONIA AMPUERO

Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado

Tese apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de doutora em Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero

Brasília – DF

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da
Universidade de Brasília
Número de acervo 975061

A527e Ampuero Vela, Julia Sonia
Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil : ensaio clínico randomizado / Julia Sonia Ampuero. -- 2009.
261 f. : il.; 30 cm

Tese (doutorado) – Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, 2009.
Inclui bibliografia

1. Patologia. 2. Leishmaniose. 3. *Leishmania*. I. Romero, Gustavo Adolfo Sierra. II. Título.

CDU 616.993.161

Ampuero, JS. **Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado**. Tese apresentada ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília para obtenção do título de doutora em Medicina Tropical.

Aprovado em 9 de outubro de 2009

Banca Examinadora

Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical – UnB

Prof^a. Dra. Elza Ferreira Noronha

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical – UnB

Prof^a. Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez

Instituição: Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

Prof^a. Dra. Ana Lúcia Teles Rabello

Instituição: FIOCRUZ – MG

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach

Instituição: FIOCRUZ – RJ

Aos meus queridos pais Aurora, Juan, Julia e Lídio pelo apoio e o encorajamento constante para seguir em frente mesmo que distantes.

À minha pátria querida Perú que me viu nascer, onde minhas origens incaicas revelam a força de meu caráter para gostar do trabalho de campo.

AGRADECIMENTOS

A Deus por estar sempre presente na minha vida.

Aos pacientes com leishmaniose que lutam no dia-a-dia contra esta doença que ainda não podemos controlar.

À Gerencia Técnica de Leishmanioses, do Ministério da Saúde, pelo apoio financeiro para a execução deste ensaio, representado pela Dra. Ana Nilce Silveira Maia Elkhoury, nesse entusiasmo do trabalho de pesquisa e da procura do conhecimento para melhorar o controle da leishmaniose no Brasil.

Ao CNPq pelo apoio concedido da bolsa de demanda social, sem esse apoio não teria sido possível realizar este trabalho.

À Prof^ª. Vanize Macêdo (*in memoriam*) pelo apoio incondicional desde a minha chegada em 2005, sempre prestes a resolver os problemas, inclusive fora dos acadêmicos. Deus a tenha na sua glória.

Ao Prof. Gustavo Romero, orientador e amigo, que me soube guiar no desenvolvimento da tese, embora à distância, respondendo aos muitos e-mails semanais de Corte de Pedra. A visão crítica e objetiva que sempre tem das coisas que permitem melhorar a qualidade científica dos trabalhos. Juntos fomos construindo um ensaio clínico na área endêmica de Corte de Pedra que cumpra com quase todos os requisitos de um ensaio clínico realizado em grandes centros hospitalares, foi um grande desafio, e os resultados são os que estamos apresentando. À sua esposa Dra. Maria Regina Fernandez pela amizade de sempre e o apoio constante.

À Prof^ª. Elza Noronha, co-orientadora e amiga, pelo apoio, inclusive de moradia quando retornava da área de campo para estas terras de Brasília, a ela e sua família sempre lhes serei grata.

Aos professores do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) pela oportunidade que me deram de continuar com minhas pesquisas no campo da leishmaniose tegumentar, o Coordenador, Prof. Cleudson Nery de Castro. Ao Prof. João Barberino Santos pela preocupação e incentivo aos alunos da pós graduação ao longo destes anos. Ao Prof. Pedro Luiz Tauil pelas sábias orientações na epidemiologia, sempre prestes a dar um conselho.

Aos funcionários do NMT: administrador Herbert Araújo de Carvalho pelo apoio constante, tanto em Brasília como em Corte de Pedra, compreendendo as necessidades que se têm em campo. Regina Pacheco, secretária da pós-graduação, pelo apoio desde que cheguei ao Brasil, inclusive me acolheu no seu lar, na minha chegada para iniciar o doutorado. Shigueru Ofugi e Walcymar Santiago, técnicos responsáveis pelo processamento dos EPF. Renata Ribeiro, pelo processamento das PCR. José Barbosa, pelo apoio de transporte e aos demais funcionários dos serviços gerais.

Ao Prof. Edgar Carvalho, grande mestre que me abriu as portas do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos, da Universidade Federal da Bahia, e sua equipe, nas pessoas do Prof. Paulo Machado, pelo apoio para o tratamento e acompanhamento de segunda linha dos pacientes que não respondiam às primeiras séries de Glucantime. Ao Dr. Marcus Lessa, do Serviço de Otorrinolaringologia, pelo apoio na avaliação dos pacientes com suspeita de lesão mucosa. Ao Dr. Albert Schriefer pelo apoio com a análise da PCR para o paciente com suspeita de lesão mucosa, e ao grande amigo Dr. Luiz Henrique Santos Guimarães pelo apoio constante durante o trabalho de campo da tese, nunca consegui aprender todas as frases baianas que ele me ensinou, obrigada Luiz pela amizade e o convívio em Corte de Pedra. A bióloga Andréa Santos Magalhães doutoranda em Imunologia pelo PPGIm-UFBA pela preparação do antígeno. À Dra. Olívia Bacellar, à Dra. Ilma Araujo, Léa Castellucci, Joice e Márcia Nascimento pela amizade. Aos amigos Alon Unger, Tracey Newlove e Shelene Poetker pela sua amizade e convívio em Corte de Pedra durante sua estadia na área endêmica.

Ao Dr. Juan Cortez e sua família, amigos incondicionais que me receberam no aeroporto de Brasília para iniciar este longo percurso do doutorado, sempre apoiando com seus envios de bibliografias atualizadas, sites de estatística, e com sugestões técnicas com essa capacidade de ensino inato que ele tem.

A meu compatriota, colega e amigo *San Fernandino promo 90*, César Carranza por estar sempre ao meu lado, dando seu apoio técnico nas PCR e pelo convívio do dia-a-dia, com esse seu caráter “durão” porém de uma nobreza ímpar.

Ao Dr. Manuel Retamozo colega e amigo *San Fernandino promo 94* e sua esposa Dra. Joana Darc Gonçalves, por abrirem as portas de seu lar, pelos almoços peruanos e horas de lazer passados juntos, valeu!! Aos meus compatriotas e colegas Dr. Joe Córdova e Dr. Roberto Reyes pela amizade de sempre, obrigada Roberto por acompanhar-me na parte final da tese, sempre lhe serei grata.

À minha colega de turma Dra. Lúcia Alves da Rocha, que no dia-a-dia, além do apoio moral, por compartilhar o processo de análise, ficar horas e horas no NMT, pelo incentivo, e por me ensinar sobre dengue. Obrigada Lúcia, Você e sua família sempre estarão em meu coração.

À Prof^a. Ana Cristina Saldanha e ao Prof. Jackson Mauricio Lopes Costa pela amizade de muitos anos e o estímulo para continuar no trabalho de campo, pelo compartilhar de conhecimentos e por me acolher em seu lar de Salvador.

À família que me adotou em Corte de Pedra, o técnico da FUNASA Sr. Ednaldo Lima do Lago, sua esposa a técnica de enfermagem Neuza Souza, e seus filhos Alex, Jamile e Tainã por abrir as portas de seu lar e pelo apoio e sugestões para a procura de pacientes em campo, e pelo incentivo constante e entusiasmo para seguir com o trabalho em Corte de Pedra.

As minhas colegas de trabalho em Corte de Pedra, técnicas de enfermagem, Marlete Silva Santos e Rosiene Santos Passos e o motorista Sr. Edvaldo Pereira de Sena, pelo apoio constante no desenvolvimento do trabalho de campo,

acompanhamento e busca de pacientes, suportando as exigências do trabalho, acordando de madrugada para sair à procura de pacientes, muitas vezes deixando filhos pequenos, por todo o seu sacrifício meus agradecimentos.

As colegas do Centro de Referência de Corte de Pedra, Maria Odônio (Renda) pelo processamento das amostras de fezes em campo e pelo acondicionamento dos meios de cultura, para realizar as culturas na área. A Jucimeire Almeida Santos e dona Sizinha Celestina de Jesus, obrigada pela entrega de sempre.

À Dra. Mailu Barros, do PSF, de Corte de Pedra, pelo apoio na prescrição dos tratamentos para os pacientes incluídos no estudo, para poder manter o mascaramento. Ao enfermeiro Leonardo Vilas Boas. A auxiliar de enfermagem, Antonia Costa Vasques (Toinha) e Sueli de Jesus dos Santos, agente de saúde, pela amizade e apoio na minha estadia em Corte de Pedra.

À Nazimar Deuz dos Santos, técnica da vigilância epidemiológica do Município de Ituberá, pela ajuda para o seguimento dos pacientes com leishmaniose desse município, por se encarregar de comunicar aos pacientes das visitas de controle, pela arrecadação financeira para as passagens dos pacientes, e por sua grande dedicação ao trabalho de campo e pela amizade brindada.

Ao Franco Batista Leite, Farmacêutico responsável do Laboratório de Imunologia do HUB pelo processamento das amostras para a sorologia do HIV.

Às colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB): Dra. Hilda Arruda, Dra. Antônia Marilene da Silva e a Dra. Alexandra Corrêa Gervazoni Ballovena de Lima Sánchez, pelo apoio na leitura dos primeiros 150 ECG dos pacientes do estudo, que embora apesar da pressão do tempo e as circunstâncias pessoais.

Ao Dr. Andrei C. Sposito, da Faculdade de Medicina da UnB, e a os alunos da iniciação científica (IC), Alison S. Alexandre e Bruno Farah Aluarenga, pelo apoio na leitura dos 130 ECG para a avaliação da dispersão do QT.

À Tatiana Strava, do internado, do Curso de Medicina, que dentro do programa de iniciação científica (IC) apoiou no controle de qualidade das EPF e teve a coragem de visitar Corte de Pedra para conhecer de perto o problema da leishmaniose *in loco*.

Aos aplicadores voluntários de Glucantime pelo apoio na administração do tratamento para os pacientes que foram incluídos, pela paciência para poder fazer as jornadas de treinamento e sacrificar parte de seu tempo em ajudar seus irmãos que sofrem com esta doença.

À secretária de Saúde do Município de Tancredo Neves, Prof^a. Tânia Argolo, pelo apoio com insumos, para o funcionamento do Centro de Corte de Pedra. Ao prefeito Sr. Josué Paulo dos Santos Filho, pela reestruturação do Centro de Referência de Leishmanioses, na comemoração dos 20 anos de funcionamento.

À União dos Moradores de Corte de Pedra, o ex-presidente Hélio Soares, pelo apoio constante, pelo seu trabalho essencial para o funcionamento do Centro e da residência de Corte de Pedra. Ao seu presidente atual, Carlinhos de Oseas, pela continuidade de apoio ao CSCP.

À Maria Nilda Borges dos Santos que trabalha na residência de Corte de Pedra, por suportar tantos anos, com meus alimentos vegetarianos, pela grande paciência em toda minha estadia.

Aos novos amigos e amigas que conheci nos apartamentos de transito da Colina da UnB, que fizeram que os últimos meses antes da apresentação da tese seja mais agradável, à amiga argentina María de la Paz Giménez, ao amigo iraniano Shahram Jalalzadeh, aos amigos alemães Anne, René e Christoph, e ao amigo bahiano Joselito Marques muito obrigada a todos eles.

“From the outset we were interested in better therapy to escape from the tyranny of Glucantime. We have tested over 20 alternative compounds without success”

Philip Davis Marsden

1933-1997

RESUMO

Ampuero, JS. Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: ensaio clínico randomizado [Tese]. Brasília-DF: Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, 2009. 260 f.

Foi desenvolvido, um ensaio clínico randomizado aberto para estimar a eficácia e segurança de uma dose de 5mg/kg/dia por 20 dias de antimoniato-N-metil-glucamina, no tratamento da leishmaniose cutânea (LC) por *L. (V.) braziliensis*, comparada com a dose padrão de 15mg/kg/dia por 20 dias (ClinicalTrials.gov número NCT00317980). Entre janeiro de 2006 e janeiro de 2007 foram incluídos 280 pacientes entre 7 e 50 anos de idade, de ambos os sexos com diagnóstico clínico e laboratorial de LC. Os pacientes foram alocados de maneira randômica, 140 pacientes em cada grupo de tratamento. Todos apresentavam até nove lesões cutâneas ulceradas com duração entre duas a 20 semanas. A cura clínica foi definida como a epitelização total de todas as lesões com ausência completa de eritema, edema, descamação e adenite ou linfangite regional, três meses após a finalização do tratamento. Segundo a análise por protocolo (180 pacientes), o coeficiente de incidência de cura foi 8,8% para o grupo que recebeu 5 mg/kg/d, e de 20,2% para o grupo que recebeu 15 mg/kg/d com uma diferença de risco de 11,4% (limite superior do IC95% unicaudal = 20,3). Na análise por intenção de tratar (280 pacientes), observou-se um coeficiente de incidência de cura de 9,3% para o grupo que recebeu dose baixa, e de 18,6% para o grupo que recebeu 15 mg/kg/d, com uma diferença de risco de 9,3% (limite superior do IC95% unicaudal = 16,2). A dose de 5 mg/kg/d mostrou ser inferior à dose de 15 mg/kg/d quando aplicado o teste de não inferioridade, comparando com a diferença proposta *a priori* de 15% para definir a dose baixa como não inferior. Os pacientes que receberam 15 mg/kg/d experimentaram maior quantidade de eventos adversos comparado com os pacientes que receberam dose baixa de antimonial. Não foi evidenciado desenvolvimento de lesões mucosas com dois anos de seguimento. Os pacientes que utilizaram dose baixa tiveram maior coeficiente de incidência de falhas entre os

primeiros 20 a 40 dias de seguimento pós- tratamento, 28,6% (IC95% 20,0 a 38,5) versus 7,9% (IC95% 3,5 a 14,9) no grupo que recebeu 15 mg/kg/d ($p < 0,001$). Foram encontradas como variáveis preditoras de falha precoce a utilização da dose baixa, ser de sexo feminino, ter lesões localizadas na região de cabeça e pescoço e a presença de parasitos intestinais no momento do diagnóstico de leishmaniose. Em conclusão o coeficiente de incidência de cura da dose baixa foi consideravelmente inferior à dose de 15 mg/kg/dia, e a quantidade de eventos adversos foi maior no grupo que recebeu a dose padrão.

Palavras - chave: Leishmaniose cutânea. Dose baixa. Antimonial pentavalente. *Leishmania braziliensis*. Ensaio clínico.

ABSTRACT

Ampuero, JS. Efficacy and safety of low-dose pentavalent antimonial for treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Bahia, Brazil: a randomized clinical trial [thesis]. Brasília-DF: Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Núcleo de Medicina Tropical, 2009. 260 p.

A randomized open-label clinical trial was conducted to assess the efficacy and safety of an intravenous dose of 5 mg/kg/day antimony-N-methyl-glucamine for 20 days compared with the conventional dose of 15mg/kg/day for 20 days for treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) associated with *L. (V.) braziliensis* infection. This trial was registered with clinicaltrials.gov, number: NCT00317980. From January 2006 to January 2007 were enrollment 280 patients aged 7 to 50 years old, of both sexes with clinical and laboratory diagnosis of CL. The volunteers were randomly assigned to one of the two treatment groups. All patients presented with up to nine ulcerated cutaneous lesions with less than twenty weeks of disease evolution. Clinical cure was defined as complete healing of the lesions defined as complete epithelization plus absence of erythema, oedema, flaking, and regional adenitis or lymphangitis, three months after finishing the exposure to the drug. According to the per-protocol analysis (180 patients) the cure rate was 8.8% and 20.2% for the group receiving 5 mg/kg/d and 15mg/kg/d respectively, and the cure rate difference was 11.4% (upper limit of a 1-sided 95% IC = 20.3). The intention-to-treat analysis (280 patients) showed effectiveness rate of 9.3% and 18.6% for the group receiving 5 mg/kg/d and 15mg/kg/d respectively, and the cure rate difference was 9.3% (upper limit of a 1-sided 95% IC = 16.2), confirming the findings of the per-protocol analysis. The dose of 5mg/kg/d was shown to be inferior than 15 mg/kg/d when the non-inferiority test was applied compared to the proposed a priori difference of 15%. Patients who received the 15 mg/kg/d dose experienced more adverse events compared with patients who received the low dose schedule. By the end of the second year of follow-up there were no patients diagnosed with mucosal disease. Patients who received low dose had a higher failure rate between the first 20 to 40 days of follow-up, 28.6% (95% CI 20.0 to 38.5) versus 7.9% (CI 95% 3.5 to 14.9) in the group receiving 15 mg/kg/d ($p < 0.001$). Risk factors for early treatment failure identified in

the final multivariate model were: exposition to the low dose schedule, to be female, to have lesions in the head and neck and the presence of intestinal parasites at the time of diagnosis of leishmaniasis. In conclusion, the incidence rate of cure of low dose was significantly lower than 15 mg/kg/d, and the number of adverse events was higher in the group receiving the standard dose.

Keywords: Leishmaniasis, Cutaneous. Clinical Trials. *Leishmania braziliensis*. Antimony-N-methylglucamine. Low dose.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Série de casos de leishmaniose tegumentar do Estado da Bahia. 1980-2008.....	32
Figura 2 – Circuitos de leishmaniose tegumentar americana por municípios. 2000-2004.....	33
Figura 3 – Distribuição dos casos novos de LTA por município de residência notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Bahia 2008.....	34
Figura 4 - Possíveis cenários para a interpretação dos resultados dos ensaios de não-inferioridade.....	49
Figura 5 - Delineamento do ensaio clínico randomizado comparando duas doses de antimônio pentavalente. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	56
Figura 6 - Esquema de seguimento dos pacientes incluídos no ensaio clínico. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	57
Figura 7 - Localização da área de estudo. Município Presidente Tancredo Neves. Bahia – Brasil 125.....	60
Figura 8 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados para os ensaios de eficácia e efetividade segundo o momento de aplicação dos mesmos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	64
Figura 9 - Distribuição dos pacientes incluídos e IDRMs realizadas no CRLCP, segundo mês de inclusão. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	103
Figura 10 - Distribuição dos pacientes incluídos, segundo município de procedência. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	103
Figura 11 - Distribuição percentual da localização das lesões de LTA (n=280 pacientes). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.	108
Figura 12 - Fluxograma da triagem, causas de exclusão, randomização, seguimento e análise de pacientes por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.....	116
Figura 13 - Tábua de vida até a falha segundo dose de antimônio utilizada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	120

Figura 14 - Diferença dos coeficientes de incidência de cura e seus IC95% unicaudal da análise de eficácia e efetividade entre dois diferentes esquemas de tratamento com antimonia pentavalente. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	122
Figura 15 - Fluxograma das causas de exclusão da análise dos efeitos adversos subjetivos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007	127
Figura 16 – Proporção e IC95% do número de efeitos adversos na visita de controle do décimo dia segundo a dose de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	128
Figura 17 – Proporção e IC95% do número de efeitos adversos na visita de controle do vigésimo dia segundo a dose de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	128
Figura 18 - Fluxograma das causas de exclusão da análise dos efeitos adversos laboratoriais. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	134
Figura 19 – Proporção e IC95% de pacientes que apresentaram efeitos adversos bioquímicos por grau de CTCAE segundo grupo de estudo na metade do tratamento. Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	143
Figura 20 - Proporção e IC95% de pacientes que apresentaram eventos adversos bioquímicos por nível de gravidade da CTCAE segundo grupo de estudo no fim do tratamento. Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	143
Figura 21 - Fluxograma das causas de exclusão na análise dos efeitos adversos eletrocardiográficos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006–2007.....	144
Figura 22 - Comparação das médias (IC95%) dos valores de QTc nos diferentes controles segundo dose administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	148
Figura 23 - Variações das médias dos valores de QTc nos diferentes controles segundo dose administrada pelo método de mensuração digital. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	151

LISTA DE FOTOS

Foto 1 – Frente do Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra.....	58
Foto 2 – Povoado de Corte de Pedra.....	59
Foto 3 – Cultivo de banana.....	61
Foto 4 – Cultivo de cacau.....	61
Foto 5 – Técnica de medida das lesões: diâmetro longitudinal.....	69
Foto 6 – Técnica de medida das lesões: diâmetro transversal.....	69
Foto 7 – Envelopes pardos lacrados.....	75
Foto 8 – Envelopes pardos pequenos.....	75
Foto 9 – Prescrição do tratamento após abertura dos envelopes.....	76
Foto 10 – Graduação das seringas utilizadas no estudo.....	79
Foto 11 – Treinamento de voluntários no CRLCP.....	81
Foto 12 – Voluntários depois da II Jornada de Treinamento.....	82
Foto 13 – Visitas de campo para procura de pacientes. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	95
Foto 13 – Evolução clinica de paciente com desfecho de cura (I). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.....	123
Foto 14 – Evolução clinica de paciente com desfecho de cura (II). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.....	124
Foto 15 – Evolução clinica de paciente com desfecho de melhora. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.....	125
Foto 16 – Evolução clinica de paciente com desfecho de falha precoce (incremento do tamanho mais nova lesão). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.....	154
Foto 17 – Evolução clinica de paciente com desfecho de falha precoce (piora da lesão). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007..	155

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de decisão para a análise de toxicidade eletrocardiográfica.....	90
Quadro 2 - Classificação segundo o CTCAE modificado para o nível de gravidade das alterações eletrocardiográficas.....	91
Quadro 3 - Efeitos adversos subjetivos relatados em diferentes estudos realizados no Brasil em diferentes épocas e utilizando diferentes doses de antimoniais.....	183
Quadro 4 - Principais alterações eletrocardiográficas observadas em diferentes estudos utilizando antimoniais (I).....	188
Quadro 5 - Principais alterações eletrocardiográficas observadas em diferentes estudos utilizando antimoniais (II).....	189
Quadro 6 - Critérios de inclusão nos projetos realizados em leishmaniose cutânea no Núcleo de Medicina Tropical – UnB. 1984 – 2009.....	197
Quadro 7 - Quadro comparativo das definições de cura clínica para leishmaniose cutânea utilizada nos diferentes ensaios clínicos no Núcleo de Medicina Tropical.	198

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Coeficiente de incidência de cura nos diferentes ensaios clínicos realizados no Centro de Referência em Leishmanioses de Corte de Pedra utilizando antimoniais pentavalentes. Bahia – Brasil, 1994 – 2009.....	41
Tabela 2 - Pacientes tratados com uma, duas, três ou mais séries de Glucantime por 10 dias utilizando duas dosagens diferentes. Corte de Pedra 1986.....	43
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes tratados com quatro esquemas de antimonial, segundo a época de controle clínico e a proporção de doentes curados ao longo do acompanhamento. Bahia, 1987 - 1989.....	43
Tabela 4 - Coeficiente de incidência de cura nos diferentes ensaios clínicos realizados no Rio de Janeiro utilizando baixa dose de antimoniais pentavalentes. 1996 – 2006.....	45
Tabela 5 - Características químicas do antimonial administrado nos pacientes do estudo segundo ano de análise e número de caixa analisada. Brasil. 2004 -2007..	78
Tabela 6 – Características dos pacientes examinados no CRLCP que não preencheram os critérios de inclusão. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006-2007.....	102
Tabela 7 - Características demográficas na linha de base dos pacientes incluídos segundo dose de antimonial administrado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	105
Tabela 8 - Características clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	106
Tabela 9 - Distribuição percentual das características do acometimento linfático, segundo grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	109
Tabela 10 - Distribuição percentual das doenças referidas pelos pacientes incluídos segundo dose de antimonial recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	110

Tabela 11 - Distribuição percentual dos pacientes incluídos no ensaio segundo antecedente de internações anteriores e às suas causas segundo grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	111
Tabela 12 - Distribuição do uso e tipo de medicamentos nos pacientes incluídos no ensaio clínico segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	112
Tabela 13 - Causas de exclusão após a randomização e alocação nos respectivos grupos de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	113
Tabela 14 - Características demográficas e clínicas de base dos pacientes incluídos para a análise por protocolo segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	114
Tabela 15 – Coeficiente de incidência de cura/melhora obtida com dois diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	118
Tabela 16 - Coeficiente de incidência de falha terapêutica dos diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo mês de acompanhamento (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	119
Tabela 17 - Análise por intenção de tratar – Coeficiente de incidência de cura/melhora dos diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo mês de acompanhamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	121
Tabela 18 - Teste de não-inferioridade entre os dois esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo tipo de análise. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007..	122
Tabela 19 - Análise pareada da presença de efeitos adversos subjetivos segundo grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.....	129
Tabela 20 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos adversos subjetivos referidos até a décima dose do tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	131

Tabela 21 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos adversos subjetivos referidos no fim do tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	132
Tabela 22 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos secundários subjetivos apresentados durante todo o tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	133
Tabela 23 – Comparação das médias dos resultados das provas bioquímicas em 108 pacientes que utilizaram a dose de 5 mg/kg/dia de antimonial segundo dia de controle. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	137
Tabela 24 – Comparação das médias dos resultados das provas bioquímicas em 111 pacientes que utilizaram a dose de 15 mg/kg/dia de antimonial segundo dia de controle. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	138
Tabela 25 – Comparação das médias das provas bioquímicas segundo o dia de controle e grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	139
Tabela 26 – Comparação intergrupos das médias e IC95% das diferenças dos resultados das provas bioquímicas, segundo momento do tratamento e grupo terapêutico estudado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	140
Tabela 27 – Número e proporção de pacientes com efeitos secundários laboratoriais por nível de gravidade da CTCAE segundo dia de controle e dose de antimônio utilizada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	142
Tabela 28 – Distribuição absoluta e relativa dos pacientes segundo alterações eletrocardiográficas apresentadas durante o tratamento e dose de antimonial administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	145
Tabela 29 – Médias e intervalos de 95% de confiança (IC95%), medianas e quartis (Q25 e Q75) das variáveis eletrocardiográficas segundo dose de antimonial recebida	

e dia de avaliação. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	146
Tabela 30 - Análise pareado da associação entre os valores de QTc em milissegundos e o momento do tratamento (antes, durante e fim) estratificada pela dose de antimonial recebida. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	149
Tabela 31 - Análise pareada dos valores de QTc em milissegundos e o momento do tratamento (antes, durante e fim) utilizando o método digital†, segundo a dose de antimonial administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	150
Tabela 32 – Número e proporção de pacientes com alterações no QTc utilizando a classificação do CTCAE segundo dose de antimonial recebida. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	152
Tabela 33 – Número, proporção e intervalos de 95% de confiança (IC95%) dos diferentes tipos de eventos adversos segundo dose de tratamento administrada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	152
Tabela 34 - Causas de falha terapêutica entre 20 a 40 dias pós-tratamento segundo os grupos de estudo (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.....	153
Tabela 35 - Análise bivariada dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de falha terapêutica um mês após o término do tratamento segundo grupo de estudo – análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.....	156
Tabela 36 - Análise bivariada dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de falha terapêutica precoce segundo o grupo de estudo para variáveis contínuas – análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.....	158
Tabela 37 - Análise de regressão logística dos fatores associados à presença de falha no primeiro mês de seguimento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007 (n = 179).....	159
Tabela 38 – Número e proporção de pacientes segundo grau de adesão ao tratamento e causas de tratamento irregular segundo esquema de tratamento utilizado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.	160

Tabela 39 – Proporção de pacientes segundo local de administração do antimonial pentavalente e grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	161
Tabela 40 – Número e proporção de pacientes segundo tipo de re-tratamento e grupo de estudo na análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	163
Tabela 41 – Número e proporção de pacientes segundo resposta terapêutica e conduta por grupo de estudo na análise por intenção de tratar. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.....	164

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Acido desoxirribonucléico
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	Alteração da repolarização ventricular
bpm	Batimentos cardíacos
CEFARBA	Central Farmacêutica da Bahia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONSORT	Consolidated Standards of reporting Trials
CRF	Case Report Form
CS	Centro de Saúde
CRLCP	Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
D0	Início do tratamento
D10	Dia 10 de tratamento
D20	Dia 20 de tratamento
DB	Dose baixa
DIRES	Diretorias Regionais de Saúde
FDA	Food Drug Administration
IV	Via intravenosa
M1	01 mês depois de finalizado o tratamento
H0	Hipótese nula
H1	Hipótese alternativa
ICH	International Conference on Harmonisation/ Conferencia Internacional de Harmonização
IDRM	Intradermoreação de Montenegro
IMC	Índice de Massa Corporal
LAQIA	Laboratório de Análise Químicas Industriais e Ambientais
LC	Leishmaniose cutânea
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
<i>L. (V.) braziliensis</i>	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
ms	Milissegundos
mL	Mililitros
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NC	Número de pacientes curados
NE	Número de pacientes examinados
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
NMT / UnB	Núcleo de Medicina Tropical / Universidade de Brasília
OMS/ WHO	Organização Mundial da Saúde/ <i>World Health Organization</i>
PCR	Reação em cadeia pela polimerase

PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PSF	Programa de Saúde da Família
QTc	QT corrigido
R	Randomização
rpm	Rotações por minuto
SBPC	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
Sb ⁺³	Antimonial trivalente
Sb ⁺⁵	Antimonial pentavalente
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISVAN	Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TR	Tripanotiona redutase
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UnB	Universidade de Brasília
VRS	Valor de referência superior
X	Media
DP	Desvio padrão
EP	Erro padrão
Q ₂₅	Quartil 25
Q ₇₅	Quartil 75
RR	Risco relativo
IC95%	Intervalo de confiança ao 95%

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	29
1.1. Aspectos gerais da leishmaniose tegumentar americana no mundo e no Brasil.....	29
1.2. Leishmaniose tegumentar no Estado da Bahia.....	31
1.3. Aspectos históricos da pesquisa em leishmaniose nas áreas de Três Braços e Corte de Pedra.....	34
1.4. Tratamento da LTA: uma busca constante.....	36
1.5. Antecedentes do uso de antimoniais em baixas doses.....	42
1.6. Qual é o tipo do ensaio mais adequado para avaliar o tratamento da leishmaniose cutânea?.....	46
2. JUSTIFICATIVA.....	52
3. HIPÓTESE.....	54
4. OBJETIVOS.....	55
Geral.....	55
Específicos.....	55
5. PACIENTES E MÉTODOS.....	56
5.1. Tipo e delineamento do estudo.....	56
5.2. Área de estudo.....	57
5.3. População de estudo e procedimento de amostragem.....	62
5.4. Tamanho da amostra.....	62
5.5. Definição de caso de leishmaniose cutânea.....	63
5.6. Critérios de inclusão.....	65
5.7. Critérios de exclusão definitivos pré tratamento.....	65
5.8. Critérios de exclusão temporal pré tratamento.....	66
5.9. Critérios de exclusão após randomização para a análise de eficácia.....	67
5.10. Critérios de Remoção – retirada da análise por protocolo.....	67
5.11. Procedimentos de diagnóstico.....	67
5.12. Procedimento de aleatorização.....	74
5.13. Alocação e administração de tratamento (mascaramento).....	76
5.14. Procedimentos para controle de qualidade e aplicação do medicamento.....	78
5.15. Cadastramento e capacitação de aplicadores voluntários.....	80
5.16. Procedimentos para seguimento clínico e laboratorial.....	83
5.17. Desfechos primários.....	83
5.18. Desfechos secundários.....	91
5.19. Operacionalização do ensaio.....	94
5.20. Gerenciamento de dados e análise estatística.....	96
5.21. Considerações éticas.....	98
5.22. Conflitos de interesse.....	99
5.23. Visitas de monitoramento.....	100
5.24. Registro do ensaio.....	100
5.25. Financiamento.....	100
6. RESULTADOS.....	101

6.1. Descrição das características da população avaliada para a seleção da amostra.....	101
6.2. Comparabilidade dos grupos de estudo na linha de base.....	104
6.3. Eficácia terapêutica – análise por protocolo.....	112
6.4. Falha terapêutica – análise por protocolo.....	118
6.5. Efetividade terapêutica – análise por intenção de tratar.....	120
6.6. Teste de não inferioridade.....	121
6.7. Segurança terapêutica.....	126
6.8. Comportamento clínico dos pacientes que apresentaram falha precoce.....	153
6.9. Fatores de risco associados à falha terapêutica precoce.....	156
6.10. Recidiva nos pacientes curados no período de três meses após tratamento.....	159
6.11. Proporção de boa adesão ao tratamento.....	159
6.12. Resposta ao re-tratamento após a falha terapêutica.....	161
6.13. Densidade de incidência de lesões mucosas até dois anos de seguimento.....	164
7. DISCUSSÃO.....	165
7.1. Representatividade e características da amostra.....	165
7.2. Condições laboratoriais para o isolamento do parasito.....	169
7.3. Eficácia e efetividade terapêutica.....	170
7.4. Falha precoce.....	176
7.5. Segurança avaliada pelos sintomas e sinais clínicos.....	179
7.6. Segurança avaliada por meio de exames de laboratório.....	184
7.7. Segurança avaliada por métodos eletrocardiográficos.....	187
7.8. Densidade de incidência de lesões mucosas.....	190
7.9. Perspectivas e limitações.....	190
Critérios de inclusão e exclusão nos ensaios clínicos.....	191
Mascaramento.....	191
Tamanho da amostra.....	192
Erros na aferição dos pesos dos pacientes incluídos.....	193
Acompanhamento do tratamento.....	193
Acompanhamento após tratamento.....	195
Tempo para a aferição do desfecho primário.....	195
Análise intermediária.....	196
Padronização para os critérios de inclusão e definição de cura clínica nos ensaios terapêuticos em leishmaniose cutânea.....	196
Processamento de amostras de laboratório.....	198
Padronização para a avaliação dos eletrocardiogramas.....	199
Ensaio de efetividade versus ensaios de eficácia.....	200
Laboratório em condições de campo.....	200
Adequação das doses de antimonial.....	200
Termo de consentimento ministrado por técnicos locais.....	201
Capacitação e especialização dos recursos humanos locais.....	201
8. CONCLUSÕES.....	204
REFERÊNCIAS.....	205
APÊNDICES.....	206
.....	231
ANEXOS.....	239

APÊNDICES.....	219
ANEXOS.....	252

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais da leishmaniose tegumentar americana no mundo e no Brasil

As leishmanioses são um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitidas por vetores dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus* que se infectam em reservatórios vertebrados. A expressão clínica se caracteriza pela evolução crônica e por um amplo espectro de acometimentos, variando desde lesões cutâneas localizadas, disseminadas ou difusas, lesões da mucosa das vias aéreas superiores até a doença com envolvimento de vísceras, principalmente baço e fígado. A forma clínica da doença depende principalmente da espécie do parasito que causa a infecção e da resposta do hospedeiro. A lesão da mucosa das vias aéreas superiores pode acontecer em forma simultânea, meses ou anos depois do início da lesão cutânea¹. Estima-se que entre 3 a 5% de pacientes que apresentaram lesão cutânea desenvolverão lesões mucosas²⁻⁴.

As leishmanioses são doenças de grande impacto na saúde pública mundial, considerando-se o número de pessoas afetadas, principalmente populações de baixa renda, e o elevado custo do cuidado necessário para o seu diagnóstico e tratamento⁵. Estima-se uma prevalência global de 12 milhões, e uma incidência anual de 1,5 a 2 milhões de casos: 1 a 1,5 milhões de casos de leishmaniose tegumentar (LT) e 500.000 casos de leishmaniose visceral (LV)⁶, sendo considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das “doenças negligenciadas” no mundo para as quais não existem medidas de controle eficazes⁷.

As leishmanioses atingem 88 países dos quais 72 são considerados em desenvolvimento. Aproximadamente 90% dos casos de LV se apresentam em áreas rurais pobres e suburbanas de Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão, Etiópia e Brasil, no entanto, a urbanização progressiva da LV no Brasil e em outros países das Américas constitui um novo desafio para o seu controle^{6, 8}. Os casos de

leishmaniose cutânea (LC) encontram-se concentrados em sete países (90%): Afeganistão, Algéria, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria ⁹. A OMS em seu “Informe sobre a Saúde Mundial” para o ano 2001 estimou em 2.357.000 anos de perda potencial de vida saudável (DALYs) devido às leishmanioses em todo o mundo, sendo 946.000 DALYs para as mulheres e 1.410.000 para os homens ¹⁰.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) se considera endêmica nas áreas tropicais e subtropicais do continente, excetuando Chile e Uruguai. Os casos autóctones nos Estados Unidos da América do Norte, inicialmente restritos ao sul do Texas, também foram descritos no norte do estado ¹¹. Segundo os dados do Programa Regional da Organização Pan-americana da Saúde no ano 2006, se registraram aproximadamente 62.000 casos; os países mais afetados foram o Brasil, Colômbia, Paraguai, Venezuela, Panamá, Equador e Peru ¹².

A transmissão da LTA apresenta grande variabilidade, considerando a diversidade de espécies de *Leishmania*, vetores e reservatórios associados aos fatores ambientais e aos fatores genéticos de resposta dos indivíduos que, em última instância, influenciam o padrão de comportamento clínico da doença e a resposta ao tratamento ¹³⁻²⁰.

Considera-se que aproximadamente 17 espécies de *Leishmania* infectam o homem²¹, das quais sete causam LTA no Brasil sendo *Leishmania (Viannia) braziliensis* a mais amplamente distribuída no país e que causa a forma cutâneo-mucosa da doença. As outras espécies envolvidas são *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi*, *L. (leishmania) amazonensis* e *L. (V.) lindenbergi* a última espécie descrita no Brasil ^{3, 22}.

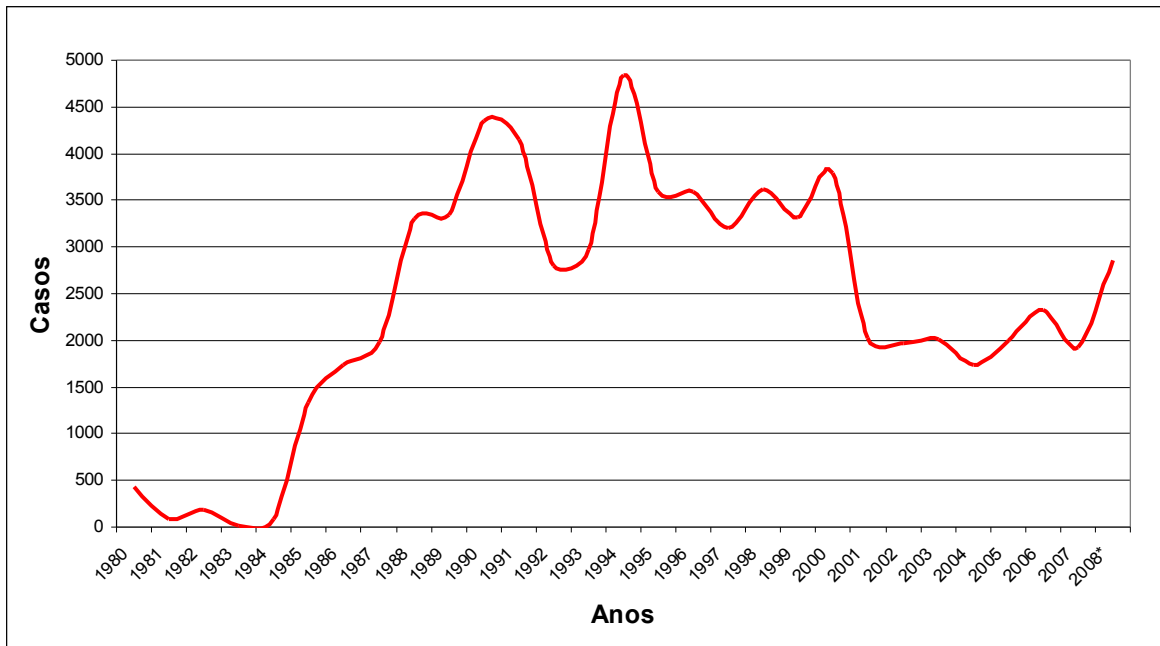
Segundo o historiador Altamirano, o Brasil viveu grandes epidemias nos estados da Bahia, São Paulo, Rio de Janeiro e Belo Horizonte entre 1895 e 1950 durante o ciclo da borracha. De 1950 e 1970 houve uma redução das epidemias, de 1970 a 1980 viveu-se o período das micro-epidemias, e a partir de 1980 até a atualidade o Brasil enfrenta a urbanização das leishmanioses ²³.

A LTA ocorre em todas as regiões brasileiras, apresentando diferentes padrões epidemiológicos. A partir do ano 2000 até o ano 2008 todos os estados da Federação relataram casos de LTA, sendo o Estado do Pará o que notificou o maior número de casos em 2008 (3.616), seguido da Bahia com 2.860 casos. Na região Nordeste, no ano de 2008 o Estado do Maranhão apresentou o maior coeficiente de detecção (26,4 casos por 100.000 habitantes), porém o Estado da Bahia apresentou o maior número absoluto de casos ²⁴⁻²⁵.

1.2. Leishmaniose tegumentar no Estado da Bahia

Os relatos sobre a presença da LTA na Bahia remontam ao século XIX quando Juliano Moreira da Escola Tropicalista Baiana publicou em 1895, na Gazeta Medica da Bahia, o trabalho “Existe na Bahia o botão de Biskra?”, sobre seus estudos com o chamado “botão da Bahia”, onde o relaciona com o “botão endêmico dos países quentes”. Porém, aparentemente A. Cerqueira já teria visto doentes com 'botão da Bahia' em 1885 sem estabelecer associação entre o “botão da Bahia” e o “botão endêmico dos países quentes” segundo mencionava Adeodato de Souza na sua tese “Considerações sobre o botão endêmico dos países quentes particularmente na Bahia” publicada também em 1895 apud Azulay e Altamirano-Enciso ²⁶⁻²⁷.

A série histórica do número de casos do Estado da Bahia desde o ano 1980 até o 2008 se apresenta na figura 1, observando-se que a partir do ano 2001 houve uma queda no número de casos que se mantém até o ano 2008 onde se observa novamente um aumento do número de casos (2.860 casos segundo o reporte da Gerência Técnica das Leishmanioses do Ministério da Saúde) ²⁴.



* Base Sinan atualizada em 26/03/09 - Fonte: MS/SVS/ COVEV

Figura 1 - Série de casos de leishmaniose tegumentar do Estado da Bahia. 1980-2008

A Gerência Técnica das Leishmanioses considerando o número de casos de LTA por km² definiu 24 circuitos de produção da doença que tem importância epidemiológica no Brasil³. Na figura 2 são apresentados estes circuitos de produção no Brasil. O circuito do Estado da Bahia é apresentado na região sul do estado na área de influência geográfica do Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves.

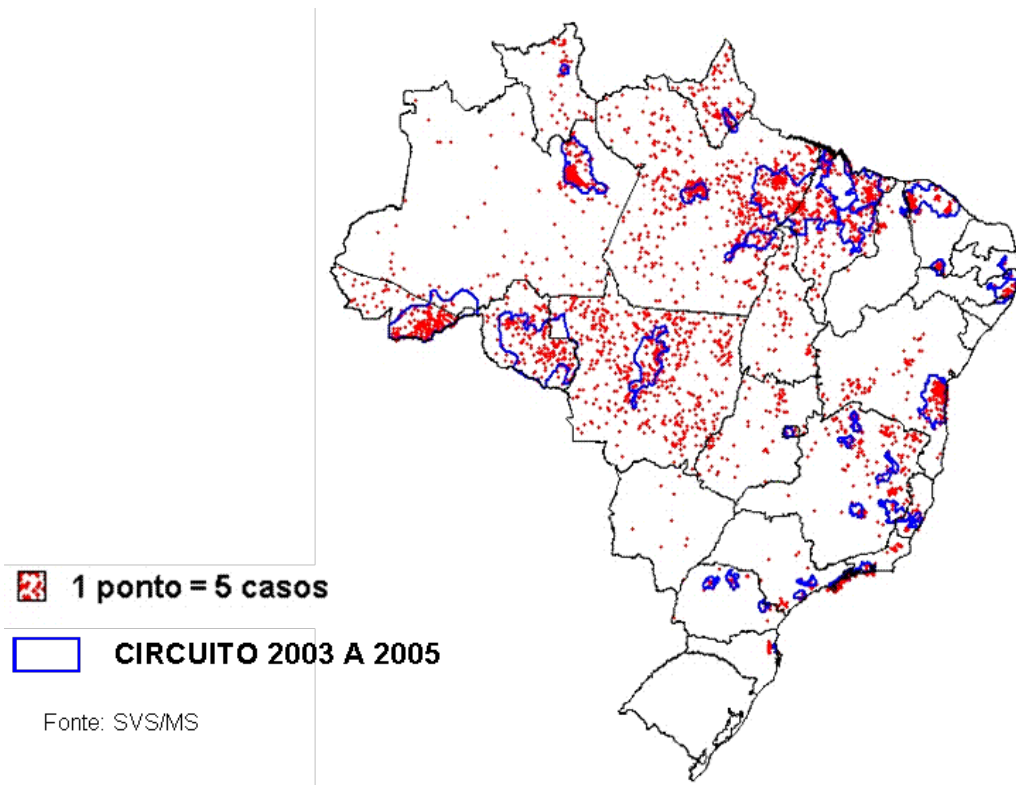
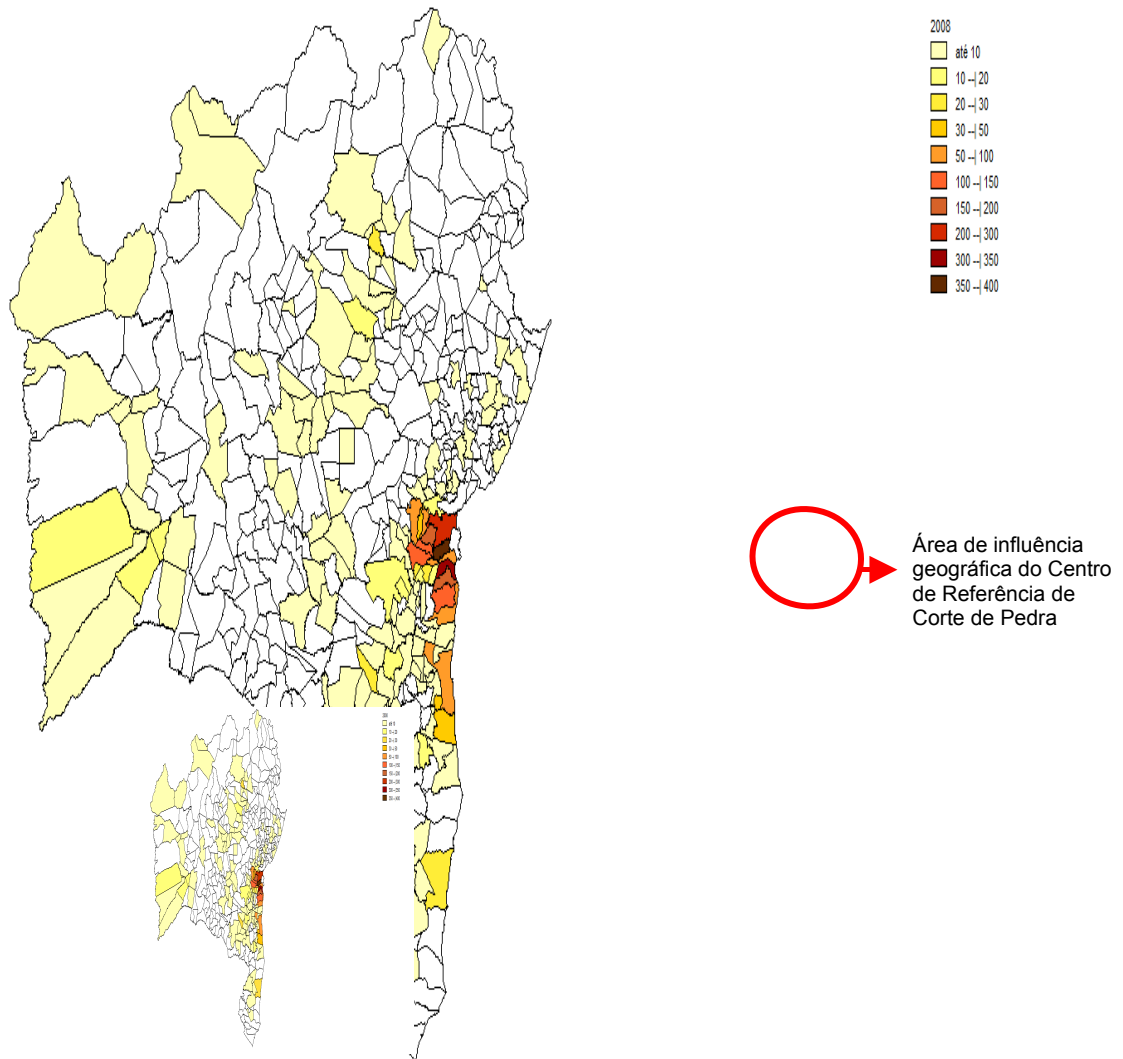


Figura 2 – Circuitos de leishmaniose tegumentar americana por municípios. 2000-2004

No ano de 2008, 143 dos 417 municípios do Estado da Bahia notificaram casos novos de LTA, sendo os municípios de Taperoá, Ituberá, Valença, Presidente Tancredo Neves e Igrapiuna aqueles que relataram maior número de casos. Na figura 3 é apresentado o mapa do Estado com a distribuição de casos por município, observando-se que a maior concentração de casos se encontra na área de influência do Centro de Saúde de Corte de Pedra, o que reflete a importância deste centro na região.



Fonte: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net

Figura 3 – Distribuição dos casos novos de LTA por município de residência notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Bahia 2008.

1.3. Aspectos históricos da pesquisa em leishmaniose nas áreas de Três Braços e Corte de Pedra

Em junho do ano de 1976, pesquisadores da Universidade de Brasília, com a cooperação do Ministério da Saúde, por meio da Superintendência de Campanhas (SUCAM) e do Conselho de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), iniciaram no município de Três Braços um estudo epidemiológico de tipo longitudinal da LTA na região ²⁸. Iniciou-se assim um grande investimento na pesquisa dos aspectos clínicos, epidemiológicos e de tratamento da LTA nessa área.

As grandes descrições sobre a doença foram publicadas nos trabalhos clássicos de Philip Marsden, Cesar Cuba Cuba, Air Colombo Barreto e Alejandro Llanos-Cuentas sobre aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose mucosa e cutânea assim como de aspectos laboratoriais, e medidas de controle ^{4, 29-33}, definindo-se o padrão de transmissão onde crianças, jovens e adultos de ambos os sexos que freqüentavam as plantações eram os grupos de maior risco de infecção ³⁴. Foi identificada a predominância de *L. (V.) braziliensis* tanto em humanos como em cães³⁵, realizados ensaios clínicos com diferentes drogas como o nifurtimox³⁶, a classificação histopatológica de pacientes com lesões cutâneas e mucosas³⁷, a identificação de prováveis fatores de risco para o desenvolvimento de lesões mucosas ³², e a identificação de *Lutzomyia whitmani* como espécie predominante na área de Três Braços ³⁸.

Anos mais tarde (1982) foi aberta a clínica de Corte de Pedra por solicitação dos moradores da região que apresentava grande número de pacientes. Inicialmente os atendimentos foram realizados em um posto de saúde improvisado cedido pela própria comunidade na rua principal do povoado, posteriormente foram inauguradas as atuais instalações do Centro de Referência em 27 de setembro de 1987, como culminação de um trabalho com a participação comunidade organizada na União de Moradores do Povoado de Corte de Pedra – UMPCP, a equipe de pesquisadores do NMT/UnB e do apoio da Prefeitura Municipal de Valença e do Governo Federal ³⁹.

No Centro de Referência de Corte de Pedra, o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, e o Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia atualmente realizam pesquisas básicas (imunologia e genética), clínicas e de controle da leishmaniose. Os trabalhos desenvolvidos nestas áreas tem contribuído para o conhecimento das leishmanioses no Brasil e no mundo.

As teses desenvolvidas nestas duas áreas endêmicas por estudantes da pós-graduação do NMT/UnB são 14; doze de mestrado e duas de doutorado, a primeira tese foi defendida no ano 1983, sete teses versaram sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da LTA, e seis sobre tratamento da doença, foi uma procura

constante da equipe de pesquisadores um tratamento ideal para a leishmaniose, uma publicação em 1994 de Philip Marsden sobre suas experiências pessoais na área endêmica mencionava o seguinte: “Desde o início estivemos interessados em melhores tratamentos para escapar da tirania do Glucantime®. Testamos mais de 20 compostos sem sucesso”⁴⁰.

As pesquisas envolvendo os aspectos imunológicos da LTA foi a linha do grupo de trabalho da UFBA, trabalhos como os de Aldina Barral, Manoel Barral, Hélio Lessa, e Edgar Carvalho contribuíram grandemente ao melhor conhecimento da doença, como a caracterização clínica e imunológica da cura espontânea⁴¹⁻⁴², da leishmaniose disseminada⁴³⁻⁴⁴, a descrição da linfadenopatia como sinal inicial de LTA⁴⁵⁻⁴⁶, assim como da clínica da leishmaniose mucosa^{2, 47}.

1.4. Tratamento da LTA: uma busca constante.

Berman afirma: “o tratamento ideal para a leishmaniose seria um medicamento por via oral, 100% efetivo com dose única, que não produzisse resistência, baixa toxicidade e de baixo custo. Vários dos medicamentos até agora utilizados para a leishmaniose cumprem alguns destes critérios, infelizmente não todos”⁴⁸, faltando mencionar que também possa ser utilizado em populações mais vulneráveis tais como: grávidas, crianças e pacientes idosos.

O tratamento das leishmanioses continua a ser uma preocupação mundial. A pesquisa no sítio de registro de ensaios clínicos do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, *ClinicalTrials.gov*, mostrou 37 ensaios clínicos em LC, dos quais 29 estão relacionados a tratamentos medicamentosos, e dez deles se encontram em período de inclusão de pacientes⁴⁹.

Assim, a droga ideal ainda permanece como um objetivo de longo prazo, sendo relevante o desenvolvimento recente da miltefosina, a primeira droga para uso oral aprovada na Índia para o tratamento da leishmaniose visceral e que tem apresentado também efeito terapêutico na leishmaniose tegumentar⁵⁰⁻⁵³. Outra

droga por via oral que também vem sendo testada é azitromicina porém com resultados ainda controversos ⁵⁴⁻⁵⁶.

Os antimoniais pentavalentes continuam a ser as drogas de primeira escolha para o tratamento dos pacientes com LTA ^{3, 57}. Pela longevidade do seu uso, a maioria dos estudos terapêuticos em LTA se referem à eficácia e à toxicidade dessas drogas, e constituem o comparador ativo nos ensaios que avaliam novos compostos com efeito leishmanicida. Porém, ainda persistem dúvidas em relação ao seu uso, principalmente em relação à dose mais adequada, o tempo de exposição ao tratamento e a adequação da dose em pacientes idosos e crianças.

Ainda hoje, não existe uma orientação baseada em evidências científicas consistentes, sobre a dose e duração adequada para o tratamento na LTA no Brasil. Existem as recomendações gerais do Ministério da Saúde que sugerem 15 mg/kg/dia, com uma variação entre 10 a 20 mg/kg/dia de antimônio pentavalente (Sb^{+5}) durante 20 dias seguidos para o tratamento da LC e 30 dias para a leishmaniose mucosa ³. No entanto, pela variabilidade das espécies de *Leishmania* por área geográfica, das formas de apresentação clínica, conjuntamente com os fatores próprios do hospedeiro, observam-se diferentes respostas terapêuticas, dificultando a abordagem do problema ^{17, 19, 58}.

Os antimoniais pentavalentes têm mais de 80 anos de uso terapêutico, sendo um dos primeiros o Estibosan ou estibamina que apresentava menor toxicidade que o tártaro emético e outros antimoniais trivalentes. Este produto foi introduzido por Lindenberg em 1926. O seguinte produto a ser desenvolvido foi o neostibosan ou etilestibamina, derivado fenilestibínico introduzido em 1932 por Feijoo. A terceira droga foi o antimônio-gliconato de sódio ou estibogluconato de sódio (Pentostan®, Triostan®, Solustibosan®) que foi descoberto por Schmidt em 1936. Finalmente em 1946 foi introduzido o N-metilglucamina ou antimoniato de meglumina (Glucantime®) por Durand e cols. ⁵⁹. O Glucantime® foi comercializado inicialmente pelo laboratório Rhône-Poulenc e atualmente é produzido pelo laboratório Sanofi–Aventis, a partir do

ano de 2007 a produção atual de todo o Glucantime® mundial se realiza em Suzano, São Paulo ⁶⁰.

Na UnB foram realizados alguns estudos para identificar as espécies de antimônio contidas nos antimoniais, sendo demonstrado que o Glucantime® e o Pentostam® continham Sb^{+3} em quantidade que variou de 10,5 a 15,8% o que poderia indicar alguma instabilidade do produto⁶¹. Atualmente pode-se observar que na composição química das ampolas de Glucantime há elementos como: alumínio, arsênio, cádmio, chumbo, cobre, manganês, níquel, zinco além de antimonial tri e pentavalente.

Considerando que no ano 2000 foi constatada a presença de metais pesados em níveis elevados em uma formulação similar de antimoniato de meglumina comercializada no Brasil ⁶², o Ministério da Saúde estabeleceu como parte da rotina de avaliação dos lotes do medicamento a quantificação de metais pesados que atualmente é realizado pelo Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais - LAQIA da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.

O mecanismo de ação dos antimoniais foi pouco estudado durante muitos anos, porém, após a descrição do genoma completo de *L. major*, *L. infantum*, e *L. braziliensis*, pesquisadores italianos lograram demonstrar exatamente o mecanismo de inibição da atividade da redutase de tripanotiona (TR) pelo antimonial na sua forma trivalente (Sb^{+3}). A TR é uma enzima dependente de NADPH e catalisa a redução da tripanotiona disulfeto $[T(S)_2]$ em tripanotiona ditiol $[T(SH)_2]$, desencadeando uma cascata de eventos responsáveis pela neutralização de espécies reativas de oxigênio. Assim, a TR mantém um ambiente redutor no interior do parasito, protegendo-o contra o estresse oxidativo. O Sb^{+3} se une diretamente a resíduos de cisteína: Cys52, Cys57, treonina: Thr 335, e histidina His461, por meio desse mecanismo não permite a transferência do hidreto (compostos inorgânicos hidrogenados, que apresentam o hidrogênio como o elemento mais eletronegativo) da proteína à tripanotiona, por conseguinte a redução da tripanotiona ⁶³. Estes achados também permitiram determinar novas moléculas alvo para o futuro tratamento das leishmanioses.

Ao ser administrado o Sb^{+5} alcança seu pico a nível sangüíneo em uma hora, a via IM é um pouco mais lenta que a via IV, porém a diferença é pequena. A droga é rapidamente excretada na urina, e mais de 80% é excretado até 6 horas após a aplicação. Os níveis no sangue caem a menos de 1% em 16 horas ⁶⁴. Perto de 12% da dose de antimônio é retida, com um meia vida de $32,8 \pm 3,8$ horas ⁶⁵. Com repetidas injeções pode ser observado um pico no nível da línea basal de antimônio retido nos primeiros 5 dias de tratamento. A maioria do antimônio é concentrado no fígado e no baço. Como via de administração alternativa também foi proposta a via retal ⁶⁶.

Apesar da eliminação rápida do organismo, podem ser detectados traços no cabelo dos pacientes até um ano depois do tratamento. Os picos mais elevados no cabelo foram encontrados durante o tratamento quando pode chegar em média até 12,13 μg por grama de cabelo em média, sendo que os pacientes expostos a doses maiores tiveram maior acúmulo do antimônio no cabelo ⁶⁷. Também foi analisada a quantidade de Glucantime[®] na pele em um grupo de biópsias antes e um dia após finalizar o tratamento, encontrando antimônio acumulado entre 8,32 a 70,68 ng por miligrama de tecido, quantidade maior que as concentrações encontradas em pele aparentemente normal. Da mesma forma que no cabelo, as maiores concentrações foram encontradas nos pacientes que receberam maior número de doses e maior quantidade de antimonial por quilograma de peso ⁶⁸.

A administração do Glucantime[®] apresenta efeitos adversos de leves a graves, e frequente toxicidade hepatocelular e pancreatite, a maioria das vezes sem manifestações clínicas⁶⁹⁻⁷². Trombocitopenia e neutropenia são observadas ocasionalmente. A presença de cardiotoxicidade é outro elemento frequente nos pacientes em tratamento com antimoniais, o efeito mais relevante é o aumento na duração do intervalo QT corrigido (QTc) e o achatamento e inversão da onda T ⁷³⁻⁷⁵. A cardiotoxicidade é diretamente proporcional à idade, dosagem diária e tempo de uso, ocorrendo morte súbita com doses de 60 mg/kg/dia ^{73, 76}, no entanto, casos de morte súbita foram relatados com doses menores ⁷⁷. Foi demonstrado em modelos animais que a causa da cardiotoxicidade está diretamente relacionada à presença de Sb^{+3} que causa um incremento do fluxo de cálcio cardíaco; por esta razão a

utilização de drogas antagonistas dos canais de cálcio poderiam contribuir para reverter ou combater este efeito tóxico provavelmente em combinação com a utilização de antioxidantes cardioprotetores como a L-carnitina ⁷⁸. Também se apresentam como efeitos adversos: febre, náuseas, vômitos, cefaléia, artralgia, mialgia, urticária, dor abdominal, anorexia, astenia, entre outros, inclusive casos de varicela zoster associado ao tratamento ^{57, 79-82}.

A resposta terapêutica dos pacientes com LTA aos antimoniais é variável a depender da espécie de *Leishmania* envolvida. Marsden já mencionava em 1979 que era possível que houvesse diferença na resposta ao tratamento entre as leishmânias pertencentes ao “complexo *mexicana* e ao complexo *braziliensis*” ³⁶, posteriormente Romero e cols. demonstraram a melhor resposta de *L. (V.) braziliensis* aos antimoniais quando comparada à *L. (V.) guyanensis* ¹⁷. Outros fatores que influenciam são a própria resposta do hospedeiro e a composição e procedência do medicamento ⁸³. Para observar a variabilidade da resposta em uma mesma área, a tabela 1 apresenta em forma resumida os ensaios clínicos realizados na área endêmica de Corte de Pedra, onde podem ser observados os diferentes coeficientes de incidência de cura, nos estudos que utilizaram antimoniais pentavalentes como droga única ou como droga de referência para avaliar a eficácia de outros medicamentos tais como pentamidina, aminosidina, alopurinol, e imunoterapia.

Tabela 1 – Coeficiente de incidência de cura nos diferentes ensaios clínicos realizados no Centro de Referência em Leishmanioses de Corte de Pedra utilizando antimoniais pentavalentes. Bahia – Brasil, 1994 – 2009.

Doses utilizadas (mg/kg/dia)	Duração (dias)	Avaliação do desfecho (meses)	No. curados / No.examinados	Coeficiente de incidência de cura clínica (%)	IC 95%	Referência
8 mg*	10	6 – 24	17/ 45	37,8	24,6 a 52,5	⁸⁴
16 mg*	10	6 – 24	12/ 47	25,5	14,6 a 39,4	⁸⁴
20 mg*	10	6 – 24	3/ 13	23,1	5,0 a 53,8	⁸⁵
28 mg*	10	6 – 24	11/ 32	34,4	18,6 a 53,2	⁸⁵
20 mg*	20	3	17/ 21	81,0	58,1 a 94,6	⁸⁶
20 mg*	20	6	19/ 20	95,0	75,1 a 99,9	⁸⁶
10 mg*	20	3	17/ 23	73,9	51,6 a 89,8	⁸⁶
10 mg*	20	6	22/ 24	91,7	73,0 a 99,0	⁸⁶
20 mg*	10	3	6 / 17	35,3	14,2 a 61,7	⁸⁶
20 mg*	10	6	8 / 20	40,0	19,1 a 63,9	⁸⁶
10 mg*	10	3	6 / 16	37,5	15,2 a 64,6	⁸⁶
10 mg*	10	6	8 / 16	50,0	24,7 a 75,3	⁸⁶
10 mg*	20	4	13 / 15	86,7	59,5 a 98,3	⁸⁷
10 mg*	20	5	14 / 23	60,9	40,2 a 78,9	⁸⁸
20 mg*	20	3	36/ 58	62,1	48,4 a 74,5	⁸³
20 mg [†]	20	3	38/ 69	55,1	42,6 a 67,1	⁸³
10 mg*	20	3	8 / 16	50,0	26,6 a 73,4	⁸⁹
20 mg [†]	20	3	5 / 10	50,0	21,2 a 78,8	⁹⁰
20 mg [‡]	20	3 – 6	31/ 61	50,8	37,7 a 63,9	¹⁷
20 mg [§]	20	3 – 6	31/ 52	59,6	45,1 a 73,0	¹⁷
20 mg*	20	12	12/ 22	54,5	32,2 a 75,6	⁹¹
20 mg [†]	20	3 – 6	8 / 10	80,0	48,0 a 96,5	⁹²
20 mg*	20	3	74 / 106	69,8	60,6 a 78,0	⁹³ Presença de helmintos
20 mg*	20	3	13 / 14	92,9	69,5 a 99,6	⁹³ Ausência de helmintos
20 mg*	20	3	4 / 16	25,0	8,5 a 49,9	⁹⁴ (lesão precoce)
20 mg*	20	3	89 / 120	74,2	65,8 a 81,4	⁹⁴ (lesão clássica)

* Antimoniato de meglumina

[†] Estibogluconato de sódio

[‡] Análise de tentativa de tratamento

[§] Análise *per* protocolo

1.5. Antecedentes do uso de antimoniais em baixas doses

Vários estudos na literatura relatam o uso de baixa dose de antimoniais pentavalentes. Uma primeira referência desse uso apareceu na publicação de Philip Marsden em 1985 onde se refere que o Ministério de Saúde do Brasil recomendava nessa época uma ampola de Glucantime® por dia, durante 7 a 10 dias, onde o ciclo podia ser repetido caso fosse necessário. Menciona-se no documento que com este esquema muitas úlceras devido a *L. (V.) braziliensis* cicatrizavam, porém permanecia a dúvida se estas doses seriam capazes de evitar o aparecimento de lesões mucosas. No mesmo trabalho foi descrito que em 1984, época em que houve escassez de Glucantime® na área de Corte de Pedra, muitos pacientes receberam uma dose de 7 mg de Sb⁺⁵/kg/d ⁵⁷.

O relato dos resultados dessa coorte de pacientes que receberam dose baixa foi publicado no ano 1988, detalhando que foram utilizados esquemas de uma ampola de Glucantime® por paciente (equivalente aproximadamente a 8 mg/kg/dia em indivíduos de 50 kg) em ciclos de 10 dias, ou duas ampolas (equivalente aproximadamente a 16 mg/kg/dia). A dose de 8 mg/kg/dia foi administrada em 45 pacientes, dos quais, 40 responderam satisfatoriamente com até 3 ciclos de tratamento, os dados da tabela original do artigo é reproduzida na tabela 2. Observa-se que a média do tempo até a cura foi de quatro meses com uma série, e de cinco meses com duas séries, e de quase seis meses para aqueles que utilizaram três ou mais séries ⁸⁴.

Tabela 2 - Pacientes tratados com uma, duas, três ou mais séries de Glucantime por 10 dias utilizando duas dosagens diferentes. Corte de Pedra 1986.

Doses utilizadas (mg/kg/dia)	Nº. de séries de 10 dias	Media de seguimento (meses)	Observação inicial N° ativas/N° curados	Média do tempo até a cura (meses)	Avaliação aos 2 anos N° ativas/N° curados
8	1	13,6	1/17	4	0/15
8	2	12	0/9	5,2	0/3
8	3 ou mais	12	4/14	5,7	1/10
16	1	14	2/12	3,9	0/6
16	2	13,8	3/13	5,7	0/9
16	3 ou mais	15,9	3/14	8,7	1/10
Total			13/79		2/53

Reprodução com permissão do autor ⁸⁴

Nesta mesma área foi desenvolvido um ensaio clínico randomizado onde foram comparadas doses de 20 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia utilizadas em séries de 20 dias e de 10 dias; o número de pacientes incluídos e curados pode ser observado na tabela 3. Concluiu-se que o fator mais importante para a cura foi o tempo de administração independente da dose aplicada, assim foi recomendada a utilização de 20 dias de tratamento com qualquer uma das doses testadas ⁸⁶.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes tratados com quatro esquemas de antimonial, segundo a época de controle clínico e a proporção de doentes curados ao longo do acompanhamento. Bahia, 1987 - 1989.

Doses utilizadas (mg/kg/dia)	Duração da exposição (dias)	Épocas de controle clínico				
		Final do tratamento n*/N† (%)	Na 6a semana n*/N† (%)	Aos 3 meses n*/N† (%)	Aos 6 meses n*/N† (%)	Ao ano n*/N† (%)
20	20	0/21 (0)	9/21 (43)	17/21 (81)	19/20 (95)	19/20 (95)
10	20	0/24 (0)	7/24 (29)	17/23 (74)	22/24 (91)	23/24 (96)
20	10	0/24 (0)	4/10 (40)	6/17 (35)	8/20 (40)	-
10	10	0/17 (0)	4/12 (30)	6/16 (37)	8/16 (50)	-

Fonte: Tabela construída com base nos dados da tese de Merchan-Hamann ⁸⁶.

* Número de pacientes que apresentaram cura.

† Número total de pacientes expostos ao tratamento.

Também foi utilizada a dose de 10 mg/kg/dia por 10 dias em três séries comparado a 20 mg/kg/dia durante 30 dias de antimoniato de meglumina para pacientes com leishmaniose mucosa, sem diferença significativa entre ambas as doses, quando avaliadas as recidivas de 31% e 27,3% para os usuários da dose de 10 mg

comparado com os usuários de 20 mg, porém os autores ressaltaram que seria necessário considerar a pouca aderência dos pacientes usuários de dose alta cujo impacto não foi passível de avaliação por se tratar de um estudo retrospectivo ¹.

Outra experiência bem sucedida, utilizando dose baixa de antimoniais foi relatada no Rio de Janeiro, no Hospital Evandro Chagas, onde os pacientes apresentam doença que tem como agente etiológico predominante a *L. (V.) braziliensis*. Por vários anos foi utilizada uma ampola de Glucantime[®] por paciente, independentemente do peso do indivíduo, para o tratamento da LC e da leishmaniose mucosa com resultados satisfatórios, estes pacientes foram seguidos por vários anos, e não foram observadas recidivas ou desenvolvimento de lesões mucosas ^{82, 95-99}. Um resumo dos trabalhos realizados nessa área está apresentado na tabela 4.

Tabela 4 - Coeficiente de incidência de cura nos diferentes ensaios clínicos realizados no Rio de Janeiro utilizando baixa dose de antimoniais pentavalentes. 1996 – 2006.

Dose utilizada	No de pacientes incluídos	Temporalidade para avaliação do desfecho de cura clínica inicial	No de pacientes avaliados	Coeficiente de incidência de cura	Media do tempo até a cura (intervalo)	Período de seguimento/ No de pacientes curados	Referência
3,9 – 20,2 mg/kg/d (01 ampola/dia até a cura)	25	Não definido	25	100%	50 dias (20 a 116 dias)	5 anos 15 continuavam curados	100
5,6 mg/kg/d x 30 d IM	34	30 dias	34	76,4%	30 dias	Um ano 28 continuavam curados	101
20 mg/kg/d	10	30 dias	10	80,0%	30 dias	-	101
3,8–22,3 mg/kg/d x 30 d (01 ampola/d)	17	2 meses	17	100%	43 dias	5 anos 15 continuavam curados	95
05 mg/kg/d x 30 d IM	159	8 semanas	143	84%	~30 dias	98 (01 ano) 23 (01-04 anos) 75 (05-10 anos) 09 (7 anos) 06 (6 anos) 01 (5 anos)	97
05 mg/kg/d x 30 d IV	12	12 semanas	12	83,3%	30 dias	04 (4 anos) 02 (3 anos) 01 (2 anos) 01 – 07 a	82
20 mg/kg/d x 30 d IV	11	12 semanas	11	81,8%	30 dias	01 - 07 a	82
05 mg/kg/d x 30 d IM	21 *	30 dias	21	100,0%	-	11 (1-3 anos) 10 (3-5 anos) 07 (5-7 anos)	96
05 mg/kg/d x 45 d IM	10 *	45 dias	10	70,0%	-	Não recidivas	96
3,9 – 28,7 mg/Kg/d (66 [†])	159	-	-	100%	50 d (mediana)	51 (05-14 a)	98
01 ampola/ 2d 1.822,5 – 2.150 mg [‡] §	40	3 a 10 semanas	36	86,1%	-	Media de 9 meses	102

* Pacientes com leishmaniose mucosa leve (só mucosa nasal afetada) a moderada (duas ou mais mucosas afetadas).

† Em 66 pacientes foi calculada a dose de antimônio recebida, 35 receberam ≥ 10 mg e 31 ≤ 10 mg/kg/d,.

‡ Dose total de antimônio recebida com um tempo de tratamento entre 3 a 10 semanas.

§ Dose de antimônio calculada por dia: 5,2 mg/kg/d a 14,5 mg/kg/d

1.6. Qual é o tipo do ensaio mais adequado para avaliar o tratamento da leishmaniose cutânea?

Definir qual é o tipo de ensaio clínico que deve ser realizado numa área endêmica em condições de atendimento distantes dos grandes centros hospitalares envolve a observação cuidadosa da realidade local e o mérito de se avaliar a eficácia ou a efetividade do tratamento. Outra consideração importante é, se será realizado um ensaio explanatório para provar o princípio da eficácia da droga em populações selecionadas ou um ensaio pragmático que envolva uma amostra o mais representativa possível da população alvo da intervenção. Também é necessário definir se o ensaio clínico será para provar a equivalência ou a não-inferioridade da droga ou o novo esquema terapêutico.

Os ensaios clínicos de eficácia estudam se um tratamento pode funcionar sob “circunstâncias ideais”. Estes ensaios tendem a serem ensaios explanatórios, porque são desenhados para produzir avaliações “limpas” dos efeitos de uma intervenção, são restritos normalmente a pacientes que cumprem todos os critérios de inclusão e de adesão ao tratamento e ao seguimento do estudo. Jadad menciona que se pode obter uma alta aderência quando a administração da intervenção é completamente realizada pelos pesquisadores ou por profissionais de saúde ¹⁰³ o que não é o caso das áreas endêmicas. Na análise deste tipo de estudo há pouca diferença se a abordagem é por intenção de tratar ou se é por protocolo porque os dados para as duas abordagens são semelhantes ¹⁰⁴.

Os ensaios de efetividade estão voltados a analisar se uma intervenção funciona nas pessoas para quem o tratamento será oferecido, tendem a ser pragmáticos, porque tratam de avaliar a intervenção em circunstâncias mais próximas da realidade rotineira. Tipicamente, os ensaios de efetividade avaliam intervenções de comprovada eficácia quando eles são oferecidos a um grupo heterogêneo de pessoas em circunstâncias clínicas ordinárias. Os ensaios clínicos de efetividade são geralmente analisados pela intenção de tratar, porque consideram todos os pacientes incluídos independentemente da sua aderência ao tratamento ¹⁰⁴.

Os chamados ensaios explanatórios avaliam a eficácia da intervenção. Têm como objetivo conhecer os efeitos de dois tratamentos alternativos, quando administrados sob condições ideais, na intenção de estabelecer uma base científica rigorosa para cada intervenção terapêutica. Nos ensaios explanatórios, os participantes tendem a formar um grupo mais homogêneo, seguindo esquemas terapêuticos rígidos com tendência ao mascaramento por meio de uso de placebos ou controles ativos. Quanto aos desfechos, estes são precisos e bem padronizados, a abordagem explanatória enfatiza medidas de significado mais biológico, como redução do tamanho tumoral ou alterações bioquímicas ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Os ensaios pragmáticos, à diferença dos ensaios explanatórios, enfatizam as medidas práticas como capacidade funcional, redução de sintomas, tempo de sobrevida. Estes ensaios tendem a utilizar como controles pacientes que recebem drogas ativas e não placebo ¹⁰⁶. A vantagem dos ensaios pragmáticos é sua grande validade externa, e sua maior utilidade encontra-se no campo da saúde pública e da clínica rotineira ¹⁰⁵. A prática atual de divulgação dos ensaios clínicos contempla as características dos ensaios pragmáticos, incluindo uma ampliação da declaração CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials* – Normas consolidadas para a publicação de ensaios clínicos) para melhorar os relatos desse tipo de estudos ¹⁰⁷.

Jadad menciona que a abordagem explanatória e pragmática corresponde a dois extremos de um espectro de possibilidades passíveis de coexistência em qualquer ensaio clínico. A maioria de ensaios clínicos é uma combinação de elementos de cada uma destas abordagens; em consequência elas não são antagônicas e sim complementares, o fundamental é se obter a resposta mais precisa para a pergunta de pesquisa que foi formulada ¹⁰³.

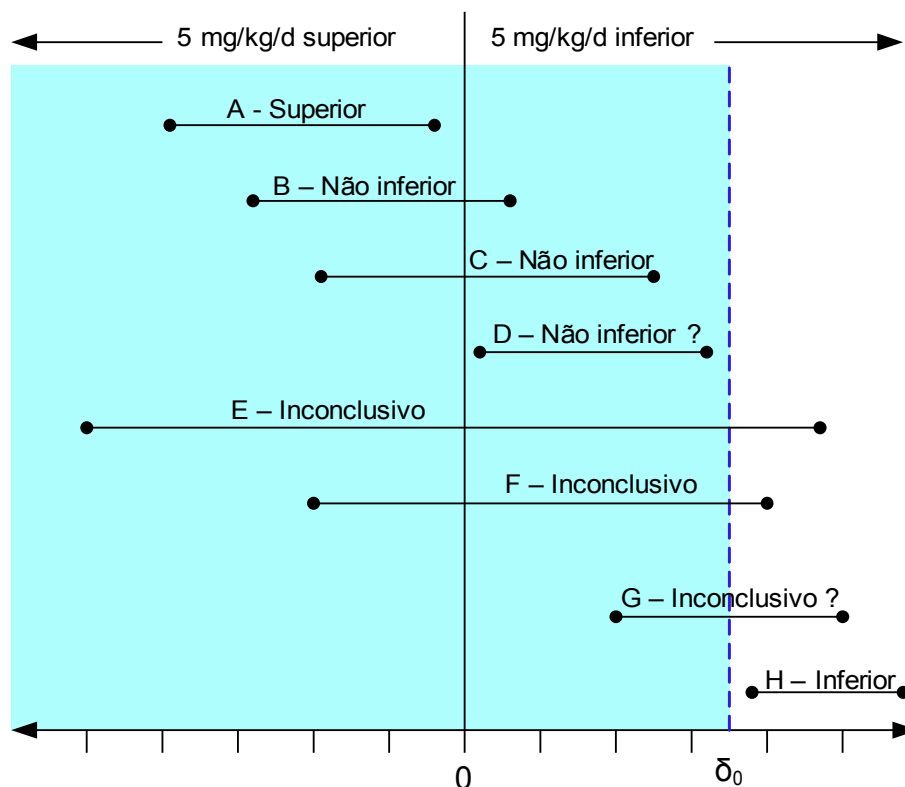
Em algumas situações os ensaios não são realizados para detectar diferenças na eficácia ou na efetividade entre dois ou mais intervenções, mas para demonstrar que as intervenções são igualmente efetivas ou eficazes. Estes ensaios são chamados de ensaios de equivalência e procuram demonstrar que uma nova intervenção (ou uma intervenção mais conservadora) é pelo menos tão boa quanto o tratamento convencional; estas novas intervenções a serem testadas devem ser menos

custosas, ter menos efeitos secundários, ou ter menos impacto negativo na qualidade de vida.

Quando uma intervenção é considerada o padrão para o cuidado da situação específica em estudo, este tipo de ensaio é chamado de ensaio clínico com controle positivo. O problema no planejamento de estudos com controles positivos é que não há métodos estatísticos para demonstrar a completa equivalência. Assim não é possível demonstrar que a diferença (δ) seja igual a zero, já que seria necessária uma amostra de tamanho infinito. Logo, a demonstração da equivalência lança mão da estratégia de especificar um valor para δ que os pesquisadores consideram válido como a maior diferença que pode ser julgada clinicamente aceitável e que geralmente é menor que as diferenças observadas nos ensaios que provaram a superioridade do controle ativo. Nos ensaios clínicos de equivalência a hipótese nula afirma que as diferenças são maiores que δ , enquanto a hipótese alternativa especifica que as diferenças são menores que δ ¹⁰⁸. Para que duas intervenções sejam equivalentes os valores do intervalo de confiança estimado para a diferença real observada no ensaio devem estar incluídos completamente nos valores o intervalo de confiança 100 (1 - α)% estabelecidos para o δ fixado a priori com uma probabilidade de 1- β ¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. Fletcher menciona que um ensaio clínico estabelece a “equivalência” quando o intervalo de confiança para a diferença entre os efeitos do tratamento exclui um efeito clinicamente importante ¹⁰⁴. Para a condução destes ensaios precisam-se tomar muitos cuidados para ter resultados confiáveis, como evitar mudanças nos critérios de inclusão, evitar a não aderência ao tratamento, evitar as exclusões, as perdas no seguimento, a perda de dados e outros desvios do protocolo ¹¹⁰.

Os ensaios clínicos de não-inferioridade de acordo com a guia da Conferencia Internacional de Harmonização (ICH) têm o objetivo primário de demonstrar que a resposta do medicamento que se está a pesquisar não é clinicamente inferior ao controle ativo ou placebo. A hipótese de não inferioridade é aceita se o valor superior do intervalo de confiança calculado é menor que o valor proposto a priori (δ_0) ^{109, 111}. Porém é possível a presença de vários cenários para a interpretação

destes resultados como se apresenta na figura 4 adaptada de Piaggio e cols., que demonstra estes cenários para um IC95% bicaudal ¹¹².



As barras de erro indicam o IC95% bicaudal da diferença calculada entre as duas doses a serem testadas. Cada letra acima das barras indica os diferentes cenários que podem se encontrar. A, se o IC está inteiramente à esquerda do zero, o novo tratamento é superior. B e C, se o IC está situada à esquerda do δ_0 e inclui o zero, a dose de 5 mg/kg é não-inferior, porém, não demonstrou ser superior. D, se o IC está inteiramente à esquerda do δ_0 e totalmente à direita do zero, o novo tratamento é não-inferior no sentido já definido, mas também é inferior no sentido de que uma diferença de tratamento nulo é excluída (raro). E e F, se o IC inclui δ_0 e zero, a diferença é não significativa mas o resultado no que diz respeito a não-inferioridade é inconclusivo. G, se o IC inclui δ_0 e é totalmente à direita do zero, a diferença é estatisticamente significativa, porém o resultado é inconclusivo sobre possível inferioridade de magnitude δ_0 ou pior. H, se o IC está totalmente acima δ_0 , a dose baixa é inferior. Adaptada de Piaggio e cols. ¹¹²

Figura 4 - Possíveis cenários para a interpretação dos resultados dos ensaios de não-inferioridade.

Há diferentes formas de classificar os ensaios clínicos com drogas, a mais frequentemente utilizada e a classificação em fases como descrito a seguir:

Fase I: é o primeiro estudo em seres humanos, são ensaios de farmacologia clínica e toxicidade, primariamente relacionados à segurança e não à eficácia, em geral é realizada em voluntários saudáveis, tentando encontrar o intervalo terapêutico para as

drogas testadas. Esta fase também envolve estudos do metabolismo e de biodisponibilidade da droga. Estes estudos podem requerer entre 20 a 80 indivíduos e pacientes. São estudos não cegos e não controlados, costumam ser apenas séries de casos, nas quais os participantes são cuidadosamente monitorados pelos investigadores ^{106, 113-114}.

Fase II (estudo terapêutico piloto): são ensaios que procuram evidências preliminares de eficácia e segurança da droga em curto prazo. Raramente a fase II vai além de 100 a 200 pacientes por droga. Escosteguy menciona que com frequência os ensaios de fase II são estudos não-randomizados ¹⁰⁶, porém Grady e cols. mencionam que podem ser ensaios randomizados, controlados e cegos ¹¹⁴⁻¹¹⁵.

Fase III: Nesta fase o ensaio inclui um amplo grupo de pessoas que apresentam a doença para a qual a droga é testada, varia entre centenas e vários milhares de voluntários; segundo a ANVISA (Agencia Nacional de Vigilância Sanitária) deve-se incluir como mínimo aproximadamente 800 pacientes ¹¹⁵. Após a droga ter sido demonstrada como eficaz na fase anterior, é comparada com o tratamento padrão, com nenhum tratamento ou com um placebo. A maioria destes ensaios são randomizados, controlados e cegos. Os resultados destes ensaios estabelecem o perfil terapêutico: indicações, dose e via de administração, contra-indicações, efeitos colaterais e medidas de precaução, assim como demonstração de vantagem terapêutica comparado com outros medicamentos, a farmacoeconomia e qualidade de vida. Estes dados são utilizados para proporcionar a informação necessária para que a ANVISA no Brasil, ou a FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos, estude a possibilidade de autorizar seu uso ^{106, 113-114}.

Fase IV: é a fase de vigilância pós-comercialização, esta fase é conduzida após a droga ter sido aprovada para a distribuição ou comercialização para determinar a inocuidade (detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperados) e a efetividade em longo prazo. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento ¹¹⁵. Estes estudos às vezes são chamados de estudos de farmacovigilância, e frequentemente são importantes para otimizar o uso da droga. Nesta fase dos ensaios clínicos se incorpora o máximo

número possível de pacientes. Estes estudos muitas vezes são conduzidos pela indústria farmacêutica com o objetivo de avaliar efeitos colaterais graves ou raros em uma população maior e de identificar usos adicionais do medicamento que poderiam ser submetidos à aprovação pelo FDA¹¹⁴, além das pesquisas realizadas pelos próprios serviços de saúde e/ou em parceria com a academia. Para alguns autores os estudos de fase IV não incluem ensaios clínicos randomizados ¹⁰⁶.

Nas considerações gerais para realização de ensaios clínicos da Conferência Internacional de Harmonização de 1997 se apresenta outra classificação de acordo ao momento em que se desenvolve o estudo ou pelos seus objetivos conforme mencionado a seguir: 1) estudos de farmacologia humana que têm como objetivos avaliar a tolerância, a farmacocinética e farmacodinâmica, explorar o metabolismo do medicamento e suas interações medicamentosas, assim como estimar sua atividade; 2) estudo terapêutico exploratório que tem como objetivo avaliar seu uso terapêutico, estimar a dosagem para estudos posteriores, fornecer as bases para a concepção de estudos de confirmação, desfechos e metodologias; 3) estudo terapêutico de confirmação, para demonstrar ou confirmar a eficácia, estabelecer o perfil de segurança, prover uma base adequada para avaliar a relação risco/benefício para apoiar a aprovação e estabelecer relação dose-resposta; e 4) estudos de uso terapêutico para refinar a compreensão da relação risco/benefício em populações gerais ou especiais e/ou ambientes, identificar reações adversas menos comuns e aprimorar a recomendação da dosagem ¹¹⁶.

Como nem sempre é possível classificar um ensaio dentro de uma fase, Piantadosi menciona a classificação em fases I, II, III e IV como inadequada para a aplicação universal de todos os ensaios clínicos; porém, este autor refere que estudos desenhados para demonstrar a equivalência de um novo tratamento com uma terapia padrão corresponderiam à fase III desta classificação ¹¹⁷. Por outro lado, no sítio da ANVISA sobre as “Considerações e definições para pesquisa clínica” se menciona o seguinte: “caso um medicamento tenha sido comercializado, mas necessite demonstrar sua segurança e eficácia, ou explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) esses ensaios devem ser estudos controlados de fase III” ¹¹⁵.

2. JUSTIFICATIVA

Embora existam evidências na literatura de que o antimonial pentavalente em doses baixas apresente eficácia no tratamento da leishmaniose cutânea por *L. (V.) braziliensis*, não há relatos de ensaios clínicos controlados que comprovem tal fato.

Os trabalhos anteriores utilizando doses baixas de antimonial têm mostrado eficácia e segurança no tratamento da leishmaniose cutânea e da forma mucosa classificada como moderada em indivíduos com contra-indicação para o uso de dose plena^{82, 95-98}. Entretanto, esses estudos foram desenvolvidos em outra região, onde foi demonstrado que as formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* são altamente sensíveis aos antimoniais comparados com outras espécies de *Leishmania*¹⁹. Assim, não existem estudos controlados sobre a sensibilidade da *L. (V.) braziliensis* aos antimoniais utilizados em dose baixa no sul da Bahia, o que reafirma a importância da realização deste estudo nesta área endêmica.

Com relação à dose para o controle ativo, optou-se pela utilização da dose padrão de 15mg Sb⁺⁵/kg/dia por se tratar da dose recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil³.

A utilização de uma dose baixa de antimonial com uma eficácia semelhante à dose de rotina recomendada pelo Ministério da Saúde seria uma ferramenta importante para Gerência Técnica das Leishmanioses que poderia colocar entre suas recomendações sua utilização em áreas de transmissão predominante de *L. (V.) braziliensis*.

O emprego de uma dose baixa em grupos vulneráveis como o caso de pessoas idosas e com doenças concomitantes que contra-indicam a utilização de uma dose plena como a recomendada pelo Ministério e pela Organização Mundial da Saúde per se justifica a realização deste estudo, embora não tenham sido contemplados estes grupos de pacientes para serem incluídos no estudo, considerando que após ser demonstrada sua eficácia em grupos sem risco, é factível o desenvolvimento de ensaios clínicos em grupos mais vulneráveis.

Uma dose baixa permitiria ademais poupar tanto custos diretos quanto indiretos, assim como um benefício para o paciente que deve relatar menos efeitos secundários, evitando a utilização de outros medicamentos para paliar esses efeitos.

Por ser o antimonial um medicamento de uso exclusivamente parenteral, a utilização da dose baixa beneficiaria aos pacientes de áreas onde os profissionais da saúde preferem utilizar o antimonial por via intramuscular, desta forma facilitaria a aplicação pela menor quantidade de volume que se administraria a cada paciente, evitando desta forma efeitos adversos locais.

Foi assumida a premissa de que o efeito do tratamento seria considerado não-inferior se a diferença da eficácia entre os grupos fosse menor ou igual que 15%. Embora uma diferença de 15% entre a eficácia de ambos os braços de tratamento possa ser clinicamente importante, deve-se considerar que uma redução tanto dos efeitos secundários que são diretamente relacionadas à dose administrada, quanto à redução de custos e facilidade de administração justificaria considerar a dose baixa como de eficácia semelhante à dose recomendada pelo Ministério da Saúde.

Por se tratar de um ensaio clínico realizado em área endêmica onde não é possível seguir critérios rígidos para ser enquadrado em uma classificação única, o presente estudo utilizou duas abordagens, quais sejam: a análise da eficácia entre aqueles que seguiram os critérios estritos de inclusão com confirmação parasitológica e total aderência ao protocolo, e a análise da efetividade incluindo todos os pacientes tendo como critério de inclusão os critérios rotineiros para o diagnóstico de leishmaniose cutânea: úlcera compatível com leishmaniose mais a intradermoreação de Montenegro positiva.

Pelo exposto acima, considerou-se necessário o desenvolvimento de um ensaio clínico randomizado com metodologia adequada cujos resultados permitissem fazer uma recomendação ao Ministério da Saúde do Brasil sobre o uso de baixas doses de antimoniato de meglumina na leishmaniose cutânea causada por *L. (V.) braziliensis*.

Este ensaio pode ser enquadrado como um ensaio clínico de não inferioridade de fase III pelo seu desenho metodológico e de fase IV por ter sido desenvolvido após a comercialização da droga estudada.

3. HIPÓTESE

H0: A diferença na proporção de cura clínica induzida pelo uso de 5 mg/kg/dia de Sb^{+5} e 15 mg/kg/dia de Sb^{+5} administrados por 20 dias é maior que 15% ($H0 = \delta_0 > 15\%$).

H1: A diferença na proporção de cura clínica induzida pelo uso de 5 mg/kg/dia de Sb^{+5} e 15 mg/kg/dia de Sb^{+5} administrados por 20 dias não excede 15% ($H1 = \delta_0 \leq 15\%$).

4. OBJETIVOS

Geral

Estimar a eficácia, efetividade e a segurança de 5mg/kg/dia IV por 20 dias de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *L. (V.) braziliensis*, comparada com a dose de antimonial pentavalente de 15mg/kg/dia IV por 20 dias, ambas as doses administradas por via intravenosa.

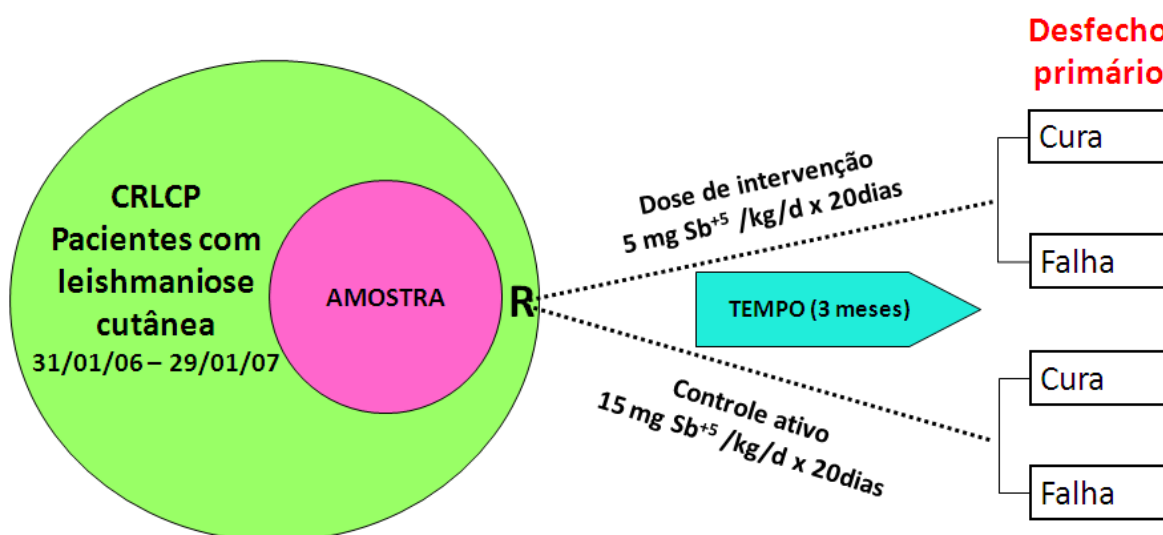
Específicos

1. Comparar os coeficientes de incidência de cura clínica entre os grupos de estudo após três meses de acompanhamento.
2. Comparar os coeficientes de incidência de melhora clínica entre os grupos de estudo após três meses de acompanhamento.
3. Comparar a incidência de efeitos adversos entre os grupos de estudo.
4. Comparar o comportamento clínico dos pacientes que apresentaram falha no primeiro mês após tratamento entre os grupos de estudo.
5. Comparar nos pacientes curados no período de três meses após o tratamento, a incidência de recidiva até 12 meses após, sem prejuízo do re-tratamento oportuno por ocasião da falha.
6. Comparar as taxas de adesão ao tratamento entre os grupos de estudo.
7. Comparar a resposta ao re-tratamento entre os dois grupos de estudo até um ano de seguimento.
8. Comparar a densidade de incidência de leishmaniose mucosa durante o tempo de acompanhamento entre os grupos de estudo.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. Tipo e delineamento do estudo

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, aberto de fase III para demonstração de “não inferioridade”.



R = randomização
Adaptado de Fletcher e cols. ¹¹⁸

Figura 5 - Delineamento do ensaio clínico randomizado comparando duas doses de antimônio pentavalente. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Na figura 5 é apresentado o delineamento geral do estudo. A população-fonte foi o universo de pacientes atendidos no CRLCP até a finalização do período de inclusão. O procedimento de amostragem dos pacientes foi sequencial a depender da procura de atendimento no estabelecimento. Os pacientes foram randomizados em dois grupos que receberam tratamento com a dose de intervenção (5 mg/kg/dia) ou a dose do controle ativo (15 mg/kg/dia). O acompanhamento dos pacientes foi realizado desde o dia da inclusão até dois anos depois do final do tratamento, segundo aprazamento apresentado na figura 6. A fase de inclusão de pacientes foi realizada entre o dia 31 de janeiro de 2006 a 29 de janeiro de 2007; e a fase de seguimento foi completada no dia 11 de fevereiro de 2009.

Na avaliação do terceiro mês de acompanhamento após o final do tratamento foi observada a presença de cura ou falha como desfecho primário. Como desfechos secundários foram avaliados a presença de melhora clínica durante a visita do terceiro mês de acompanhamento, a presença de falha no primeiro mês de seguimento após final do tratamento, apresentação de recidiva até doze meses depois de finalizado o tratamento, avaliação da resposta ao re-tratamento até um ano depois de finalizada a segunda série de tratamento, a presença de leishmaniose mucosa no período de dois anos de seguimento e a presença de efeitos adversos durante o tratamento.

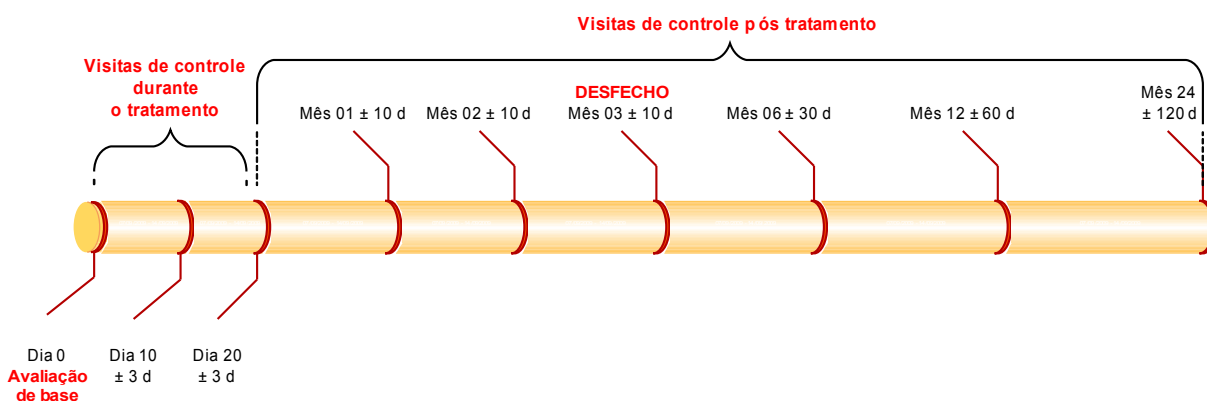


Figura 6 - Esquema de seguimento dos pacientes incluídos no ensaio clínico. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

5.2. Área de estudo

O estudo foi realizado no Centro de Referência em Leishmaniose Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa – CRLCP (CNES 3268403). O Centro está localizado no povoado de Corte de Pedra, Município Presidente Tancredo Neves, no eixo da rodovia BR 101, a 270 km da cidade de Salvador no estado da Bahia (Fotos 1 e 2). A unidade encontra-se sob responsabilidade dos pesquisadores do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília e do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia. O estabelecimento é responsável pelo atendimento de casos de LTA da região tendo como área de abrangência vários municípios vizinhos. Entre os municípios de procedência de fácil e mediana acessibilidade para o CRLCP dos pacientes com

LTA encontram-se Gandu, Itamari, Mutuípe, Nilo Peçanha, Piraí do Norte, Taperoá, Teolândia, Valença e Wenceslau Guimarães.

A população de pacientes com leishmaniose cutânea que procura atendimento no CRLCP representa quase o 100% do total de pacientes procedentes dos municípios do eixo da BR 101 (Teolândia, Wenceslau Guimarães e Gandu). A diferença dos pacientes procedentes dos municípios do litoral (Valença, Taperoá, Nilo Peçanha, Ituberá e Igrapiuna) onde mais de 50% dos pacientes são atendidos nos próprios municípios, porem a população de pacientes que procura atendimento destes municípios representa a aquelas regiões de maior acesso geográfico ao CRLCP, não apresentando outras características que as diferença dos pacientes atendidos nos próprios municípios.



Foto 1 – Frente do Centro de Referência em Leishmaniose de Corte de Pedra



Foto 2 – Povoado de Corte de Pedra

O município de Presidente Tancredo Neves está situado na mesorregião do sul do Estado (Figura 7), e na microrregião de Valença, com área de 414.912 km², entre as coordenadas 13 26' 56" S, 39 25'12" O ¹¹⁹. Apresenta densidade populacional de 48,3 [hab./km²](#), um grau de urbanização de 32,1%¹²⁰, uma população estimada pelo IBGE para o ano 2008 de 23.817 [habitantes](#)¹²¹ e índice de desenvolvimento humano segundo o PNUD para o ano de 2000 de 0.605 ¹²². Este município foi emancipado em 24 de fevereiro de 1989 ¹²³. As principais cidades próximas a Tancredo Neves são Santo Antônio de Jesus e Itabuna.

A rede assistencial do município conta com um hospital maternidade de 20 leitos e 6 unidades de saúde da família (PSF) ^{120, 124}, quatro localizadas em áreas urbanas (duas na capital do município, uma no povoado de Corte de Pedra, e outra no povoado de Moenda) e duas em área rural. Cinquenta agentes comunitários de saúde e 10 agentes de endemias rurais cobrem toda a extensão territorial do município, número insuficiente de recursos humanos para prestar atendimento à

vasta extensão rural do município. Situação semelhante se apresenta nos outros municípios de procedência dos pacientes com LC.

A região apresenta altitude entre 600 e 800 metros acima do nível do mar, a cobertura vegetal é composta principalmente por floresta secundária em diferentes fases de evolução, produto de atividades de desmatamento nos últimos 50 anos, que vem se intensificando ultimamente com o ingresso do cultivo da banana em forma maciça (foto 3). Os cultivos principais da região são cacau (foto 4), banana, cravo da Índia, guaraná, e mandioca. O clima é tropical úmido com umidade media relativa aproximada de 78% e temperatura que oscila entre os 16 a 37° C.



Figura 7 - Localização da área de estudo. Município Presidente Tancredo Neves. Bahia – Brasil ¹²⁵.



Foto 3 – Cultivo de banana.



Foto 4 – Cultivo de cacau.

5.3. População de estudo e procedimento de amostragem

Foram incluídos pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de leishmaniose cutânea localizada que procuraram voluntariamente atendimento no CRLCP entre o 31/01/2006 ao 29/01/2007. Os pacientes que cumpriram todos os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo foram incluídos de forma sequencial até completar o tamanho a amostra depois de um ano de iniciado o estudo.

5.4. Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizada a fórmula para “ensaios clínicos de não inferioridade”. Neste caso nosso objetivo foi demonstrar que a dose de 5 mg/kg/dia por 20 dias (dose de intervenção) não é clinicamente inferior à dose de 15 mg/kg/dia (controle ativo) por 20 dias. A fórmula utilizada para realizar este cálculo foi a seguinte ¹²⁶:

$$n = \frac{2p \times (100 - p)}{d^2} \times f(\alpha, \beta)$$

Onde:

n = número de pacientes em cada grupo

p = percentagem de cura esperada com o tratamento

f = função de α , β estabelecidos em 0,05 e 0,2 = 7,9

d = diferença máxima esperada entre os grupos (diferença entre a percentagem de cura de um grupo e a percentagem de cura do outro grupo). Neste caso esperávamos que a eficácia com um primeiro ciclo de Glucantime® à dose de 15 mg/kg seria de 70%, e a eficácia da dose de 5 mg/kg não seria menor que 55%.

Assim, temos:

$p = 70\%$, $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$, $d = 15\%$, perda = 10%

$n = 162$ em cada braço do estudo

Adicionando o efeito da randomização em blocos o tamanho da amostra aumentou para 170 participantes em cada grupo (340 no total).

5.5. Definição de caso de leishmaniose cutânea

Estudo de eficácia

Foram definidos como casos de LC aqueles pacientes que apresentaram as seguintes características clínicas:

- Lesões cutâneas ulceradas compatíveis com leishmaniose em atividade, e
- Qualquer número de lesões localizadas em um único segmento corporal ou até 09 lesões localizadas em diferentes segmentos ⁴³, e
- Lesões com duração mínima de duas semanas e máximo de 20 semanas¹²⁷.

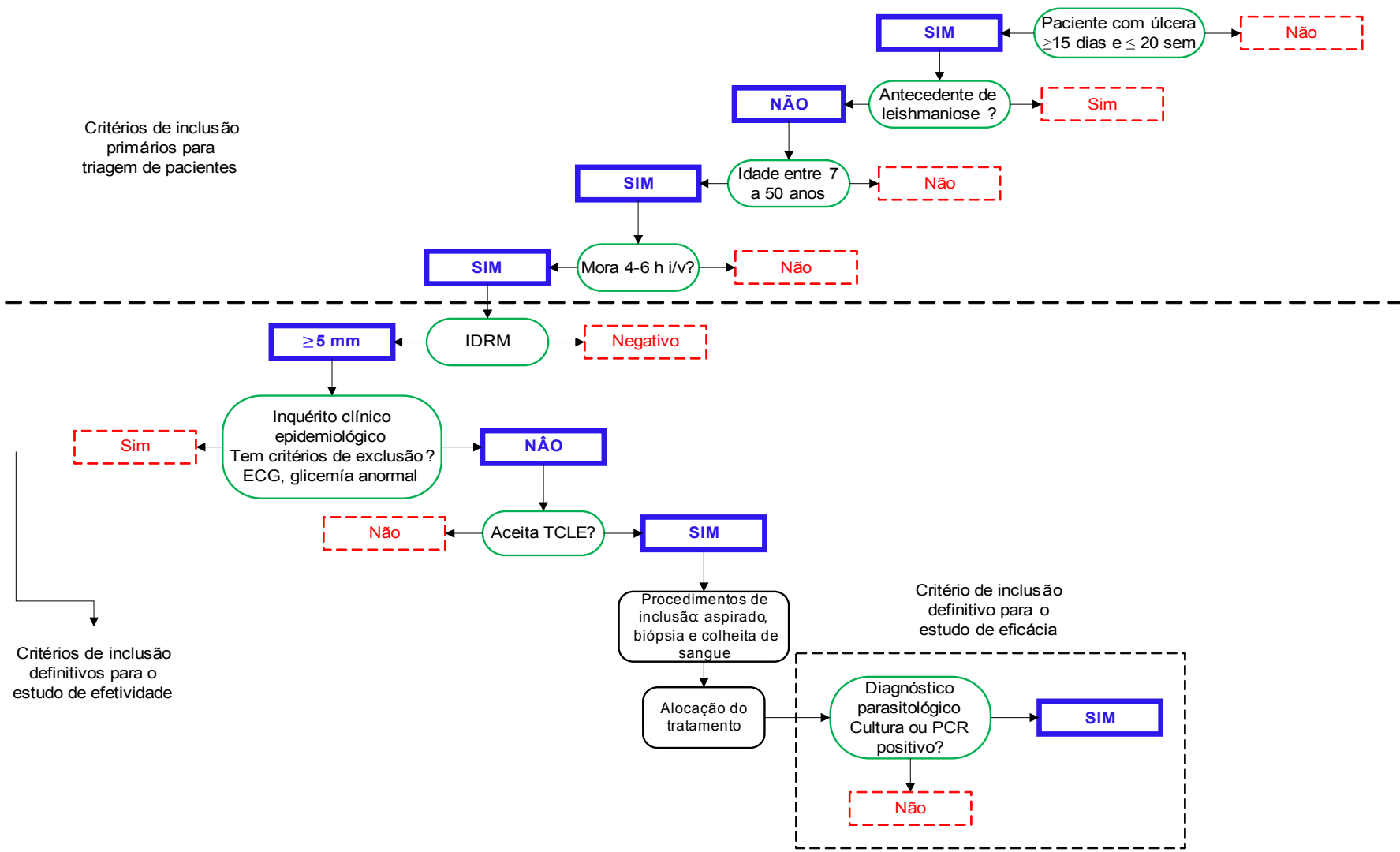
Além das seguintes provas diagnósticas:

Intradermorreação de Montenegro (IDRM) positiva (≥ 5 mm) e pelo menos um dos exames parasitológicos positivos para *Leishmania* spp.

- Cultura do parasito no aspirado da lesão e/ou linfonodo.
- Reação em cadeia pela polimerase (PCR) com amplificação da região conservada de 120 pb gênero específica para *Leishmania* no tecido de biópsia da lesão.

Estudo de efetividade

Para o estudo de efetividade foram utilizados os mesmos critérios clínicos de definição de caso de leishmaniose cutânea utilizado para o estudo de eficácia e IDRM positiva, sem considerar o isolamento do parasito (figura 8).



Os quadros de borda azul indicam a presença do critério.

Figura 8 - Critérios de inclusão e exclusão utilizados para os ensaios de eficácia e efetividade segundo o momento de aplicação dos mesmos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

5.6. Critérios de inclusão

Foi utilizado uma lista de checagem (Apêndice A) para conferir os seguintes critérios:

- Homens ou mulheres entre 7 a 50 anos de idade com diagnóstico clínico de leishmaniose cutânea.
- Intradermorreação de Montenegro positiva (≥ 5 mm).
- Tempo de evolução da lesão ≥ 2 semanas e ≤ 20 semanas.
- Ausência de leishmaniose disseminada.
- Ausência de acometimento da mucosa.
- Sem uso prévio de drogas leishmanicidas.
- Sem antecedentes de leishmaniose cutânea.
- Residência fixa na área de estudo durante o período de acompanhamento.
- Residência localizada a menos de 100 km do CRLCP (a residência tinha que estar localizada no máximo a seis horas de viagem de ida e retorno em veículo automotor).
- Assinatura do consentimento livre e esclarecido (no caso de crianças o termo foi assinado pelo responsável legal – Apêndice B).

5.7. Critérios de exclusão definitivos pré tratamento

- Presença de contra-indicações para uso do Glucantime® (gravidez, pessoas com evidência de doença de base grave, descompensadas ou não controladas (cardíaca, hepática, renal, neoplasias, tuberculose e hanseníase).
- Presença de doenças concomitantes que interferem com o processo de cicatrização das lesões de LC como comprometimento vascular periférico (presença de varizes em membros inferiores ou de lesões ulceradas planas, com hiperpigmentação parda, edema, dolorosas).
- Pacientes que estiveram utilizando medicamentos que podiam alterar o intervalo QTc desde uma semana antes do início do tratamento como mínimo: quinidina, procainamida, amiodarona, antidepressivos, macrolídeos, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, pentamidina, cetoconazol e quinolonas ¹²⁸⁻¹²⁹.

- Contra-indicação para realização de procedimentos diagnósticos definitivos, como problemas hemorrágicos que impediram a realização de biópsias em condições de campo.
- Glicemia capilar > 120 mg/dl.
- Pacientes com critérios de exclusão ECG:
 - ⇒ Bloqueio atrioventricular de primeiro grau com PR >250ms.
 - ⇒ Bloqueio atrioventricular de segundo grau.
 - ⇒ QTc maior de 500 ms para ambos os sexos. Nos pacientes que apresentaram QTc entre 450 a 500 ms se fez um controle ECG a cada 5 dias.
 - ⇒ Onda T invertida.
 - ⇒ Sinais de infarto antigo ou recente (desnível ST > 1 mv).

Todos os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados em forma sequencial como se mostra na figura 8. Foram utilizados quatro critérios primários de inclusão para a triagem dos pacientes antes de ser aplicada a intradermoreação de Montenegro do lote do estudo (cartaz e fluxograma da conduta seguida na sala de triagem – Apêndice C). Após a positividade da intradermoreação foram pesquisados critérios de exclusão clínicos, laboratoriais (glicemia capilar) e eletrocardiográficos. Não sendo encontrados estes critérios, foi ministrado o TCLE, que foi o critério final de inclusão.

5.8. Critérios de exclusão temporal pré tratamento

- Presença de doenças ativas agudas que produzem imunossupressão temporária como varicela em fase eruptiva.
- Pacientes com infecção secundária da área da lesão que não permitiram realizar procedimentos de diagnóstico. Quando houve indicação de tratamento da infecção bacteriana associada pela presença de celulite, o tratamento antibacteriano foi realizado primeiro e a inclusão e os procedimentos de diagnóstico foram adiados até a resolução da infecção secundária.

5.9. Critérios de exclusão após randomização para a análise de eficácia

- Verificação no registro do SINAN do Ministério da Saúde se o paciente tinha recebido tratamento com drogas leishmanicidas.
- Erro na aferição do peso do paciente para o cálculo da dose inicial (foi considerado erro tolerável até 10 kg de diferença entre o peso inicial e o peso de controle). Os pacientes que apresentaram este problema foram tratados com a dose inicialmente prescrita e o mascaramento foi mantido nesta situação.
- Pacientes que apresentaram as provas parasitológicas negativas. Este critério foi aplicado depois de se ter os resultados da cultura e da análise da PCR ao final do período de inclusão.

5.10. Critérios de Remoção – retirada da análise por protocolo

- Solicitação expressa do paciente para se retirar do estudo.
- Tratamento incompleto: menos de 16 doses efetivamente aplicadas.
- Tratamento irregular: duração de tratamento maior de 30 dias, e com intervalos maiores de 72 horas entre uma dose e outra.
- Aparecimento de efeitos colaterais graves (Grau 3 a 5 – CTCAE) antes de ter recebido como mínimo 16 doses do tratamento indicado ¹³⁰.
- Pacientes que abandonaram o estudo antes da verificação do desfecho primário.

5.11. Procedimentos de diagnóstico

Avaliação clínica

Foi realizada uma entrevista detalhada sobre os antecedentes epidemiológicos, pessoais e familiares. Após a aferição dos sinais vitais (pulso, tensão arterial, frequência respiratória, peso e estatura), foi realizado um exame físico completo na procura de cicatrizes compatíveis com leishmaniose e condições patológicas que pudessem contra-indicar o uso de antimonial ou a realização dos procedimentos de diagnóstico; todos os achados foram registrados na ficha clínica do estabelecimento de saúde (Anexo A) e na ficha do ensaio – CRF (Apêndice D).

No exame físico direcionado especificamente à leishmaniose cutânea foram procuradas adenopatias satélites: linfonodos maiores de um centímetro de diâmetro com algum sinal de flogose em relação anatômica à lesão cutânea.

Para a avaliação das lesões cutâneas foi realizada a limpeza cuidadosa das lesões com soro fisiológico e solução desgermante, e todas as crostas foram retiradas, permitindo uma boa visualização das bordas da lesão. Cada lesão foi medida de forma independente, sendo aferidos os maiores diâmetros; primeiro o diâmetro longitudinal, seguido do diâmetro transversal de acordo com os grandes planos corporais. A ordem das aferições foi em sentido céfalo-caudal na seguinte seqüência: cabeça e face, tronco e abdome, membros superiores e finalmente as lesões localizadas nos membros inferiores. A aferição do tamanho foi realizada tendo como referência as bordas internas da lesão, utilizando paquímetro de plástico padronizado graduado em milímetros (Fotos 5 e 6). Foi determinada a área da úlcera utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Área} = \left[\frac{\text{Diâmetro transversal}}{2} \right] \left[\frac{\text{Diâmetro longitudinal}}{2} \right] \pi$$

Após as medidas das lesões foi realizado o registro fotográfico padronizado de cada uma das lesões utilizando uma câmara fotográfica digital Sony de 5.1 megapixels e dois tipos de códigos, o primeiro com o número de ficha clínica do CRLCP e outro com os números aleatórios que não permitiam o reconhecimento da seqüência de inclusão dos pacientes. As fotografias se encontram armazenadas digitalmente para posterior avaliação por um pesquisador mascarado.



Foto 5 – Técnica de medida das lesões: diâmetro longitudinal.



Foto 6 – Técnica de medida das lesões: diâmetro transversal.

Avaliação laboratorial

Intradermorreação de Montenegro

Foi utilizado antígeno de dois lotes. A preparação de ambos os lotes de antígeno seguiu o mesmo protocolo padronizado no Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos (Universidade Federal da Bahia). Este antígeno foi preparado a partir de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, cepa MHOM/BR/86/BA-125, onde a concentração final utilizada foi de 250 µg/ml, a qual foi medida com o kit de dosagem de proteína MICRO BCA (PIERCE®). Os lotes inicialmente preparados ficaram armazenados a uma temperatura de -20°C no próprio laboratório, sendo descongelados quando foram enviados para a área endêmica, onde foram armazenados entre 2 – 8 °C para uso.

O antígeno foi aplicado pela via intradérmica 0,1 ml na face anterior do antebraço esquerdo utilizando seringas de 1ml com agulhas ultrafinas (BD Ultra-Fine™), a leitura foi realizada de 48 a 72 horas pelo método da caneta esferográfica recomendado pela OMS ¹³¹. A aplicação e a leitura foram feitas por pessoal capacitado para este procedimento com uma única régua padronizada, sendo aferida tanto a medida horizontal quanto a vertical. Foi considerada reação positiva aquela com endureção maior ou igual a 5mm de diâmetro ³.

Cultura

Foram realizados três aspirados da borda elevada da lesão cutânea mais recente e característica em cada paciente, e três aspirados de linfonodos satélites infartados, quando detectados ao exame físico no momento da inclusão, após anti-sepsia com cloreto de sódio 0,9 % e solução desgermante de iodopovidona a 10 % com 1% de iodo ativo, e anestesia local com lidocaína a 2% sem vasoconstrictor, segundo a técnica de Marzochi e cols. de aspirado a vácuo ¹³², modificada por Romero e cols. ¹³³⁻¹³⁴.

Os meios de cultura foram preparados no NMT/UnB com ágar DIFCO (Blood agar base código 0045-17 pH 6,8) e sangue desfibrinado de coelho (15%)

com gentamicina 100 µg/mL (Garamicina®, Schering-Plough, Rio de Janeiro, Brasil). Os meios de cultura devidamente acondicionados com conservantes de gelo foram enviados por via aérea Brasília-Salvador (BA), logo transportados por via terrestre até Corte de Pedra em aproximadamente 4 horas de viagem, todo este percurso foi realizado no mesmo dia, garantindo desta forma a manutenção da temperatura dos meios de cultura. Os meios foram conservados a temperatura entre 2 e 8 °C.

Antes de realizar o procedimento foi adicionado ao meio sólido 0,2 ml de solução de NaCl 0,9% mais gentamicina 100 µg/mL também preparado no NMT/UnB, e restaurado o vácuo dos tubos. As culturas foram conservadas na área endêmica dentro de um armário de vidro fechado, numa sala com ar acondicionado e temperatura controlada entre 22 a 24 °C. A observação foi realizada a cada 72 a 96 horas, utilizando microscópio invertido marca Carl Zeiss Jena no CRLCP, e depois transportadas ao NMT/UnB para o controle de qualidade após positividade ou após quatro semanas de observação, caso fossem negativos.

Biópsia

Imediatamente após a aspiração do material para a cultura, foi realizada uma biópsia utilizando um *punch* estéril de 4mm de diâmetro. Após a retirada dos restos de sangue com papel filtro, o fragmento foi dividido em dois e colocado em tubos eppendorf secos e mantido em um freezer a -20°C na área endêmica até o transporte para o NMT/UnB no final do período de inclusão do estudo para a extração do ADN.

Métodos moleculares

A extração do ADN foi realizada no Laboratório de Leishmanioses do NMT/UnB por uma técnica treinada neste procedimento, seguindo as recomendações do fabricante, por meio do sistema comercial *Illustra tissue & cells genomic Prep Mini Spin Kit™*, USA.

Foram utilizados três oligonucleotídeos para amplificar a região conservada de 120 pares de bases do mini-círculo: hm1 CCG CCC CTA TTT TAC ACC

AAC CCC PM= 7504,8 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$; hm2 GGG GAG GGG CGT TCT GCG AA
 PM= 6602,0 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$; hm3 GGC CCA CTA TAT TAC ACC AAC CCC
 PM=7577,8 $\mu\text{g}/\mu\text{mol}$.

A mistura padrão foi:

Amostra de ADN	1 μL
hm1	0,6 μM
hm2	1,2 μM
hm3	0,6 μM
Tris-HCl pH 8,6	10 mM
dNTPs (2mM)	200 μM
TaqDNA polimerase (0,25 u/ μl) (Promega, Madison, WI, USA)	0,25 unidades
KCl pH 8.3	50 mM
MgCl ₂	1,5 mM

O procedimento de amplificação foi realizado em um termociclador Perkin Elmer GeneAmp PCR System 2400. Todas as reações tiveram controle positivo e negativo junto a um marcador de peso molecular que permitiu a localização de produtos de aproximadamente 120 pares de bases. Os produtos amplificados foram examinados por meio de eletroforese em gel de poliacrilamida 8% e subsequente coloração pela prata.

Exame parasitológico de fezes

Foi coletada uma amostra de fezes antes do início do tratamento. O exame parasitológico (EPF) foi realizado utilizando o método de sedimentação espontânea no CRLCP. Uma amostra de fezes foi armazenada em tubos de ensaio de 10 ml, adicionando formol ao 10% para o controle de qualidade do exame parasitológico que foi realizado pelos técnicos do NMT e uma estudante de medicina do programa de iniciação científica. O exame parasitológico de fezes foi repetido no segundo mês após o tratamento da leishmaniose para o controle da sua efetividade e nos casos em que o resultado foi positivo foi administrado novo tratamento anti-helmíntico.

Tratamento anti-helmíntico

Todos os pacientes, independente do resultado do EPF, receberam tratamento com albendazol 400 mg (lote: 62129 – validade 07/2010) por via

oral em dose única antes do início do tratamento com o Sb⁺⁵, considerando que a prevalência de helmintos intestinais é de 88% na região do estudo ⁹³, e que a sensibilidade de um exame de fezes isolado não é de 100%. Quando foi encontrado outro parasito no exame de fezes que não era sensível ao albendazol foi administrado o tratamento específico correspondente ao final do primeiro mês de acompanhamento após o tratamento para a leishmaniose. Esta conduta foi adotada para homogeneizar os grupos de tratamento, evitando a possível interferência dos parasitos intestinais na resposta ao leishmanicida.

Glicemia capilar

Para descartar a presença de diabetes nos pacientes candidatos a inclusão foi realizada a glicemia capilar em jejum, utilizando o aparelho Accu-Chek[®] Advantage (Roche) com tiras reativas Accu-Chek Advantage Pro. Foram incluídos pacientes com até 120 mg/dl. Os pacientes que tinham valores superiores foram encaminhados para o Programa de Saúde da Família de sua jurisdição para realizar um novo exame de glicemia em jejum em sangue venoso em um laboratório de referência e para o respectivo acompanhamento depois de iniciado o tratamento da leishmaniose.

Avaliação eletrocardiográfica

Um traçado eletrocardiográfico foi realizado durante a triagem dos pacientes candidatos a serem incluídos no estudo para definir se apresentavam alterações eletrocardiográficas que contra-indicassem a utilização de Glucantime[®].

O traçado foi realizado em aparelho portátil marca ECAFIX ECG 6 de um canal e outro de marca Schiller AT-1 com aquisição simultânea de três derivações. As doze derivações convencionais foram registradas com velocidade de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/Mv. A leitura inicial foi realizada na própria área endêmica pela pesquisadora de campo treinada para esta tarefa, em caso de dúvida uma imagem digitalizada do ECG foi enviada a Brasília para confirmar ou afastar o diagnóstico realizado em campo.

5.12. Procedimento de aleatorização

A aleatorização foi realizada em blocos de 20 pacientes, utilizando o programa de uso livre Graphpad Quickcalcs ¹³⁵, procedimentos no Anexo B. Para designar qual tratamento pertencia a cada letra foi realizado um sorteio simples, desta maneira se determinou que a letra A fosse 5 mg/kg e a letra B 15 mg/kg. Desta forma foi possível garantir que a cada 20 pacientes incluídos haveria o mesmo número de indivíduos submetidos a cada tratamento.

O procedimento de aleatorização foi realizado no NMT/UnB em Brasília. Este procedimento esteve sob a responsabilidade de um pesquisador que não participou da inclusão de pacientes no campo. Três vias do registro da aleatorização foram mantidas em envelopes lacrados: um no NMT; um na Gerência Técnica das Leishmanioses do Ministério da Saúde e um ficou sob a responsabilidade do pesquisador que realizou a aleatorização.

A dose determinada para cada paciente (5 mg/kg/d ou 15 mg/kg/d) foi colocada em envelopes escuros (pardos) pequenos numerados do 001 ao 340. Estes envelopes pequenos foram colocados em outro envelope escuro (pardo) A4 junto com os adesivos dos números de identificação para ser colocados nas amostras, questionários e TCLE dos pacientes incluídos ¹³⁶ (Fotos 7 e 8). Todos os envelopes de tratamento foram lacrados, carimbados e assinados pelo responsável da randomização e enviados a área endêmica. Estes envelopes foram abertos em forma sequencial após o consentimento dos pacientes para participar no estudo pela médica responsável da prescrição do tratamento (Foto 9).

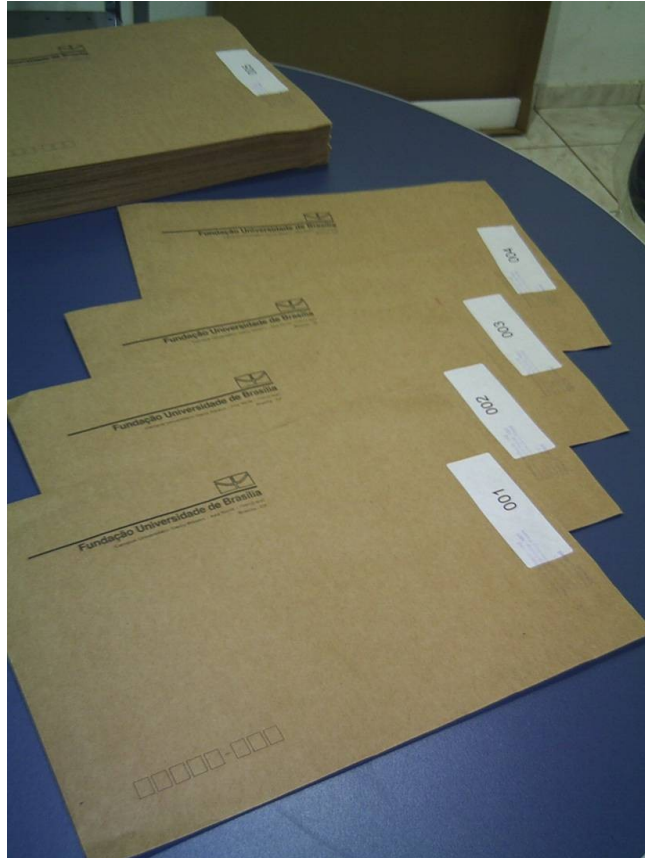


Foto 7 – Envelopes pardos lacrados.



Foto 8 – Envelopes pardos pequenos.

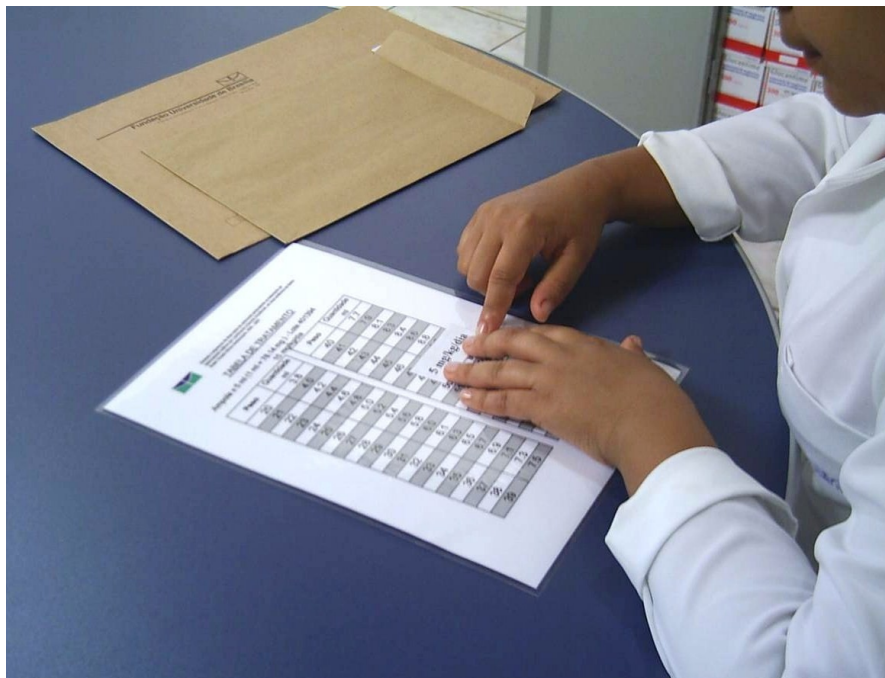


Foto 9 – Prescrição do tratamento após abertura dos envelopes.

Os códigos foram abertos no dia 15 de janeiro de 2009 no NMT/ UnB em presença do pesquisador orientador da tese, a coordenadora da Gerência Técnica das Leishmanioses e da Coordenadora de Vigilância das Doenças Transmitidas por Vetores Antropozoonoses – COVEV e a pesquisadora de campo. No momento da abertura dos códigos foi criado um banco de dados, e verificada a digitação correta pelo pesquisador orientador e a pesquisadora de campo.

5.13. Alocação e administração de tratamento (mascaramento)

O desenho inicial do estudo foi de um ensaio clínico mascarado para o avaliador de campo e para o responsável pela análise dos dados, e aberto para o paciente que recebia o tratamento. Porém, ante a possibilidade de quebra de códigos na área endêmica pela disponibilidade de só um profissional para avaliação dos pacientes durante todo o seguimento, o ensaio foi considerado aberto.

Com o objetivo de manter o mascaramento da pesquisadora de campo que avaliou clinicamente os pacientes e definiu o desfecho de cura ou falha, a prescrição foi realizada por uma médica independente, responsável pelo atendimento do

Programa de Saúde da Família (PSF) de Corte de Pedra que recebia o envelope com o tratamento indicado e fazia a receita em formulário próprio. Este formulário foi elaborado para o registro do controle diário da aplicação da medicação, contendo informações gerais sobre o tratamento: data, volume aplicado e assinatura do responsável da administração do tratamento (Apêndice E). O tratamento foi administrado em ambiente separado para evitar que outros pacientes e a pesquisadora de campo pudessem observar a quantidade que estava sendo aplicada a cada paciente.

Para o mascaramento da avaliação da adesão ao tratamento nas visitas de controle do D10 e D20 foi realizada uma cópia da ficha de controle de tratamento pelos técnicos de enfermagem envolvidos no estudo, com o campo de registro da dosagem coberta como se mostra no anexo C, dessa forma a pesquisadora de campo não soube a dose que estava recebendo o paciente. Todo este exercício de mascaramento se manteve até a abertura final dos códigos em janeiro do ano 2009.

Para o estudo da segurança da utilização da dose baixa, tanto os exames laboratoriais quanto os eletrocardiográficos foram avaliados de forma mascarada, pelo laboratório que processou as amostras de soro e pelas cardiologistas que avaliaram os ECG.

Os pacientes não foram mascarados para a dose que recebiam. A pessoa responsável pela aplicação do tratamento não mencionava ao paciente a quantidade de medicamento a ser utilizado, porém, o paciente podia ler a receita e conhecer o volume do medicamento indicado.

Não houve mascaramento para a análise dos dados, porém o mascaramento foi mantido durante a digitação dos dados e durante a avaliação da consistência dos mesmos.

5.14. Procedimentos para controle de qualidade e aplicação do medicamento

As 10.000 ampolas de Glucantime® (Laboratório Aventis Pharma Ltda. SP-Brasil hoje Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.), destinadas para o estudo, pertenciam ao mesmo lote 401394 de 05/2004 (validade: 04/2009) e foram fornecidas pelo Ministério da Saúde, as quais foram submetidas à análise química inicial (laudo analítico 15.9/04 do 22-07-2004) pelo Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais - LAQIA da Universidade Federal de Santa Maria - RS (Anexo D). Baseado neste laudo (78,14 mg de antimônio/mL), foi calculado o volume do medicamento a ser aplicado em cada paciente incluído no estudo. Todas as caixas do medicamento foram armazenadas em um armário com chave de uso exclusivo para o estudo sob a responsabilidade de uma técnica de enfermagem que levava o controle do estoque em uma sala com temperatura controlada entre 22 a 24 °C.

Antes de iniciar o estudo foram sorteadas três caixas de Glucantime® do lote do estudo para fazer um controle de qualidade intermediário, realizado pelo mesmo laboratório que fez a análise inicial, com a finalidade de verificar a estabilidade do antimônio nas diferentes etapas do projeto. Os resultados dessas análises, não apresentaram variações importantes (tabela 5).

Tabela 5 - Características químicas do antimônio administrado nos pacientes do estudo segundo ano de análise e número de caixa analisada. Brasil. 2004 -2007.

No da caixa	Antimônio trivalente (mg/mL)	Antimônio pentavalente (mg/mL)	Antimônio total (mg/mL):
Inicial (2004)	2,75 ± 0,30	75,39 ± 0,79	78,14 ± 0,73
31 (2007)	2,20 ± 0,19	74,94 ± 1,50	77,14 ± 1,22
99 (2007)	2,30 ± 0,34	76,06 ± 1,39	78,36 ± 1,22
186 (2007)	2,02 ± 0,20	76,15 ± 1,20	78,17 ± 1,07

Fonte: Laudos do Laboratório de Análises Químicas Industriais e Ambientais – LAQIA, UFSM, RS

Para o cálculo da dose exata de Glucantime® que devia receber o paciente, foi mensurado o peso do paciente sem sapatos no dia da inclusão numa balança mecânica de plataforma marca Welmy seguindo as recomendações do Sistema de

Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) do Ministério da Saúde ¹³⁷. O peso foi registrado em quilogramas.

A quantidade de mililitros de Glucantime® calculado para cada paciente foi adaptada de acordo à escala de graduação das seringas descartáveis (marca BD). Para o caso de seringas com capacidade de 5 e 10mL a escala de graduação foi de 0,2mL, e para as seringas com capacidade de 20mL a escala de graduação foi de 1mL (foto 10). Neste sentido, a doses administradas aos pacientes que receberam dose baixa foi entre 4,7 a 5,2 mg/kg/d, e aos que receberam a dose recomenda pelo Ministério da Saúde foi de 14,5 a 15,6 mg/kg/d (Apêndice F).



Foto 10 – Graduação das seringas utilizadas no estudo.

Foram elaboradas receitas com seringas desenhadas para facilitar o entendimento dos aplicadores de injeções nos estabelecimentos de saúde e dos voluntários que apoiaram nesta etapa do projeto. A dose prescrita foi marcada na seringa desenhada, em letras e números (Apêndice E). As receitas foram preenchidas em duas vias, a original foi entregue ao paciente e uma cópia foi guardada pela técnica responsável do tratamento para fins de monitoramento e controle de qualidade das prescrições.

O Glucantime® foi administrado sem diluir pela via intravenosa uma vez ao dia, por aplicadores capacitados para esta tarefa, no CRLCP, em outros estabelecimentos de saúde e nas residências dos aplicadores voluntários. A administração da

primeira, décima e vigésima dose foram realizadas no CRLCP junto com a avaliação clínica. A décima e vigésima doses tiveram uma variação de \pm três dias segundo as datas disponíveis para estas visitas de controle.

A quantidade total de ampolas calculada para os 19 dias restantes de tratamento foi entregue ao paciente depois de receber a dose inicial, com a indicação de desprezar o volume restante de cada aplicação nos casos em que a dose envolvesse frações de ampola.

5.14. 1. Tratamento nos casos de falha terapêutica

Os pacientes que apresentaram falha de tratamento, independentemente da dose utilizada inicialmente, receberam 15 mg/ kg/ dia de Sb^{+5} por 30 dias utilizando Glucantime[®] dos lotes da rotina fornecidos pela CEFARBA à 5ª DIRES - Gandú. Esta prescrição foi realizada sem que a pesquisadora que avaliou o desfecho conhecesse a dose inicial recebida para continuar mantendo o mascaramento proposto inicialmente. Aqueles pacientes que não responderam a um segundo ciclo de tratamento receberam um terceiro e último ciclo de tratamento na mesma dosagem por 30 dias. Finalmente, aqueles que não responderam aos três ciclos de tratamento, foram tratados com Anfotericina B ou uma quarta série de antimonial no caso de não disponibilidade de anfotericina B.

5.15. Cadastramento e capacitação de aplicadores voluntários

Foram cadastrados os aplicadores voluntários de Glucantime[®] residentes na área endêmica que constituem uma rede social formada nas próprias comunidades para apoiar na administração do tratamento de esta doença tão relevante para essa população.

Em setembro do ano 2005 antes do início do ensaio clínico foi realizada uma primeira jornada de treinamento no CRLCP com o objetivo de transmitir os principais conceitos para a administração do antimonial, assegurando administração e medidas de limpeza corretas, além do manejo adequado do material perfuro-

cortante para evitar acidentes nos aplicadores e na própria comunidade. Também foram ministradas aulas teóricas e práticas sobre as reações adversas ao medicamento, e sobre a identificação de sinais e sintomas de alerta sobre efeitos adversos para facilitar o encaminhamento oportuno dos pacientes para os estabelecimentos de saúde. Foi preparada uma apostila com esta finalidade com os tópicos da capacitação, com explicações simples com o auxílio de desenhos para melhor compreensão (folha de rosto no Apêndice G).

No final do curso foi oferecida a vacina contra a hepatite B e o tétano. Todos os aplicadores capacitados levaram para casa um kit composto de pacotes de algodão preparado, álcool 70% e um garrote, além da apostila com o conteúdo do curso. Quando o material perecível foi consumido tiveram a oportunidade de solicitar novo material no CRLCP em forma pessoal ou por meio dos pacientes.



Foto 11 – Treinamento de voluntários no CRLCP.



Foto 12 – Voluntários depois da II Jornada de Treinamento.

Meses após a primeira capacitação, foram realizadas visitas domiciliares de monitoramento do trabalho dos voluntários que participaram da jornada de capacitação. As visitas de monitoramento foram priorizadas para os voluntários que tiveram uma maior carga de trabalho de aplicação de injeções. Na visita dos voluntários que se encontravam administrando tratamento aos pacientes do ensaio, a pesquisadora de campo não participava da visita de monitoramento para preservar o mascaramento.

Uma segunda jornada de capacitação foi realizada em outubro do ano 2007 com a finalidade de atualizar os conhecimentos discutidos durante a primeira jornada, e para discutir os aspectos básicos da leishmaniose tegumentar, modo de transmissão, clínica, tratamento e prevenção (Fotos 11 e 12). Foi preparada uma segunda apostila com tópicos relevantes da LTA adaptada para aplicadores voluntários (folha de rosto no Apêndice H).

5.16. Procedimentos para seguimento clínico e laboratorial

O seguimento clínico e laboratorial dos sujeitos da pesquisa foi realizado de forma mascarada durante todo o período de seguimento. As avaliações foram realizadas no décimo e vigésimo dias de tratamento e posteriormente, no final do primeiro, segundo e terceiro mês, após a intervenção.

Durante o seguimento foi realizada a documentação fotográfica das lesões que foram codificadas e arquivadas em local seguro para posterior avaliação do desfecho final por um pesquisador independente. Para o caso de lesões iniciais pequenas e que foram imperceptíveis nas visitas de controle do mês 2 e 3 foi realizada uma fotografia do segmento onde se encontravam.

5.17. Desfechos primários

Seguindo as normas do Ministério da Saúde do ano 2000 vigente quando iniciou o estudo, optou-se por medir o desfecho primário três meses após de finalizado o tratamento e iniciar o re-tratamento nos casos de falha terapêutica ¹³⁸. A definição operacional dos desfechos foi:

Cura clínica

Foi definida como a cicatrização total das lesões iniciais caracterizada pela epitelização completa e a ausência de eritema, edema, descamação e adenite ou linfangite regional.

Falha terapêutica

A falha terapêutica foi diagnosticada quando as lesões apresentaram as seguintes características:

- a) Aumento de 100% da área ulcerada com relação à avaliação inicial, ou
- b) Aparecimento de lesões satélites às lesões primárias, ou
- c) Piora dos sinais inflamatórios ou do tamanho da úlcera de qualquer magnitude após o período de melhora, ou

- d) Melhora das lesões sem caracterizar a cicatrização completa durante a avaliação do terceiro mês depois de finalizado o tratamento, ou
- e) Aparecimento de lesões mucosas.

Definição operacional das características clínicas utilizadas para classificar a resposta terapêutica como cura ou falha:

1. *Úlcera ativa*: foi considerada a lesão como ativa quando havia solução de continuidade, seja central ou periférica. Os diâmetros foram medidos utilizando o mesmo paquímetro que foi utilizado na medição inicial seguindo a mesma técnica.
2. *Edema*: foi considerado quando a lesão apresentava-se elevada principalmente nas bordas da úlcera ou da lesão epitelizada em processo de cicatrização.
3. *Descamação*: foi considerada quando a lesão ativa ou em processo de cicatrização apresentava desprendimento de elementos epiteliais em forma de escamas, sejam estas superficiais ou profundas.
4. *Eritema*: foi considerado quando a úlcera ativa ou em processo de cicatrização apresentava uma coloração avermelhada diferente da cor da pele normal do indivíduo. A hipocromia central que apresentaram algumas cicatrizes não foi considerada como eritema.
5. *Epitelização completa*: foi considerada quando a lesão se encontrava completamente fechada, com ou sem presença de edema, descamação ou eritema.
6. *Aparecimento de lesões satélites*: foi considerada como lesão satélite pápulas ou úlceras que apareceram durante a evolução ao redor da lesão inicial.

Conduta adotada para situações especiais durante a avaliação clínica:

Lesões ulceradas confluentes: Quando várias úlceras confluíram durante a evolução a quantificação da área ulcerada foi realizada da seguinte maneira:

- a. No dia zero foi registrada uma única lesão com área ulcerada correspondente à soma das “n” lesões que confluíram posteriormente.

- b. Nos dias de avaliação subsequentes foi computada de novo a área ulcerada total como se fosse uma única lesão.
- c. A soma das áreas ulceradas teve como base de cálculo os diâmetros reais de cada uma das úlceras antes da confluência.
- d. Após a confluência, os maiores diâmetros foram considerados dentro das regras normais de medição.

Coefficiente de incidência de cura clínica

Foi determinado com o número total de pacientes que apresentaram cura clínica do total das lesões registradas na inclusão, durante a avaliação da visita de controle do mês 03, dividido entre o número total de pacientes expostos ao tratamento segundo seja a análise de eficácia ou efetividade para cada braço das doses testadas.

Coefficiente de incidência de falha terapêutica

Foi determinado com o número total de pacientes que apresentaram falha terapêutica de todas ou alguma das lesões registradas na inclusão, durante as avaliações das visitas de controle entre o primeiro e o terceiro mês de acompanhamento após tratamento, dividido entre o número total de pacientes expostos ao tratamento.

Proporção de efeitos adversos ao tratamento – Segurança terapêutica

Foi calculado entre o número de pacientes que apresentaram algum efeito adverso clínico, laboratorial ou eletrocardiográfico e o número total de pacientes que receberam tratamento. Foram feitos cálculos independentes para cada uma das avaliações da segurança terapêutica: clínica, laboratorial e eletrocardiográfica, detalhada operacionalmente a seguir:

Avaliação clínica

Foi realizada uma entrevista utilizando um questionário sobre sinais e sintomas que foram pesquisados sistematicamente (Apêndice D). Para a pesquisa dos efeitos no décimo dia do tratamento foram considerados todos

os pacientes que receberam entre sete e 10 doses, a entrevista foi realizada no dia da avaliação antes da administração da dose desse dia. A avaliação ao final do tratamento foi realizada nos pacientes que receberam entre 17 a 20 doses e o registro dos dados foi válido quando realizado até 10 dias após a administração da última dose, para evitar o viés de memória.

O questionário foi subdividido da seguinte forma:

- a. Respostas espontâneas: aquelas em que o paciente expressava livremente os sintomas que ele apresentou diante da pergunta “está sentido alguma coisa ou algum problema durante o tratamento?”; e
- b. Respostas após leitura de sintomas constantes em uma lista de checagem obtidas logo depois que o paciente terminou de relatar suas queixas sem repetir aquelas que já tinham sido mencionadas espontaneamente.

Para a análise destas variáveis subjetivas considerando a variabilidade nos dias de controle dos pacientes em condições de campo, foram adotados os seguintes parâmetros:

- a. Visita de controle no décimo dia (dia 10): foram considerados os pacientes que receberam até 13 doses e se apresentaram até três dias após a aplicação da décima dose.
- b. Visita de controle no vigésimo dia (dia 20): foram considerados aqueles pacientes que tendo recebido a vigésima dose compareceram até 10 dias após finalizar o tratamento. Para esta análise não foram considerados aqueles pacientes que receberam mais de 20 doses.

No caso de pacientes que compareceram antes da data correspondente à décima e vigésima dose foram excluídos desta análise os que compareceram antes de ter recebido sete doses ou 16 doses para as avaliações no décimo e vigésimo dia, respectivamente.

Todas estas considerações relativas ao número de doses recebidas não foram válidas para o caso em que a medicação foi suspensa pela presença de efeitos adversos graves.

Avaliação bioquímica

Amostras seriadas para controle foram colhidas nos dias 10 (\pm 3 dias), e 20 (\pm 3 dias) de tratamento; e um mês (\pm 10 dias) após fim do tratamento. Foram coletados 10 ml de sangue venoso periférico em tubo seco do tipo *vacutainer* previamente identificados com etiquetas adesivas preparadas previamente. As amostras colhidas, após repouso de 3 a 4 horas em temperatura ambiente, foram centrifugadas a 1500 rpm durante 5 minutos, foram separadas em tubos eppendorf de 2mL, no mínimo 2 alíquotas de soro. Os tubos foram identificados com o número de LTCP, número de inclusão e a data da colheita. As amostras foram armazenadas em freezer a -20°C (-18 a -24°C), até o seu transporte para o NMT/UnB após completar o período de inclusão.

As análises bioquímicas foram realizadas em uma alíquota de soro entre 18/02/08 e 27/02/08. Foram realizadas dosagens de uréia, creatinina, TGO/AST, TGP/ALT, amilase, lipase, e G-GT. Todas as amostras foram processadas pelo Laboratório clínico Sabin com sede em Brasília, que tem ISO 9001/2000 e participa do Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos da SBPC (valores de referencia no Anexo E).

Quando os pacientes requereram exames de laboratório durante o seguimento para tomar uma decisão terapêutica imediata, os exames foram realizados em um laboratório local distante 15 minutos do CRLCP.

A sorologia para VIH de todos os pacientes incluídos foi realizada no laboratório do Hospital Universitário de Brasília - HUB, utilizando o método de ELISA na segunda alíquota da amostra basal, quando a segunda alíquota inicial não estava disponível, foi utilizada a alíquota do seguinte controle disponível.

Uma cópia dos resultados dos exames de laboratório realizados pelo laboratório Sabin e no HUB foi entregue aos pacientes na visita de controle do segundo ano após tratamento, sendo explicados os resultados das variações entre os exames nos pacientes que apresentaram alterações. Na presença de valores anormais no último exame de controle (primeiro mês após o

tratamento) foi indicada uma avaliação pelo PSF da comunidade de residência do paciente.

Para a categorização dos efeitos adversos bioquímicos foram utilizados os critérios de classificação para ensaios clínicos do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos versão 3,0: Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE ¹³⁰.

Os resultados das provas bioquímicas foram considerados adequados para a análise de toxicidade quando o paciente foi avaliado pelo menos nos dias 0, 10 e 20 de tratamento e não apresentou alteração laboratorial de graus 2 ou 3 durante na primeira avaliação segundo a classificação do CTCAE. Estes critérios foram adotados durante a análise estatística.

No Apêndice I se mostra a classificação por nível de gravidade dos efeitos adversos das provas bioquímicas analisadas no ensaio clínico, segundo o CTCAE. Os valores utilizados para a classificação dos efeitos adversos bioquímicos considerando os valores de referência do laboratório Sabin utilizando a classificação do Programa de Avaliação da Terapia do Câncer do instituto do Câncer dos Estados Unidos - CTCAE são apresentados no Apêndice J.

Avaliação eletrocardiográfica

Eletrocardiogramas foram realizados nos dias 0, 10 (\pm 3 dias) e 20 (\pm 3 dias) de tratamento, e no primeiro mês (\pm 10 dias) depois de finalizado o tratamento, exceto nos pacientes que apresentaram alguma alteração basal, quando o controle foi realizado a cada cinco a sete dias.

Nos primeiros 257 pacientes incluídos, o traçado eletrocardiográfico foi realizado em aparelho portátil marca ECAFIX ECG 6 de um canal. Para os últimos 23 pacientes foi utilizado um eletrocardiógrafo marca Schiller AT-1 com aquisição simultânea de três derivações. As doze derivações convencionais foram registradas com velocidade de 25 mm/s e amplitude de 10 mm/Mv. Este procedimento foi realizado por uma técnica de enfermagem capacitada especificamente para este procedimento.

Em todos os traçados foi realizada a leitura do ritmo, freqüência cardíaca, eixo elétrico (SAQRS), duração da onda P, intervalo PR, amplitude da onda P, duração do QRS, intervalo QT, intervalo RR, sendo procurada a presença de alterações do ST, amplitude da onda T, alterações da onda T e a presença de arritmias. As medidas do QRS, QT e RR foram realizadas na derivação D2.

Todos os eletrocardiogramas foram avaliados na própria área endêmica para a tomada de decisão em forma imediata pela pesquisadora de campo que foi capacitada para esta tarefa. A leitura final dos traçados eletrocardiográficos em um subgrupo de 150 pacientes foi realizada de forma mascarada por três cardiologistas do serviço de Cardiologia do Hospital Universitário de Brasília HUB – UnB.

Os traçados de outro subgrupo composto por 130 pacientes foram destinados para medir a dispersão do QTc, sendo realizadas duas medidas dos intervalos QT e RR nas 12 derivações. As medidas foram realizadas utilizando um paquímetro digital da marca Litz com resolução de 0,01 mm. Estes valores foram introduzidos em uma base de dados em Excel. Para o cálculo do QTc para este primeiro análise foi utilizada a media das duas medidas dos intervalos RR e QT na derivação D2. Este trabalho esteve sob responsabilidade de um cardiologista diferente com a participação de dois acadêmicos capacitados especificamente para a tarefa.

Os pacientes considerados para a avaliação de toxicidade foram os que apresentaram as seguintes combinações de traçados eletrocardiográficos segundo a data em que foram realizados (Quadro 01).

Quadro 1 - Critérios de decisão para a análise de toxicidade eletrocardiográfica.

ECG D0	ECG D10 ± 3 dias	ECG D20 ± 3 dias	ECG M1 ± 10 dias	Inclusão na análise de toxicidade ECG
√	√	√	√	Sim
√	-	√	√	Sim
√	√	-	√	Sim
√	√	√	-	Sim
√	-	√	-	Sim
√	√	-	-	Sim
-	√	√	√	Não
-	√	-	√	Não
-	-	√	√	Não

* Presença do exame (√), ausência do exame (-)

Definição das alterações no ECG:

A toxicidade cardíaca detectada pelo ECG foi registrada de acordo com os laudos emitidos pelas cardiologistas que indicaram a presença ou ausência de toxicidade (150 pacientes).

Alterações da onda T - Foram definidas como alterações os seguintes achados⁷³:

- ⇒ Diminuição da amplitude da onda T
- ⇒ Aplanamento da onda T
- ⇒ Inversão da onda T

Prolongamento do QTc - Para o cálculo do QTc foi utilizado a fórmula de Bazett: $QTc = QT \text{ medido} / (RR \text{ medido})^{0,5}$ ¹³⁹. Também foi utilizada a classificação segundo o CTCAE versão 3.0 modificada para o Grau 1, segundo o seguinte quadro:

Quadro 2 - Classificação segundo o CTCAE modificado para o nível de gravidade das alterações eletrocardiográficas.

Nível de gravidade	Tipo de alteração
Grau 1 – Leve *	QTc > 0,45 – 0,47 seg.; \geq 0,03 – 0,05 seg. acima do valor de base
Grau 2 – Moderado	QTc > 0,47 – 0,50 seg.; \geq 0,06 seg. acima do valor de base
Grau 3 – Grave	QTc > 0,50 seg.
Grau 4 – Com risco de vida	QTc > 0,50 seg.; sinais o sintomas com risco de vida (ex., arritmia, ICC, hipotensão, choque síncope); Torsade de pointes
Grau 5	Morte

* A classificação original no grau 1 não leva em consideração o incremento acima do valor de base.

5.18. Desfechos secundários

Proporção de falha precoce

Esta proporção foi determinada entre o número total de pacientes que apresentaram falha terapêutica de todas ou alguma das lesões registradas na inclusão durante a primeira avaliação após final do tratamento (dia 30 \pm 10 dias), dividido entre o número total de pacientes expostos ao tratamento na análise de eficácia para cada braço das doses testadas.

Coeficiente de incidência de recidiva

A recidiva foi definida como o reaparecimento de sinais inflamatórios na cicatriz ou novas lesões em outras localizações do corpo depois de caracterizada a cura clínica no terceiro mês de acompanhamento até completar um ano de seguimento após o final do tratamento ^{3, 138}.

Foi calculado entre o número total de pacientes que apresentaram recidivas e o número total de pacientes que apresentaram cura clínica no terceiro mês de acompanhamento.

Proporção de boa adesão ao tratamento

Definição operacional de boa adesão:

Foi considerado quando se cumpriram a totalidade dos seguintes critérios:

Tratamento regular:

- Tratamento administrado em um período de 20 a 30 dias, e
- Não ocorrência de intervalo superior a 72 horas entre as doses, e

Tratamento completo

- Administração de pelo menos 16 das 20 doses do tratamento indicado.

Definição operacional de adesão ruim:

Foi considerado quando se cumpriu qualquer um dos seguintes critérios:

Tratamento irregular

- Aplicação do tratamento em período maior que 30 dias, ou
- Intervalo superior a 72 horas entre as doses, ou

Tratamento incompleto

- Não administração de cinco ou mais doses.

Foi calculado entre o número total de pacientes que tiveram boa adesão ao tratamento e o número total de pacientes que receberam o tratamento para cada um dos braços de estudo.

A ficha de controle da aplicação do tratamento (Apêndice E) foi o documento fonte para a avaliação da adesão ao tratamento. Foram verificadas todas as datas de administração das doses de Glucantime®. A classificação foi realizada seguindo os

critérios estabelecidos pela Gerência Técnica das Leishmanioses/SVS/MS, discriminados, conforme a seguir ³:

Coeficiente de incidência de acometimento mucoso

Foi calculado entre o total de número de casos de pacientes com acometimento mucoso até dois anos de seguimento e o número total de pacientes que foram incluídos no estudo.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram avaliados clinicamente em cada uma das visitas de controle marcadas (D10, D20, M1, M2, M3, M6, M12 e M24) para o controle do aparecimento de lesões mucosas.

Além do exame clínico realizado a cada visita programada, os pacientes foram instruídos sobre os sinais e sintomas clínicos de alerta de comprometimento mucoso: coriza, epistaxe ou obstrução nasal. Os pacientes foram orientados a procurar a equipe médica responsável pelo estudo, caso apresentassem algum desses sinais ou sintomas a qualquer momento durante o acompanhamento.

A inspeção das fossas nasais foi realizada por meio de rinoscopia anterior com a ajuda de um fotóforo e um espéculo nasal. A orofaringoscopia foi realizada com a ajuda de um fotóforo e um abaixador de língua descartável. Todos estes exames foram realizados pela pesquisadora responsável que foi devidamente capacitada para esta tarefa. No caso de lesão mucosa suspeita ou duvidosa o participante foi agendado para avaliação pelo especialista em leishmaniose mucosa do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos de Salvador, Bahia.

Para a confirmação do diagnóstico de leishmaniose mucosa foi prevista a coleta de biópsia da lesão para exame laboratorial pela PCR.

Definição de caso de leishmaniose cutâneo-mucosa:

Foi utilizada a classificação clínica das lesões mucosas nasais proposta por Lessa ⁴⁷ associado ao diagnóstico de leishmaniose cutânea.

- Estágio I: caracterizado pela nodulação da mucosa sem ulceração
- Estágio II: ulceração superficial da mucosa com lesão granulosa fina concomitante
- Estágio III: ulceração profunda da mucosa com tecido granuloso aberrante
- Estágio IV: lesão irreversível com perfuração do septo cartilaginoso por necrose
- Estágio V: envolvimento da pirâmide nasal com alterações estéticas da face.

5.19. Operacionalização do ensaio

Para implementar o estudo em campo foram redigidos os Procedimentos Operacionais Padronizados – POPs para cada uma das atividades a serem realizadas durante o estudo (Apêndice K). Para os procedimentos realizados durante o seguimento dos pacientes foi elaborada uma lista de checagem que permaneceu em cada consultório utilizado para o atendimento de pacientes (Apêndice L).

Caso os pacientes não compareceram a seu controle no CRLCP, foram realizadas visitas domiciliares considerando os intervalos de tempo de tolerância para cada controle, a disponibilidade de recursos humanos e as condições climáticas para saída ao campo (foto 13).



Foto 13 – Visitas de campo para procura de pacientes. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

5.20. Gerenciamento de dados e análise estatística

Foi realizada a dupla entrada de dados por dois digitadores independentes na própria área endêmica utilizando o programa EPIDATA versão 3,1 em português ¹⁴⁰. A análise de consistência do ingresso dos dados de ambos os digitadores foi realizada utilizando o mesmo programa.

A análise estatística foi realizada no pacote estatístico SPSS para Windows versão 16.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA), EPI INFO™ para Windows versão 3.5.1 (CDC, Atlanta, USA), e StatXact-8 (Cytel Inc; Cambridge, MA, USA) para a análise de não-inferioridade (resultados dos cálculos no Anexo F).

Na análise foram utilizadas duas abordagens. A primeira foi a análise de eficácia entre os pacientes que tiveram adesão completa ao protocolo terapêutico do ensaio. Não foram incluídos pacientes que apresentaram desvios do protocolo como a utilização de uma dose menor ou maior que a dose correspondente para seu peso; pacientes que apresentaram efeitos adversos graves que indicaram a suspensão do tratamento antes de ter recebido 16 doses; e pacientes que sem apresentar os critérios de cura, abandonaram o acompanhamento. Para esta análise os casos foram definidos baseados na confirmação parasitológica para leishmaniose por meio da cultura ou pela detecção do kDNA do parasito pela PCR.

A segunda abordagem foi para estudar aspectos da efetividade da intervenção em uma área endêmica (análise por intenção-de-tratar). Nesta análise foi incluída a totalidade de pacientes randomizados independentemente de terem ou não recebido as doses preconizadas para o estudo (tratamento irregular ou abandono), assim como aqueles que não apresentaram confirmação parasitológica; simulando a situação do atendimento de rotina no CRLCP, onde o tratamento é iniciado em pacientes com lesões compatíveis com leishmaniose cutânea e resultado positivo da IDRM. Todos os pacientes excluídos da análise de eficácia por desvios do protocolo foram considerados na abordagem de intenção-de-tratar como tendo apresentado falha terapêutica.

Estatística descritiva

Para a análise descritiva foram definidas duas unidades de análise: a primeira considera o paciente, e a segunda a lesão de leishmaniose cutânea considerando que um paciente pode ter mais de uma lesão. Para a aproximação dos valores foi utilizada as regras recomendadas por Bisquerra e cols.¹⁴¹.

A normalidade das variáveis contínuas foi testada com a prova de Kolmogorov-Smirnov. Dados contínuos de distribuição normal foram descritos utilizando médias mais ou menos um desvio-padrão (DP). Dados contínuos com distribuições afastadas da normalidade foram descritos como medianas com os respectivos quartis 25 (Q_{25}) e 75 (Q_{75}). Dados dicotômicos e nominais foram apresentados como frequências absolutas e relativas.

Estatística inferencial

A comparação entre variáveis nominais foi realizada utilizando o teste não paramétrico do qui-quadrado de Pearson, e para tabelas 2 x 2 que tiveram valores esperados menores que 5 foi utilizado o Teste Exato de Fisher.

Foi calculado o coeficiente de incidência de cura para cada um dos braços de tratamento. Com estes dois valores foi calculada a diferença (δ) entre as duas doses e seu respectivo intervalo de confiança¹⁴². A hipótese de não inferioridade da dose baixa de antimonial seria aceita se o valor superior do intervalo de confiança calculado fosse menor que o valor proposto a priori de 15%. (δ_0)¹¹¹. Porém é possível a presença de vários cenários para a interpretação destes resultados, sendo utilizada como referência a figura 4, que demonstra estes cenários para um IC95% bicaudal¹¹². Foi fixado um α de 5% para aceitar a hipótese de que a dose baixa não é inferior, sendo de fato inferior, e um β de 80% para aceitar que a dose baixa é um tratamento inferior, sendo realmente um tratamento não inferior.

Foi utilizada a análise de sobrevida para avaliar o tempo transcorrido entre o início do tratamento até a falha utilizando o método atuarial com intervalos fixos que se

adaptaram melhor ao seguimento dos pacientes avaliados em tempos mais ou menos fixos de 30 dias após o final do tratamento. Considerando que o intervalo de tolerância para cada controle foi de ± 10 dias foi utilizado intervalos fixos de 10 dias. Todos os pacientes que não apresentaram o desfecho em estudo sejam por abandono ou por desvios do protocolo foram considerados como censurados "0".

Para a análise intra-grupo de segurança bioquímica e eletrocardiográfica foi utilizado o teste t para amostras pareadas, comparando a média dos dados nos dias 0, 10 e 20. Para a aplicação do testes t para amostras pareadas foi assumido que pelo tamanho das amostras a distribuição das médias apresentava distribuição normal, seguindo o teorema do limite central ¹⁴³⁻¹⁴⁴. Para os desfechos categóricos pareados foi utilizado o teste de McNemar.

Para detectar as diferenças inter-grupos, as comparações das variáveis contínuas de distribuição normal foram realizadas por meio do teste de t de Student, e as variáveis que não apresentaram distribuição normal foram analisadas pelo teste de Mann-Withney.

Para a análise das médias das diferentes provas bioquímicas foi utilizada ANOVA para calcular as diferenças entre as médias das duas doses utilizadas.

A significância das diferenças observadas foi considerada relevante para uma probabilidade de erro tipo I menor ou igual a 0,05.

5.21. Considerações éticas

Todos os pacientes ou seus responsáveis legais, no caso de menores de idade, foram informados sobre os possíveis riscos do estudo e foram solicitados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Apêndice B).

O TCLE foi explicado por uma técnica de enfermagem moradora da área de Corte de Pedra e devidamente capacitada para esta tarefa. Após a assinatura, uma cópia

ficou no estabelecimento de saúde e outra cópia foi entregue ao paciente ou responsável.

Os procedimentos foram executados dentro do rigor ético, sendo garantida assistência médica para qualquer eventualidade durante o acompanhamento. Foi indicado um telefone de referência com possibilidade de ligação a cobrar durante as 24 horas do dia para comunicar prováveis efeitos adversos ou outras eventualidades que precisassem de atendimento médico.

Devido ao potencial risco de desenvolvimento da forma mucosa da doença relacionada à infecção por *L. (V.) braziliensis*, os pacientes foram acompanhados em conjunto com a equipe de Otorrinolaringologia da UFBA para a detecção precoce dessa forma clínica, havendo previsão de realização de mais uma avaliação quando os pacientes completarem cinco anos após o tratamento.

A privacidade e o sigilo de todos os dados e informações recolhidas dos participantes do estudo, incluindo as provenientes de amostras clínicas foram garantidos. Todos os dados dos participantes foram registrados usando uma senha de acesso de proteção e todos os registros em cópia impressa permanecerão em um local de acesso restrito no próprio CRLCP. O acesso aos dados eletrônicos e impressos ficou restrito apenas ao pessoal autorizado do estudo.

O estudo cumpriu com as recomendações das resoluções 196/1996 e 251/1997 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

O projeto foi aprovado pelo CEP da Faculdade de Medicina da UnB - processo CEP-FM 007/2004- em 03/03/2004 (Anexo G).

5.22. Conflitos de interesse

Os pesquisadores envolvidos neste projeto declararam que não existem conflitos de interesse em relação a qualquer benefício derivado dos resultados desta pesquisa.

5.23. Visitas de monitoramento

Foram realizadas duas visitas de monitoramento na área endêmica, a primeira realizada no dia 04/03/06 e a segunda entre o dia 02 ao 04/10/06 por parte do orientador e co-orientadora da tese.

5.24. Registro do ensaio

O ensaio foi registrado no site do *ClinicalTrials.gov* do Instituto Nacional de Saúde do Estados Unidos com o número NCT00317980 ¹⁴⁵ (Anexo H).

5.25. Financiamento

Este ensaio recebeu financiamento da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde; Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal - FAPDF (Processo PRONEX/FAPDF 193.000-114/2004); Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC; Programa de Bolsas de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq/MCT; Programa de Bolsas de Pós-graduação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CNPq/MCT.

6. RESULTADOS

6.1. Descrição das características da população avaliada para a seleção da amostra

No período compreendido entre janeiro de 2006 até janeiro de 2007, 280 pacientes preencheram todos os critérios de inclusão (82,3% do total da amostra calculada) de um total de 1.126 pacientes atendidos no CRLCP. Devido à falta de disponibilidade de Glucantime® do mesmo lote do estudo, foi interrompida a inclusão do restante de pacientes da amostra calculada.

Do total de pacientes examinados na triagem do CRLCP, 846 (75%) não cumpriram os critérios de inclusão do ensaio clínico. A distribuição percentual das causas da não inclusão está demonstrada na tabela 6, podendo-se observar que a maior proporção de pacientes apresentava idade fora do intervalo de inclusão (241 pacientes), seguido por aqueles que procuraram atendimento apresentando lesões não compatíveis com LC (134 pacientes), e 133 pacientes que foram incluídos em outros ensaios clínicos realizados no mesmo período.

Trinta e um pacientes não aceitaram participar do estudo, principalmente no período inicial do ensaio clínico, aparentemente pela falta de familiaridade para explicar o termo de consentimento pela equipe do estudo e ao temor de alguns pacientes em relação aos procedimentos de diagnóstico.

Tabela 6 – Características dos pacientes examinados no CRLCP que não preencheram os critérios de inclusão. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006-2007.

Causas de não inclusão	Nº de pacientes (n=1.126)	%
Idade < 7 anos ou > 50 anos	241	21,4
Lesões não compatíveis com leishmaniose cutânea	134	11,9
Participação em outros projetos de pesquisa	133	11,8
IDRM negativa	68	6,0
Antecedente de leishmaniose	52	4,6
Residência distante do CRLCP*	40	3,6
Recusa a participar do estudo	31	2,8
Presença de leishmaniose mucosa	29	2,6
Presença de leishmaniose disseminada	27	2,4
IDRM realizada com antígeno de lote diferente aos lotes do estudo	18	1,6
Ausência de residência fixa na área	18	1,6
Contraindicação para o uso do Glucantime	17	1,5
Não seguimento da rotina padronizada de inclusão [†]	15	1,3
Falta de disponibilidade para dar continuidade ao tratamento e ao acompanhamento	08	0,7
Antecedente de uso de drogas leishmanicidas para a doença atual	07	0,6
Contraindicação para procedimentos diagnósticos	05	0,4
Tempo de lesão < 2 semanas ou > 20 semanas	03	0,3
Total de pacientes excluídos	846	75,1

* Considerou-se residência distante quando o deslocamento do paciente até o CRLCP (ida e retorno) seria equivalente a uma viagem de mais de 6 horas no veículo disponível para o acompanhamento do ensaio.

[†] Pacientes que apresentaram todos os critérios de inclusão foram excluídos por erro durante a triagem primária.

Na figura 9 está demonstrada a distribuição dos pacientes segundo mês de inclusão, e o número de IDRM realizadas no CRLCP. Nesta figura pode-se observar a distribuição temporal dos casos de LTA na área, sendo a partir do mês de janeiro a maior incidência de casos, com pico no mês de maio. A inclusão para o estudo iniciou no último dia do mês de janeiro, mês no qual se observa uma grande desproporção entre o número de casos e o número de inclusões. No mês de junho foram incluídos unicamente pacientes no início do mês para evitar a falta de adesão ao tratamento no período das festas juninas. Da mesma forma não foram incluídos pacientes no mês de dezembro para evitar a falta de adesão ao tratamento durante as celebrações do fim do ano.

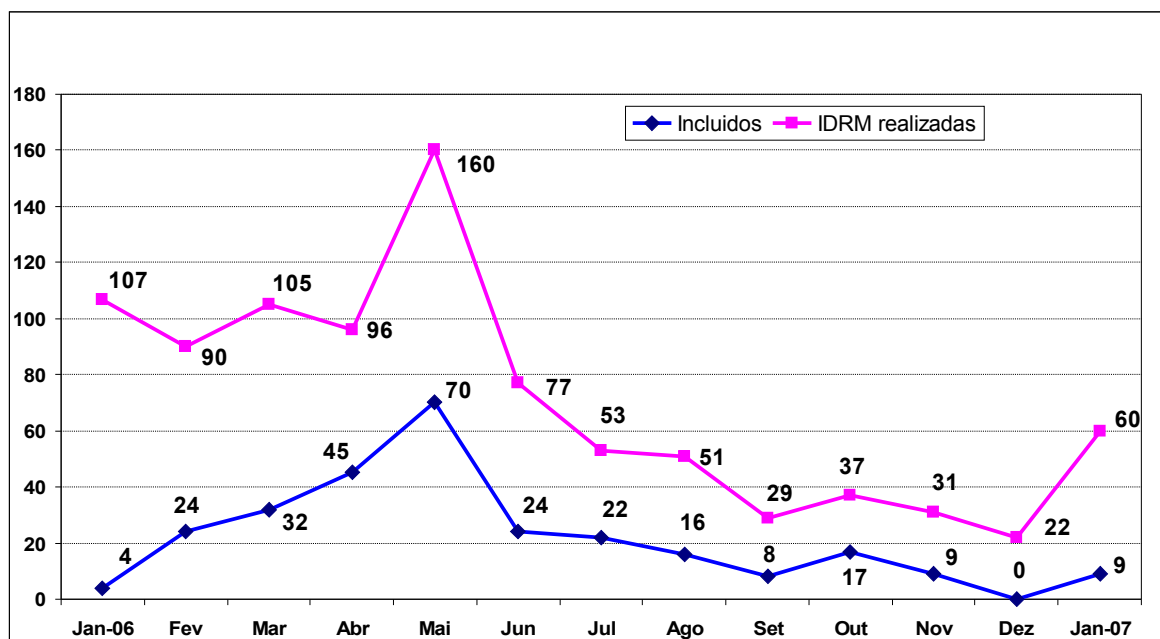


Figura 9 - Distribuição dos pacientes incluídos e IDRMs realizadas no CRLCP, segundo mês de inclusão. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Os municípios de procedência dos pacientes incluídos são descritos na figura 10 sendo os municípios de Wenceslau Guimarães e Ituberá os que contribuíram com a maior quantidade de pacientes, reflexo da distribuição de casos que se apresenta nesse circuito de produção de LTA no sul da Bahia.

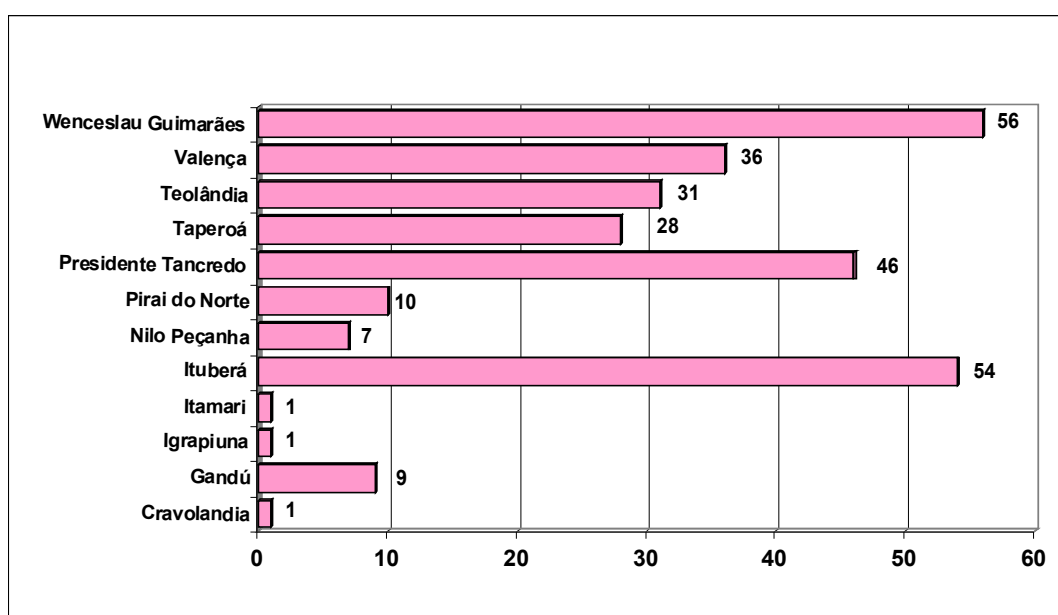


Figura 10 - Distribuição dos pacientes incluídos, segundo município de procedência. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

6.2. Comparabilidade dos grupos de estudo na linha de base

No total foram randomizados 280 pacientes, 140 em cada braço de tratamento. Na tabela 7 são apresentadas as características demográficas dos grupos de estudo, 67% eram do sexo masculino. A mediana da idade foi de 21 anos (Q_{25} : 15 – Q_{75} : 31), 11% eram analfabetos e 61% apresentaram escolaridade entre a primeira e a quarta série do ensino fundamental.

A mediana do tempo de residência na área foi de 12 anos (Q_{25} : 5 – Q_{75} : 20) com máximo de 50 anos. A mediana do tempo gasto para se deslocar da residência até o CRLCP pela via habitual foi de 120 minutos (Q_{25} : 60 – Q_{75} : 150), com um intervalo entre 10 minutos até 4 horas.

Nove por cento dos pacientes (25) tinham o antecedente de ter realizado uma IDRM, cinco pacientes tinham realizado a IDRM até 30 dias antes de realizar o teste para a inclusão (17, 22, 24, 26 e 30 dias respectivamente). Os participantes referiram ter outros familiares em casa com LTA durante o último ano com referência ao dia da entrevista (37,5%), além de 60% deles relatarem que também observaram casos de LTA na vizinhança no mesmo período. Dos 251 pacientes que referiram ter animais domésticos em casa, 14% informaram ter animais com lesões compatíveis com LTA.

Tabela 7 - Características demográficas na linha de base dos pacientes incluídos segundo dose de antimonial administrado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Características	Total (n=280)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)
Idade em anos, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	21 (15 - 31)	20,5 (15 - 31,7)	21 (15 - 31)
Sexo, n (%)			
Homens	188 (67,1)	94 (67,1)	94 (67,1)
Mulheres	92 (32,9)	46 (32,9)	46 (32,9)
Anos de estudos concluídos, n (%)			
Nenhum	32 (11,4)	17 (12,1)	15 (10,7)
1 – 4 série incompleta do EF	107 (38,2)	50 (35,7)	57 (40,7)
4 série completa do EF	63 (22,5)	33 (23,6)	30 (21,4)
5 – 8 série incompleta EF	45 (16,1)	24 (17,1)	21 (15,0)
Ensino fundamental completo	12 (4,3)	08 (5,7)	04 (2,9)
Ensino médio incompleto	14 (5,0)	06 (4,3)	08 (5,7)
Ensino médio completo	06 (2,1)	02 (1,4)	04 (2,9)
Educação superior completa	01 (0,4)	0	01 (0,7)
Tempo de residência no endereço atual em meses, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	144 (60 - 240)	150 (84 - 240)	144 (48 - 237)
Tempo de deslocamento até o CRLCP em minutos, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅), n=267 *	120 (60 - 150)	120 (60 - 150)	120 (60 - 150)
Antecedente de aplicação de IDRM, n (%)	25 (8,9)	15 (10,7)	10 (7,1)
Casos de leishmaniose na família no último ano, n (%)	105 (37,5)	51 (36,4)	54 (38,6)
Casos de leishmaniose na vizinhança no último ano, n (%), n=279 †	167 (59,9)	84 (60,0)	83 (59,7)
Presença de animais domésticos com lesões compatíveis com leishmaniose, n (%), n=251 ‡	35 (13,9)	18 (14,1)	17 (13,8)

* Em 13 pacientes não houve registro de resposta para esta característica.

† Em um paciente não houve registro de resposta para esta característica.

‡ 26 pacientes não tinham animais domésticos e em três pacientes não houve registro de respostas para esta característica.

As características clínicas de base dos pacientes incluídos estão demonstradas na tabela 8. A média do índice de massa corporal foi de 20,6 (DP = 3,6), estimativa que se encontra dentro dos valores de referência normais segundo a OMS. Setenta e sete por cento dos pacientes incluídos apresentavam no momento do diagnóstico da LC algum tipo de parasito intestinal, sendo as mais prevalentes a presença de ancilostomídeos e de *Ascaris lumbricoides* com 61% e 53% respectivamente do total de exames positivos.

Tabela 8 - Características clínicas na linha de base dos pacientes incluídos no estudo segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Características	Total de pacientes (n=280)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)
IMC, média (DP), n = 279 *	20,6 (3,6)	20,9 (3,8)	20,4 (3,4)
Presença de parasitose intestinal, n (%), n=278 †	213 (76,6)	106 (76,3)	107 (77,0)
Espécie de parasitos intestinais em exames positivos, n (%)			
Ancilostomídeos	129 (60,6)	61 (57,5)	68 (63,6)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	112 (52,6)	59 (55,7)	53 (49,5)
<i>Trichuris trichiura</i>	55 (25,8)	25 (23,6)	30 (28,0)
<i>Schistosoma mansoni</i>	11 (5,2)	04 (3,8)	07 (6,5)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	05 (2,3)	03 (2,8)	02 (1,9)
<i>Entamoeba coli</i>	05 (2,3)	03 (2,8)	02 (1,9)
<i>Enterobius vermicularis</i>	04 (1,9)	01 (0,9)	03 (2,8)
<i>Giardia lamblia</i>	02 (0,9)	01 (0,9)	01 (0,9)
Maior diâmetro da IDRM em mm, mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	16 (14 – 20)	16 (14 – 19)	16 (14 – 20)
Pesquisa de <i>Leishmania sp.</i> , n (%)			
Cultura positiva de pele	219 (78,2)	113 (80,7)	106 (75,7)
Cultura positiva de linfonodo, n = 60 ‡	27 (45,0)	12 (41,4)	15 (48,4)
Cultura positiva de pele ou linfonodo	221 (78,9)	114 (81,4)	107 (76,4)
kDNA - PCR positivo	250 (89,3)	124 (88,6)	126 (90,0)
Cultura ou kDNA - PCR positivo	272 (97,1)	136 (97,1)	136 (97,1)
Tempo de lesão em pele, dias, mediana (Q ₂₅ - Q ₇₅)	30 (28 – 60)	35 (28 – 60)	30 (25,7– 60)
Presença de adenomegalia, n (%)	225 (80,4)	112 (80,0)	113 (80,7)
Tempo de aparecimento da adenomegalia em dias, mediana (Q ₂₅ - Q ₇₅), n = 215 §	35 (25 – 60)	35 (28 – 60)	33,5 (21 – 60)
Outros sintomas, n (%)			
Presença de exsudato	198 (70,7)	96 (68,6)	102 (72,9)
Prurido	177 (63,2)	89 (63,6)	88 (62,9)
Dor local	176 (62,9)	87 (62,1)	89 (63,6)
Edema	21 (7,5)	08 (5,7)	13 (9,3)
Odor fétido	10 (3,6)	04 (2,9)	06 (4,3)
Ardor	08 (2,9)	05 (3,6)	03 (2,1)
Linfangite	03 (1,1)	02 (1,4)	01 (0,7)
Outros (febre, pirose, dor corporal)	06 (2,1)	02 (1,4)	04 (2,9)
Número de lesões por paciente, mediana (Q ₂₅ - Q ₇₅)	01 (1 – 2)	01 (1 – 2)	01 (1 – 2)
Localização das lesões por paciente, n (%)			
Membros inferiores	189 (67,5)	97 (69,3)	92 (65,7)
Membros superiores	75 (26,8)	30 (21,4)	45 (32,1)
Tórax / abdome	36 (12,9)	17 (12,1)	19 (13,6)
Cabeça e pescoço	33 (11,8)	21 (15,0)	12 (8,6)
Glúteos / genitais	07 (2,5)	04 (2,9)	03 (2,1)

Continua

Continuação

Características	Total de pacientes (n=280)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)
Área ulcerada total por paciente em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	208,9 (99,0 – 460,2)	203,4 (99,0 – 465,9)	219,1 (97,2 – 455,3)
Número total de lesões	492	254	238
Diâmetro sagital em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅) □	10 (05– 16,7)	09 (04– 15,2)	10 (05 – 17)
Diâmetro transversal em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅) □	11 (06 – 19)	11 (06 – 17)	11 (5,7–20,2)
Área ulcerada por lesão em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅) □	83,6 (22 – 243,9)	79,7 (23,6 – 219,9)	86,4 (19, 6 – 267,0)

* Um paciente não tinha dados de altura disponíveis para o cálculo do IMC

† Dois pacientes não disponibilizaram amostras para o exame de fezes (1 caso em cada grupo de tratamento)

‡ Grupo A (n = 29), Grupo B (n = 31)

§ 10 pacientes não tinham dados disponíveis sobre esta característica (3 no Grupo A e 7 no Grupo B)

□ A unidade de análise é a lesão

Dos 280 pacientes incluídos, 245 utilizaram o primeiro lote de antígeno destinado para o estudo, e o segundo lote foi utilizado nos últimos 35 pacientes. A mediana do diâmetro maior da IDR_M foi 16 mm (Q₂₅: 14 – Q₇₅: 20). A positividade da cultura do aspirado da lesão cutânea, do aspirado de linfonodo e da combinação de ambas as culturas foi de 78,2%; 46,7%; e 78,9% respectivamente. A positividade do kDNA-PCR foi 89,3%. A combinação de ambos os métodos de diagnóstico, cultura e PCR, incrementou a positividade para 97,1% (tabela 8). Oito pacientes não tiveram demonstração da presença de *Leishmania* pela técnica parasitológica convencional ou pelo método molecular.

A mediana do tempo de evolução das lesões cutâneas foi 30 dias (Q₂₅: 28 – Q₇₅: 60); 80% referiram presença de linfonodos, com mediana de evolução de 35 dias (Q₂₅: 25 – Q₇₅: 60), maior que o tempo de aparecimento das lesões cutâneas. Além da presença de linfonodos, os pacientes também mencionaram outros sintomas relacionados à LTA, tais como: exsudato nas lesões (71%), prurido (63%), assim como dor no local da lesão (63%).

Os 280 pacientes incluídos apresentavam um total de 492 lesões. Sessenta e três por cento tinham uma única lesão. A área total comprometida obtida pela somatória de todas as úlceras que apresentava cada paciente teve uma mediana de 208,9 mm² (Q₂₅: 98,6 mm² – Q₇₅: 460,2 mm²).

Dois de cada três pacientes apresentavam lesões localizadas nos membros inferiores (Figura 11). A mediana do diâmetro sagital das lesões foi 10 mm (Q₂₅: 5 – Q₇₅: 16,7), e do diâmetro transversal foi 11 mm (Q₂₅: 6 – Q₇₅: 19).

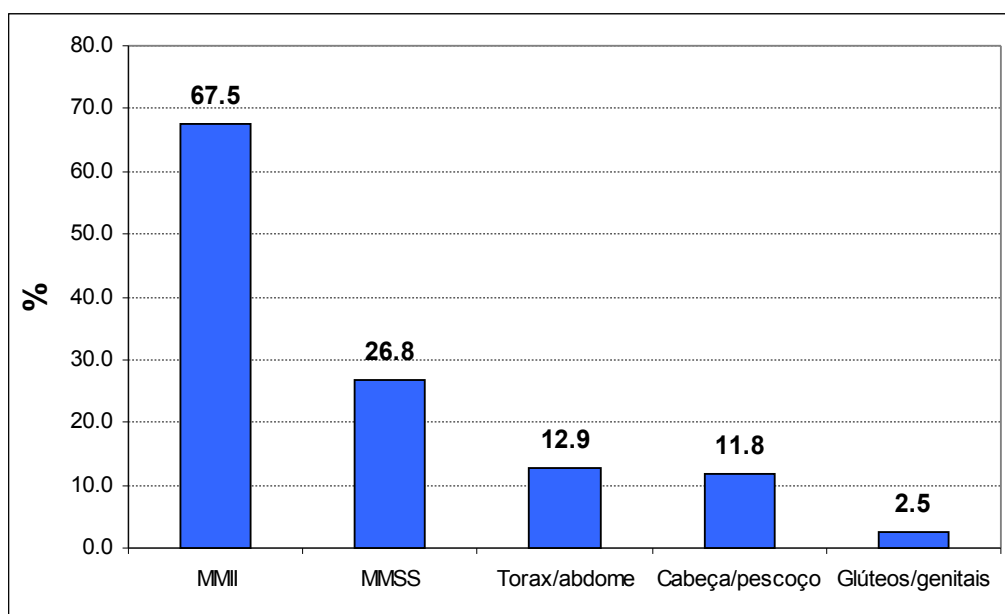


Figura 11 - Distribuição percentual da localização das lesões de LTA (n=280 pacientes). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.

As características do acometimento linfático nas lesões de leishmaniose estão demonstradas na tabela 9. Dos 215 pacientes que referiram o tempo de aparição da adenomegalia, 39% apresentaram adenomegalia concomitantemente ao aparecimento da lesão cutânea, 32% referiram que a presença de adenomegalia precedeu o aparecimento da lesão cutânea, e 29%, que o aparecimento foi depois da lesão em pele. A associação de linfangite às lesões cutâneas foi de 18%.

Tabela 9 - Distribuição percentual das características do acometimento linfático, segundo grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Características	Total de pacientes (n=280)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)
Presença de adenomegalia referida pelo paciente	225 (80,4)	112 (80,0)	113 (80,7)
Tempo de aparecimento com relação ao aparecimento da lesão cutânea, n (%) [†]			
Antes	68 (31,6)	34 (31,2)	34 (32,1)
Concomitante	84 (39,1)	42 (38,5)	42 (39,6)
Após	63 (29,3)	33 (30,3)	30 (28,3)
Presença de adenomegalia ao exame clínico, n (%)	265 (94,6)	133 (95)	132 (94,3)
Presença de linfangite, n (%) [†]	50 (17,9)	19 (13,6)	31 (22,1)
Presença de adenomegalia + linfangite [‡]	47 (16,8)	17 (12,1)	30 (21,4)

* Grupo A: n = 109, Grupo B: n = 106

[†] Grupo B: 02 pacientes sem resposta.

[‡] Três pacientes apresentaram linfangite sem adenomegalia (2 no Grupo A, e 1 no grupo B).

A tabela 10 apresenta os antecedentes patológicos referidos pelos pacientes antes do processo de inclusão, sendo o mais frequente a parasitose intestinal (55,7%). Outras doenças infecciosas e parasitárias como: parotidite, varicela, sarampo Guillain Barré, “hepatite”, abscessos, febre reumática, “micose”, “virose” “febre intestinal”, faringoamigdalite, gripe, pneumonia, infecção urinária, sinusite, e otite foram referidos por 12% dos pacientes. Seis por cento dos entrevistados mencionaram dores de diferente etiologia tais como: cefaléia, cólica renal, dismenorréia, “dor na coluna”, “dor nos ossos”, “dor nas pernas”, “dor no pé da barriga”, “dor gasturada”. Um por cento dos pacientes citaram: convulsões, “doença neurológica” e “doença da cabeça”. Percentagem semelhante referiu doenças como “depressão” e “nervoso”. Unicamente, 29 % dos entrevistados não referiram doenças progressas.

Tabela 10 - Distribuição percentual das doenças referidas pelos pacientes incluídos segundo dose de antimonial recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Doenças concomitantes	Total (n=280) %*	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140) %*	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140) %*
Parasitose intestinal	55,7	55,7	55,7
Outras doenças infecciosas e parasitárias	12,1	13,6	10,7
Dores de diferente etiologia	5,7	5,7	5,7
Síndromes inespecíficas †	5,0	6,4	3,6
Doenças atópicas	3,6	2,1	5,0
Hipertensão arterial	1,1	2,1	0
Doenças do SNC e periférico	1,1	0,7	1,4
Doenças psiquiátricas	1,1	2,1	-
Sem doença	29,3	29,3	29,3
Total de respostas	321	165	156

* Percentagens em relação ao "n" de pacientes.

† Anemia, tontura, hipotensão, gastrite, "inflamação no rim", icterícia, palpitações, "lesões na testa", tumor.

Quarenta e quatro por cento dos pacientes (124) referiram internações hospitalares prévias, as principais causas de internação foram as doenças infecciosas (28%), seguidas de doenças gineco-obstétricas (22%) e um de cada cinco pacientes referiu ter sido internado por traumatismos (tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição percentual dos pacientes incluídos no ensaio segundo antecedente de internações anteriores e às suas causas segundo grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Internações anteriores	Total (n=280)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)
Sim, n (%)	124 (44,3)	62 (44,3)	62 (44,3)
CAUSAS, n (%) * †			
Doenças infecciosas e parasitárias	34 (28,3)	17 (27,9)	17 (28,8)
Doenças gineco-obstétricas	26 (21,7)	14 (23,0)	12 (20,3)
Traumatismos e acidentes	24 (20,0)	13 (21,3)	11 (18,6)
Dores de diferente etiologia	21 (17,5)	09 (14,8)	12 (20,3)
Doenças atópicas	10 (8,3)	04 (6,6)	06 (10,2)
Doenças do SNC e periférico	02 (1,7)	01 (1,6)	01 (1,7)
Doenças reumatológicas	01 (0,8)	01 (1,6)	0
Outras doenças ‡	27 (22,5)	14 (23,0)	13 (22,0)
Total de respostas	145	73	72

* Percentagens em relação ao “n” de pacientes que foram internados.

† Quatro pacientes excluídos sem dados (1 no Grupo A e 3 no Grupo B)

‡ Outras doenças: derrame pleural, desidratação, diarreia, dor de garganta, gastrite, hérnia, problema intestinal, problemas renais, tontura, tumor, vômitos, aumento frequência cardíaca, “empolgação no corpo”, caroço no pescoço, celulite no membro inferior, fimose, sangramento nasal, edema em membro inferior, hérnia.

Na análise do tipo de medicamentos que os pacientes estavam recebendo no momento da inclusão ou uma semana antes foi encontrado o uso mais frequente de antibióticos com 69%, o que reflete a conduta inicial dos pacientes e dos serviços de saúde do primeiro nível de atenção diagnosticando as lesões por LTA como infecção de pele (tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição do uso e tipo de medicamentos nos pacientes incluídos no ensaio clínico segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Uso de medicamentos	Total n=280 (%)	Grupo A 5 mg/kg/d n=140 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n=140 (%)
Sim	68 (24,3)	29 (20,7)	39 (27,9)
Tipo de medicamentos [*]			
Antibióticos [†]	47 (69,1)	21 (72,4)	26 (66,7)
Anti-inflamatórios	11 (16,2)	03 (10,3)	08 (20,5)
Anticoncepcionais	07 (10,3)	04 (13,8)	03 (7,7)
Antiparasitários	02 (2,9)	01 (3,4)	01 (2,6)
Anti-hipertensivos	01 (1,5)	01 (3,4)	-
Outros medicamentos orais [‡]	03 (4,4)	-	03 (7,7)
Total de respostas	71	30	41

* Percentagens em relação ao “n” de pacientes que utilizava algum medicamento.

[†] Amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatínica, cefalexina, sulfametoxazol-trimetoprim-, tetraciclina, eritromicina.

[‡] Outros medicamentos orais: “Gardenal”, “levedura de cerveja”, “salsa caroba”, “betametasona”.

6.3. Eficácia terapêutica – análise por protocolo

Descrição da população incluída na análise por protocolo

Para a análise de eficácia do tratamento foram incluídos 180 pacientes. Cem pacientes foram excluídos deste tipo de análise (35,7%), sendo a principal causa de retirada a perda durante o seguimento (73 pacientes). Oito pacientes apresentaram cultura e PCR negativo (critério final de inclusão no estudo), quatro foram excluídos por falta de adesão ao tratamento (uso de menos de 16 doses); e 15 pacientes por desvios do protocolo, dos quais oito tiveram erro na aferição do peso e, seis receberam mais de 20 doses. Um paciente conseguiu ampolas de Glucantime[®] adicionais na própria comunidade e cinco receberam uma dose adicional no próprio CRLCP, e um paciente tinha antecedente de tratamento com antimonial pentavalente (tabela 13).

Tabela 13 - Causas de exclusão após a randomização e alocação nos respectivos grupos de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Causas	Total de pacientes (n=100)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=49)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=51)
Perda durante o seguimento *	73	33 (84,6)	40 (78,4)
M1 não avaliado †	30	10 (20,4)	20 (39,2)
M2 não avaliado	25	14 (28,6)	11 (21,6)
M3 não avaliado	18	09 (18,4)	09 (17,6)
kDNA-PCR e cultura negativa	08	04 (8,2)	04 (7,8)
Falta de adesão ao tratamento ‡	04	02 (4,1)	02 (3,9)
Erro na aplicação do protocolo			
Dosagem incorreta §	08	05 (10,2)	03 (5,9)
Maior de 20 doses	06	04 (8,2)	02 (3,9)
Antecedente de tratamento Sb ⁺⁵ ¶	01	01 (2,0)	-
Presença de efeitos adversos graves	00	-	-
Retirada do consentimento	00	-	-

* $\chi^2 = 0,4$ gl=1 p = 0,50

† $\chi^2 = 4,2$ gl=1 p = 0,04

‡ Grupo A: 166 (11 doses), 173 (06 doses). Grupo B: 168 (05 doses), 250 (12 doses).

§ Grupo A: 012 (erro na aferição do peso ≥ 10 kg), 187 (dose total em 11 dias), 188 (erro na aferição do peso ≥ 10 kg), 262 (erro na aferição do peso ≥ 10 kg), 268 (dosagem maior ao indicado). Grupo B: 013 (erro na aferição do peso ≥ 10 kg), 057 (dosagem menor ao indicado), 249 (dosagem menor ao indicado).

|| Grupo A: 029 (21 doses), 075 (21 doses), 116 (21 doses), 164 (21 doses). Grupo B: 074 (21 doses), 158 (23 doses).

¶ Um paciente recebeu tratamento completo com antimonial 03 meses antes de entrar no ensaio, verificado através das fichas SINAN.

As características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes incluídos para a análise por protocolo são apresentadas na tabela 14, onde se demonstra que não houve diferenças significativas entre os grupos, assim como não se apresentaram diferenças significativas entre os grupos de pacientes excluídos da análise (Apêndice M).

Tabela 14 - Características demográficas e clínicas de base dos pacientes incluídos para a análise por protocolo segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Características	Grupo A (5 mg/kg/d) (n=91)	Grupo B (15 mg/kg/d) (n=89)	Valor <i>p</i>
Idade em anos, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	20 (14 – 33)	22 (14,5 – 31,5)	0,919
Sexo, n (%)			
Homens	59 (64,8)	54 (60,7)	0,564
IMC, media (DP)	20,8 (3,8)	20,6 (3,7)	0,613
Presença de parasitose intestinal, n (%)	68 (75,6) *	71 (79,8)	0,498
Diâmetro maior da IDR em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	16 (14 – 20)	16 (13 – 20)	0,925
Pesquisa de <i>Leishmania sp.</i> , n (%)			
Cultura positiva de pele	74 (81,3)	73 (82,0)	0,903
Cultura positiva de gânglio †	08 (40,0)	10 (43,5)	0,818
Cultura positiva de pele e gânglio	75 (82,4)	73 (82,0)	0,945
kDNA – PCR positivo	84 (92,3)	82 (92,1)	0,965
Tempo de doença em pele em dias, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	35 (28 – 60)	30 (28 – 60)	0,846
Presença de adenomegalia, n (%)	71 (78,0)	73 (82,0)	0,502
Tempo de aparecimento da adenomegalia em dias, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅) ‡	34 (26,5 – 57,0)	33,5 (21,0 – 54,8)	0,654
Outros sintomas, n (%)			
Presença de secreção	61 (67,0)	68 (76,4)	0,163
Prurido	56 (61,5)	55 (61,8)	0,971
Dor local	54 (59,3)	58 (65,2)	0,420
Edema	05 (5,5)	08 (9,0)	0,365
Mão cheiro	03 (3,3)	03 (3,4)	0,978
Ardor	03 (3,3)	03 (3,4)	0,978

Continua

Continuação

Características	Grupo A (5 mg/kg/d) Incluídos (n=91)	Grupo B (15 mg/kg/d) Incluídos (n=89)	Valor <i>p</i>
Linfangite	02 (2,2)	01 (1,1)	0,574
Outros (febre, pirose, dor corporal)	02 (2,2)	02 (2,2)	0,982
Número de lesões por paciente, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	01 (1 – 2)	01 (1 – 2)	0,347
Localização das lesões por paciente, n (%)			
Membros inferiores	59 (64,8)	55 (61,8)	0,672
Membros superiores	23 (25,3)	32 (36,0)	0,120
Tórax / abdome	14 (15,4)	13 (14,6)	0,884
Cabeça e pescoço	14 (15,4)	10 (11,2)	0,413
Glúteos / genitais	02 (2,2)	03 (3,4)	0,632
Diâmetro sagital das lesões em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	09 (4 -15)	09 (5 – 16)	0,756
Diâmetro transversal das lesões em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	11 (5 – 17)	10 (6 – 19)	0,920
Número total de lesões, n (%)	166	159	
Área ulcerada por lesão em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅), n = 325 lesões	76,6 (18,9 – 201,8)	70,7 (22 – 230,9)	0,913
Área total ulcerada por paciente em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	186,9 (99 – 446,9)	207,3 (99 – 419,0)	0,861
Presença de lesões satélites, n (%)	18 (19,8)	18 (20,2)	0,941

* Um paciente sem dados no Grupo A

† n = 43 (Grupo A: n = 20; Grupo B: n = 23)

‡ n = 138 (Grupo A: n = 70; Grupo B: n = 68)

O fluxograma que representa o processo de inclusão e seguimento de pacientes está demonstrado na figura 12, seguindo o modelo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*).

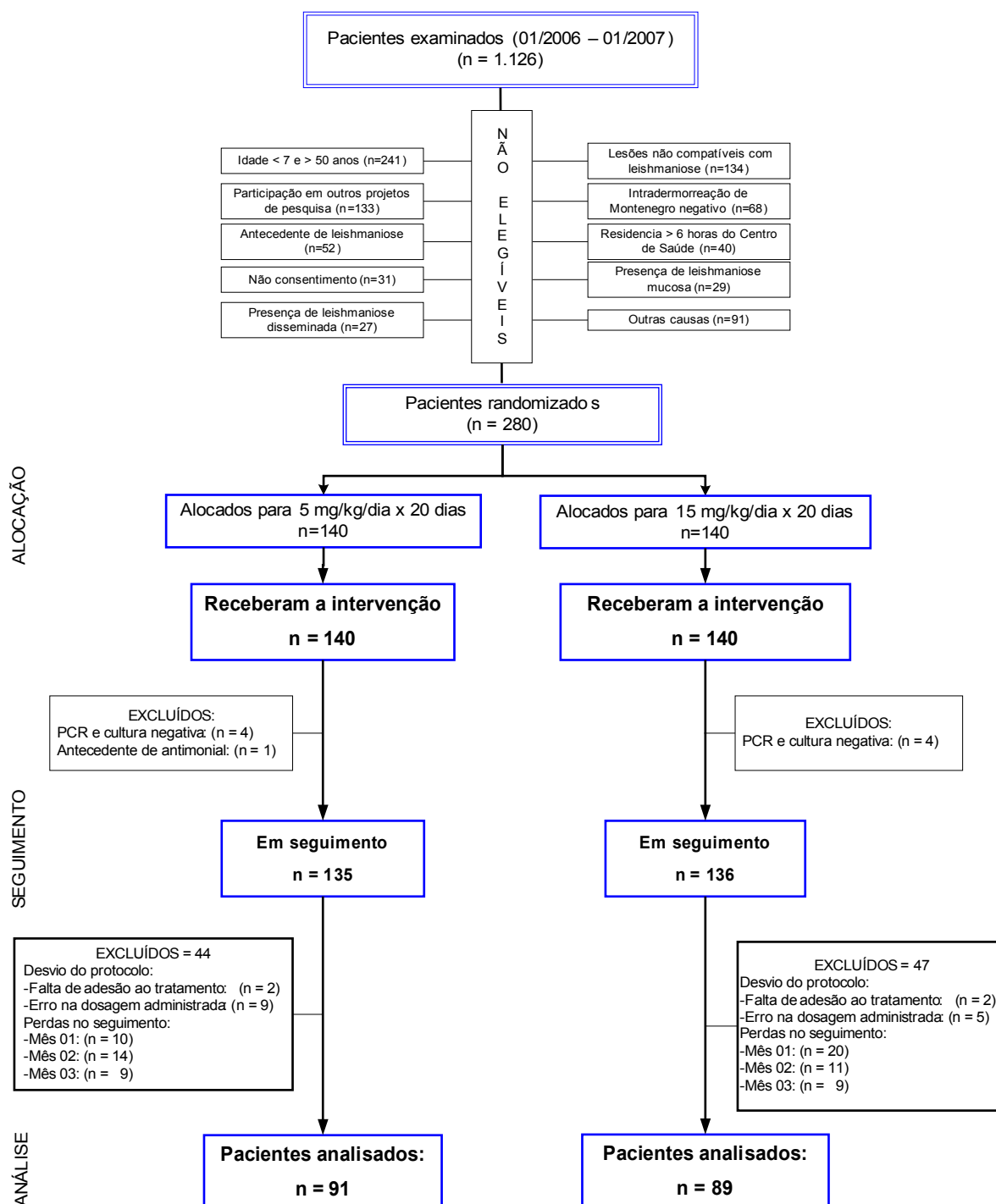


Figura 12 - Fluxograma da triagem, causas de exclusão, randomização, seguimento e análise de pacientes por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.

Coeficiente de incidência de cura clínica nos grupos de estudo (3 meses)

Segundo a análise por protocolo (tabela 15), o coeficiente de incidência de cura na amostra total após três meses \pm 10 dias após a finalização do tratamento foi de 14,4% (IC95% 9,7 a 20,4).

A incidência de cura no grupo A (5 mg/kg/d) foi 8,8% (IC95% 3,9 a 16,6) e 20,2% (IC95% 12,4 a 30,1) no grupo B (15 mg/kg/d), com uma diferença de 11,4% (IC95% 1,3 a 21,6), $\chi^2 = 4,8$ gl=1 $p = 0,029$.

Coeficiente de incidência de melhora clínica nos grupos de estudo (3 meses)

Melhora clínica foi definida como lesões 100% epitelizadas, porém com descamação superficial e/ou eritema, que na rotina não precisariam de re-tratamento. Analisando o conjunto das duas categorias de desfecho, cura e melhora, se obteve um coeficiente de cura/melhora global de 41,7% (IC95% 34,4 a 49,2), 35,2% (IC95% 25,4 a 45,9) no grupo A (5 mg/kg/d), e de 48,3% (IC95% 37,6 a 59,2) no grupo B (15 mg/kg/d), com uma diferença de 13,1% (IC95% -1,1 a 27,4), para a qual foi demonstrada significância estatística limítrofe ($\chi^2 = 3,2$ gl=1 $p = 0,074$).

Tabela 15 – Coeficiente de incidência de cura/melhora obtida com dois diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=91)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=89)	RR	IC95%	Valor p
Mês 1 ± 10 dias, n (%)	0/91	0/89			0
Mês 2 ± 10 dias, n (%)	2/91 (2,2)	2/89 (2,2)	1,0	0,14 a 6,79	0,62*
Mês 3 ± 10 dias, n (%)	6/89 (6,7)	16/87 (18,4)	0,4	0,15 a 0,89	< 0,019 †
Coeficiente de incidência de cura acumulada ao M3, n (%)	8/91 (8,8)	18/89 (20,2)	0,4	0,20 a 0,95	0,029 ‡
Coeficiente de incidência de cura/ melhora acumulada ao M3, n (%)	32/91 (35,2)	43/89 (48,3)	0,7	0,51 a 1,04	0,074 §

* $\chi^2_{\text{Yates}} = 0,23$; † $\chi^2 = 5,5$; ‡ $\chi^2 = 4,8$; § $\chi^2 = 3,2$.

6.4. Falha terapêutica – análise por protocolo

Na análise por protocolo das falhas terapêuticas, observou-se que os pacientes do grupo A (5 mg/kg/d) apresentaram maior coeficiente de incidência de falhas por piora da lesão no primeiro mês de seguimento pós-tratamento, 28,6% (IC95% 19,6 a 39,0) versus 7,9% (IC95% 3,2 a 15,5) no grupo B (15 mg/kg/d) ($\chi^2 = 12,88$ gl=1 p < 0,001), com uma diferença de 20,7% (IC95% 9,9 a 31,5) e risco relativo de 3,6 (IC95% 1,7 a 7,9). Esta diferença não foi significativa nas avaliações pontuais no segundo e no terceiro mês excluindo os pacientes que já tinham apresentado o desfecho nos meses precedentes (Tabela 16).

Tabela 16 - Coeficiente de incidência de falha terapêutica dos diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo mês de acompanhamento (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=91)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=89)	RR	IC95%	Valor p
Mês 1 ± 10 dias, n (%) *	26/91 (28,6)	07/89 (7,9)	3,6	1,66 a 7,94	< 0,001 †
Mês 2 ± 10 dias, n (%)*	12/65 (18,5)	08/82 (9,8)	1,9	0,82 a 4,35	0,126 ‡
Mês 3 ± 10 dias, n (%)*	21/53 (39,6)	31/74 (41,9)	0,9	0,62 a 1,45	0,798 §
Coeficiente de incidência de falha acumulada por piora ou falta de epiteliação da lesão, n (%)	59/91 (64,8)	46/89 (51,7)	1,2	0,98 a 1,61	0,074
Coeficiente de incidência de falha acumulada ao M3, n (%)	83/91 (91,2)	71/89 (79,8)	1,1	1,01 a 1,29	0,029 ¶

* Cálculos realizados entre os casos incidentes de cada mês, sem considerar os casos apresentados no mês anterior entre a população exposta de cada mês.

† $\chi^2 = 12,88$; ‡ $\chi^2 = 2,34$; § $\chi^2 = 0,07$; || $\chi^2 = 3,20$; ¶ $\chi^2 = 4,76$

Outra abordagem das falhas foi realizada utilizando a análise de sobrevivência. Na figura 13 está demonstrada a análise das falhas por meio de uma tabela de vida, utilizando o método atuarial com intervalo fixo de 10 dias. Observa-se que os pacientes que receberam dose baixa apresentavam até o final do intervalo do dia 60, a partir do dia da inclusão, uma proporção de sobreviventes sem falha de 0,71 versus 0,92 dos pacientes que utilizaram a dose maior, observando-se que os pacientes que receberam uma dose menor falham mais precocemente quando comparados com os pacientes que utilizam uma dose maior.

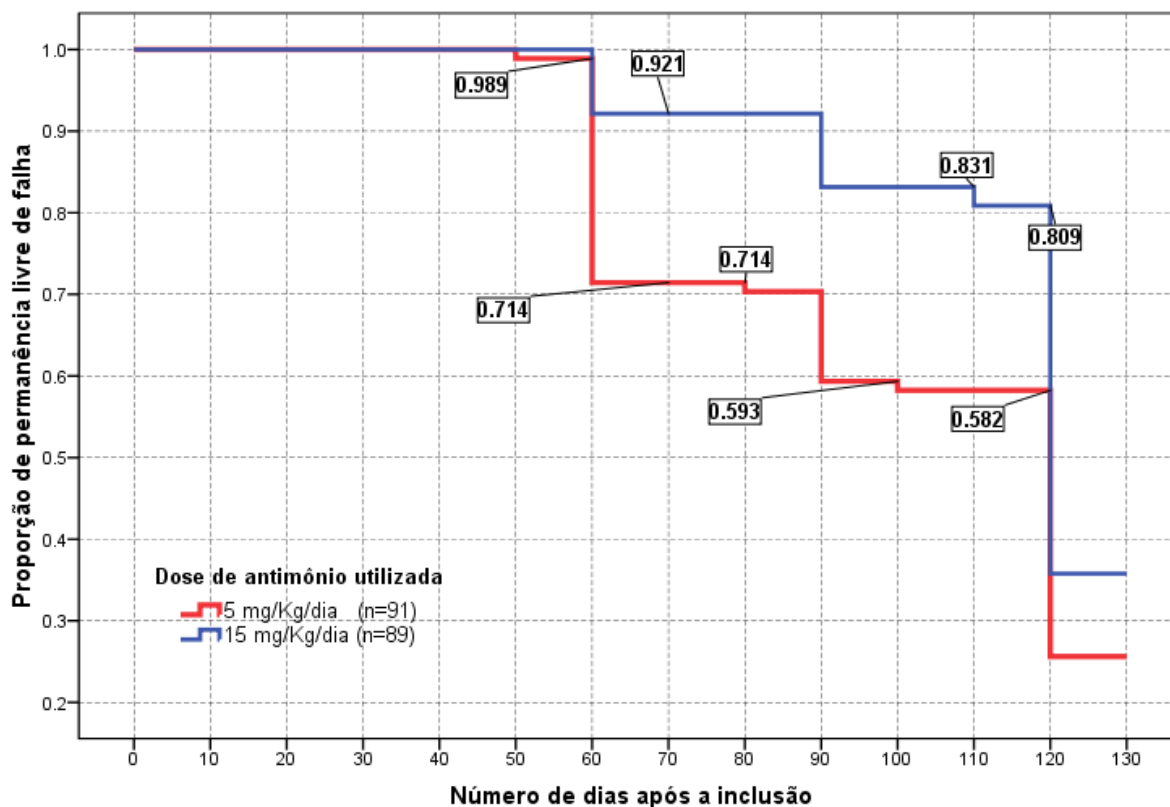


Figura 13 - Tábua de vida até a falha segundo dose de antimônio utilizada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

6.5. Efetividade terapêutica – análise por intenção de tratar

Na análise por intenção de tratar, onde foram considerados todos os pacientes incluídos (280), observou-se coeficiente de incidência acumulada de cura de 9,3% (IC95% 5,0 a 15,4) no grupo A (5 mg/kg/d), e de 18,6% (IC95% 12,5 a 26,0) no grupo B (15 mg/kg/d), com diferença de 9,3% (IC95% 1,2 a 17,3). ($\chi^2 = 5,0$ gl = 1 $p = 0,025$). Os pacientes que utilizaram a dose de 15 mg/kg/d apresentaram risco relativo de cura de 2 (IC95% 1,1 a 3,7) quando comparados aos pacientes tratados com 5 mg/kg/d.

Seguindo a mesma dinâmica de análise utilizada na abordagem por protocolo, agregando as duas categorias do desfecho final: cura e melhora clínica, o coeficiente de incidência de cura/melhora aumentou para 30% (IC95% 22,6 a 38,3)

no grupo A (5 mg/kg/d) e para 42,9% (IC95% 34,5 a 51,5) no grupo B (15 mg/kg/d), com uma diferença de 12,9% (IC95% 1,7 a 24,0); ($\chi^2 = 5,0$ gl = 1 $p = 0,025$) – Fotos 13 a 15.

Tabela 17 - Análise por intenção de tratar – Coeficiente de incidência de cura/melhora dos diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo mês de acompanhamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=140)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=140)	RR	IC95%	Valor p
Mês 1 ± 10 dias, n (%)	0/140	0/140			0
Mês 2 ± 10 dias, n (%)	03/140 (2,1)	02/140 (1,4)	1,5	0,25 a 8,84	1,000 *
Mês 3 ± 10 dias, n (%)	10/137 (7,3)	24/138 (17,4)	0,4	0,21 a 0,84	0,011 †
Coeficiente de incidência de cura acumulada ao M3, n (%)	13/140 (9,3)	26/140 (18,6)	0,5	0,27 a 0,93	0,025 ‡
Coeficiente de incidência de cura/ melhora acumulada ao M3, n (%)	42/140 (30,0)	60/140 (42,9)	0,7	0,51 a 0,96	0,025 §

* $\chi^2_{\text{Yates}} \approx 0,0$; † $\chi^2 = 6,5$; ‡ $\chi^2 = 5,0$; § $\chi^2 = 5,0$

6.6. Teste de não inferioridade

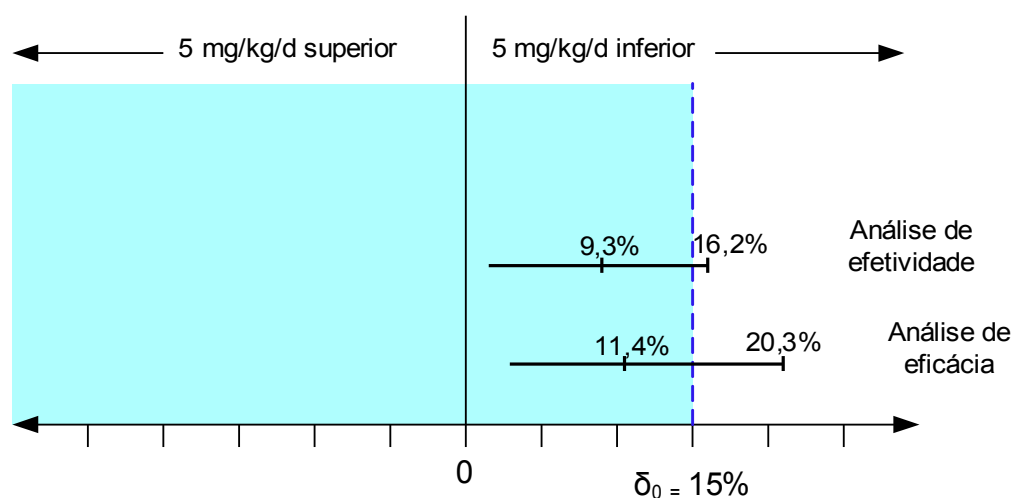
Utilizando os dois tipos de análises tanto por protocolo quanto pela intenção de tratar foi aplicado o teste de não inferioridade para comparar as duas doses estudadas (tabela 18). Observa-se que o valor superior do IC95% unicaudal da diferença de cura entre as duas doses testadas na análise de eficácia (por protocolo) foi 20,3% ($p = 0,249$); e o IC95% da análise de efetividade (intenção de tratar) foi 16,2% ($p = 0,086$), estes valores do limite superior do intervalo de confiança são maiores que o δ_0 que tínhamos proposto inicialmente como limite para definir a dose baixa como não inferior ao controle ativo, neste caso aceitou-se a hipótese nula de que a dose baixa é inferior comparada a dose de 15 mg/kg/d. Porém, por estes valores não se encontrarem totalmente na área de inferioridade, o resultado pode ser considerado como “inconclusivo” tendo em vista que ainda seria plausível que a verdadeira diferença do tratamento fosse inferior a δ_0 , contudo a dose de 5 mg/kg/d foi consideravelmente inferior à dose de 15 mg/kg/d (figura 14).

Na análise de risco (por protocolo) pode-se observar que a dose de 15 mg/kg/d por 20 dias tem 2,3 (IC95% 1,05 a 5,02) vezes mais probabilidade de apresentar cura quando comparada à dose de 5 mg/kg/d. Esta mesma vantagem se apresenta na análise por intenção de tratar: RR=2,0 (IC95% 1,07 a 3,73).

Tabela 18 - Teste de não-inferioridade entre os dois esquemas de tratamento com antimonial pentavalente em pacientes com leishmaniose cutânea, segundo tipo de análise. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d %	Grupo B 15 mg/kg/d %	Diferença %	IC95%-limite superior	Não- inferioridade	Valor p^*
Análise por protocolo	8,8	20,2	11,4	20,3	Inferior/ inconclusivo	$p = 0,249$
Análise por intenção de tratar	9,3	18,6	9,3	16,2	Inferior/ inconclusivo	$p = 0,086$

*Valores de p calculados ao aplicar o teste de não-inferioridade com o programa StatXact (Anexo F).



Adaptada de Piaggio e cols.¹¹²

Figura 14 - Diferença dos coeficientes de incidência de cura e seus IC95% unicaudal da análise de eficácia e efetividade entre dois diferentes esquemas de tratamento com antimonial pentavalente. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.



Caso 207 (Masculino, 20 anos, 4 lesões, dose utilizada 5 mg/kg/dia)



D0 (L1) = 10 x 11 mm



D0 (L2) = 9 x 11 mm



D10 = 21 x 32 mm



D19 = 30 x 20 mm



M1



M2



Foto 13 – Evolução clínica de paciente com desfecho de cura (I). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.



Caso 207 (fim do tratamento: 26/07/06)



M3



M6



M12



M24



Foto 14 – Evolução clínica de paciente com desfecho de cura (II). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.



Caso 004 (Masculino, 40 anos, 1 lesão, dose utilizada 15 mg/kg/dia)



D0 = 24 x 21 mm



D9 = 27 x 23 mm



D20 = 30 x 22 mm



M1 = 19 x 13 mm



M2



M3



Foto 15 – Evolução clínica de paciente com desfecho de melhora. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.

6.7. Segurança terapêutica

Os resultados da segurança terapêutica foram divididos em três partes. A primeira apresenta os dados da segurança clínica relacionada à presença de efeitos adversos subjetivos; a segunda, os resultados dos exames de laboratório; e a terceira, os efeitos detectados pelo eletrocardiograma.

Segurança clínica

Na avaliação dos efeitos adversos subjetivos detectados no décimo dia de tratamento foram considerados 257 pacientes, 23 pacientes foram excluídos da análise: treze do braço de 5 mg e dez do braço 15 mg, as causas da exclusão são apresentadas na figura 15. Na avaliação do vigésimo dia de tratamento, foram excluídos mais 20 pacientes, onze para o braço de 5 mg, e nove para o braço 15 mg. Foram realizadas visitas domiciliares àqueles pacientes que não compareceram ao controle na data marcada, verificando-se que nenhum deles apresentou efeitos secundários subjetivos como causa do não comparecimento.

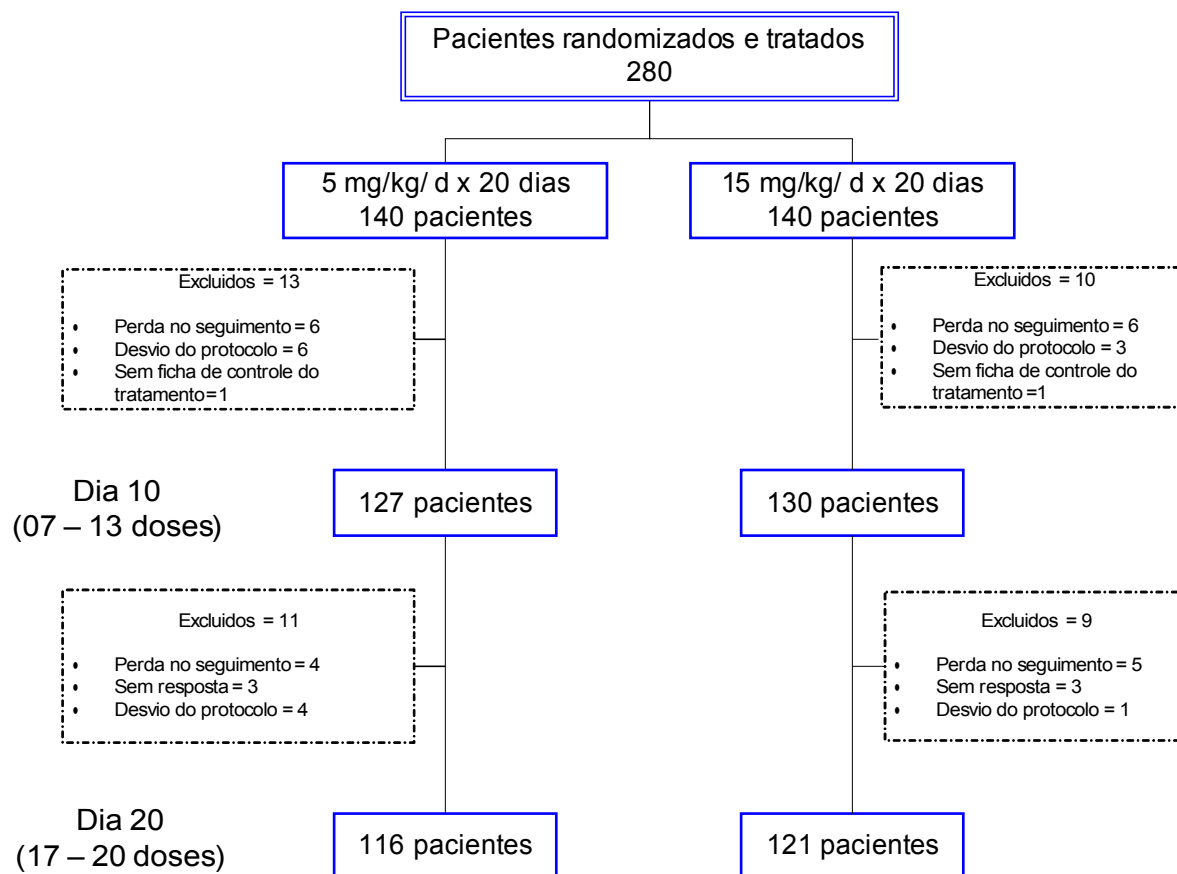


Figura 15 - Fluxograma das causas de exclusão da análise dos efeitos adversos subjetivos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007

Dos 237 pacientes incluídos na análise, no décimo dia, 173 (73,0%) apresentaram algum efeito adverso subjetivo, 78/116 (67,2) correspondiam a pacientes que receberam dose baixa, e 95/121 (78,5%) a pacientes que utilizaram a dose convencional ($p = 0,051$), com uma diferença de 11,3%. No vigésimo dia, 150/237 (63,3%) pacientes relataram algum efeito adverso, 71/116 (61,2%) tinham recebido dose baixa e 79/121 (65,3%) receberam a dose de 15 mg ($p = 0,515$), com uma diferença de 4,1%. A diferença percentual nos efeitos subjetivos diminuiu na segunda metade do tratamento.

Nas figuras 16 e 17 são apresentados a proporção de pacientes segundo o número de efeitos adversos subjetivos relatados e a dose de antimoniais recebida nas visitas de controle do décimo e vigésimo dia. Na primeira metade do tratamento, 21,6% (25/116) dos pacientes que receberam dose baixa relatou três a mais efeitos adversos subjetivos versus 38,8% (47/121) dos pacientes que receberam a dose de

15 mg/kg/d ($p = 0,004$), esta diferença desapareceu no controle do vigésimo dia ($p = 0,535$), como se observa na figura 17, onde 19,8 e 23,1% de pacientes apresentam três ou mais efeitos adversos entre os que receberam a dose baixa ou a dose de 15 mg/kg/d, respectivamente.

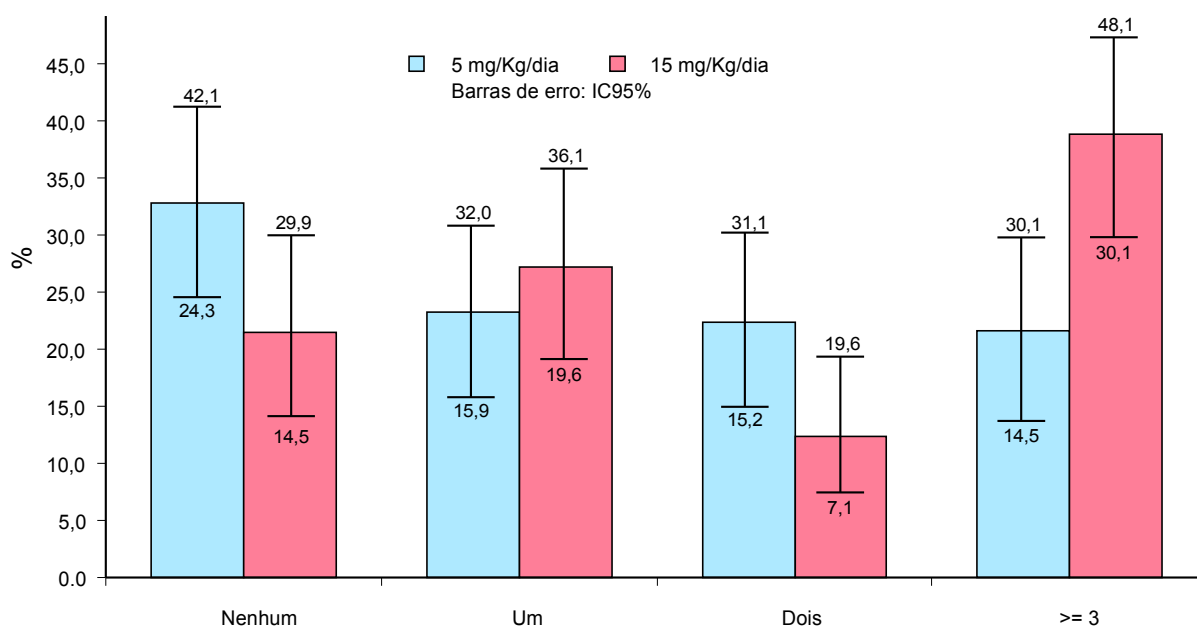


Figura 16 – Proporção e IC95% do número de efeitos adversos na visita de controle do décimo dia segundo a dose de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

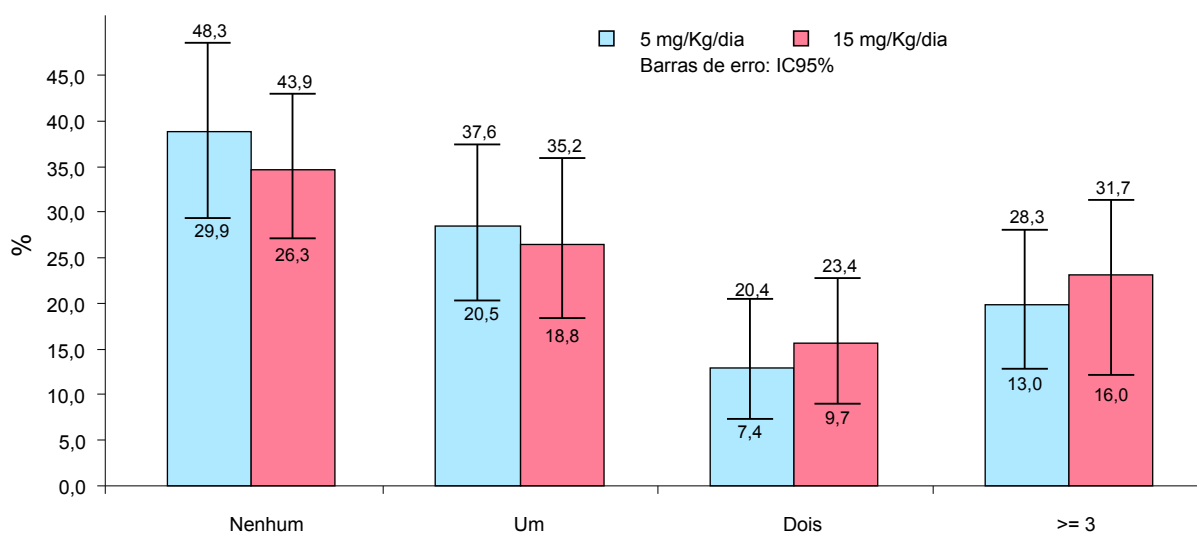


Figura 17 – Proporção e IC95% do número de efeitos adversos na visita de controle do vigésimo dia segundo a dose de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Na tabela 19 são apresentados os resultados da análise pareada da presença de efeitos adversos subjetivos no interior de cada grupo de tratamento, sendo possível observar que os pacientes que receberam 15 mg sofreram maior proporção de efeitos adversos durante a administração das primeiras 10 doses, quando comparado com os efeitos observados ao fim do tratamento ($p = 0,021$). Este comportamento não foi observado nos pacientes usuários da dose baixa.

Tabela 19 - Análise pareada da presença de efeitos adversos subjetivos segundo grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.

	10 ^a . Dose (%)	IC95%	20 ^a . Dose (%)	IC95%	Diferença %	Valor p
Grupo A 5 mg/kg/d *	71/116 (61,2)	51,7 a 70,1	68/116 (58,6)	49,1 a 67,7	2,6	0,749
Grupo B 15 mg/kg/d †	93/121 (76,9)	68,3 a 84,0	77/121 (63,9)	54,4 a 72,2	13,0	0,021

* $X^2_{McNemar} = 0,10$; † $X^2_{McNemar} = 5,36$

O efeito adverso subjetivo que se apresentou mais frequentemente na primeira metade do tratamento foi astenia em 24,1% e 33,9%, seguida de cefaléia em 13,8% e 18,2% dos pacientes que receberam dose baixa e dose convencional, respectivamente. A febre foi o efeito adverso mencionado em terceiro lugar entre os pacientes com dose baixa (12,1%) enquanto os pacientes que receberam 15 mg o mencionaram como segundo mais frequente (25,6%), sendo esta diferença percentual significativa ($p=0,008$). As palpitações se apresentaram em proporção significativamente maior entre os pacientes que receberam a dose de 15 mg/kg/d ($p = 0,030$). Não foi observada diferença entre ambas as doses no relato dos outros efeitos adversos (tabela 20).

Na tabela 21 são apresentados os efeitos adversos subjetivos observados no fim do tratamento, a astenia continuou como o efeito mais frequente. A artralgia aumentou em 6,0% nos pacientes que utilizaram dose baixa entre o décimo e o vigésimo dias (Teste de McNemar $p=0,143$), enquanto nos pacientes que utilizaram a dose de 15 mg esta diferença foi de 12,4% (Teste de McNemar $p=0,003$).

A comparação entre ambos os grupos dos efeitos adversos ao fim do tratamento com antimoniato de meglumina não revelou diferenças significativas entre os pacientes que utilizaram dose baixa ou a dose convencional.

Uma paciente de 11 anos de idade que utilizou dose baixa apresentou urticária (CTCAE grau 2) depois de receber 18 doses, pelo que o tratamento foi suspenso e a paciente medicada para a reação adversa.

Na tabela 22 são apresentados os efeitos adversos observados durante o tratamento completo com o antimonial. O relato de febre foi mais frequente entre os pacientes que utilizaram a dose de 15 mg, 30,6% versus 14,7% dos usuários com dose baixa ($p = 0,003$). Não foram observadas outras diferenças significativas entre os demais sintomas referidos pelos pacientes de ambas as doses estudadas. Os cinco principais sintomas subjetivos referidos pelos pacientes que receberam a dose de 15 mg/kg foram a astenia, seguido da presença de algum efeito gastrointestinal (pirose e/ou dor abdominal e/ou anorexia e/ou náuseas e/ou vômitos), algum efeito músculo esquelético (artralgia e/ou mialgia), febre e cefaléia. Entre os pacientes que receberam dose baixa também a astenia foi o efeito mais frequentemente mencionado, seguidos em igual proporção pela presença de algum efeito gastrointestinal e músculo esquelético, a cefaléia foi o quarto efeito mais frequente, seguido do prurido.

Tabela 20 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos adversos subjetivos referidos até a décima dose do tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Efeito adverso	Grupo A - 5mg/kg/d n = 116			Grupo B - 15mg/kg/d n = 121			Valor p
	Tipo de resposta			Tipo de resposta			
	Espontânea	Após a leitura da lista de checagem	Total n (%)	Espontânea	Após a leitura da lista de checagem	Total n (%)	
Astenia	3	25	28 (24,1)	9	32	41 (33,9)	0,099
Cefaléia *	16		16 (13,8)	22		22 (18,2)	0,357
Febre	6	8	14 (12,1)	23	8	31 (25,6)	0,008
Prurido	-	12	12 (10,3)	2	17	19 (15,7)	0,221
Mialgia	7	7	14 (12,1)	10	3	13 (10,7)	0,748
Artralgia	5	6	11 (09,5)	10	5	15 (12,4)	0,473
Pirose	2	10	12 (10,3)	10	10	20 (16,5)	0,164
Inapetência	4	5	9 (07,8)	8	8	16 (13,2)	0,171
Dor abdominal	4	7	11 (09,5)	8	11	19 (15,7)	0,150
Tontura	3	7	10 (08,6)	7	6	13 (10,7)	0,581
Insônia	1	6	7 (06,0)	1	7	8 (06,6)	0,855
Palpitação	1	3	4 (03,4)	3	10	13 (10,7)	0,030
Parestesias	1	5	6 (05,2)	1	3	4 (03,3)	0,533
Trauma por aplicação de Sb ^{+5*}	7		7 (06,0)	12		12 (09,9)	0,271
Náuseas	1	4	5 (04,3)	2	6	8 (06,6)	0,437
Dor no local da lesão*	5		5 (04,3)	3		3 (02,4)	0,492
Vômitos	-	1	1 (0,9)	2	-	2 (01,7)	1,000
Eritema	-	1	1 (0,9)	1	1	2 (01,7)	1,000
Outros*	22		22 (19,0)	33		33 (27,3)	0,130

* Efeitos adversos relatados espontaneamente.

Tabela 21 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos adversos subjetivos referidos no fim do tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Efeito adverso	Grupo A - 5mg/kg/d n = 116			Grupo B - 15mg/kg/d n = 121			Valor p
	Tipo de resposta			Tipo de resposta			
	Espontânea	Após a leitura da lista de checagem	Total n (%)	Espontânea	Após a leitura da lista de checagem	Total n (%)	
Astenia	2	24	26 (22,4)	6	27	33 (27,3)	0,387
Artralgia	8	10	18 (15,5)	17	13	30 (24,8)	0,076
Cefaléia*	15		15 (12,9)	12		12 (09,9)	0,465
Prurido	2	13	15 (12,9)	-	10	10 (08,3)	0,242
Mialgia	4	7	11 (09,5)	9	5	14 (11,6)	0,601
Dor abdominal	4	6	10 (08,6)	5	4	9 (07,4)	0,738
Inapetência	3	6	9 (07,8)	4	10	14 (11,6)	0,322
Palpitação	1	8	9 (07,8)	-	14	14 (11,6)	0,322
Tontura	5	2	7 (06,0)	4	3	7 (05,8)	0,935
Pirose	1	5	6 (05,2)	3	8	11 (09,1)	0,243
Insônia	1	4	5 (04,3)	1	5	6 (05,0)	0,813
Parestesias	1	3	4 (03,4)	1	6	7 (05,8)	0,393
Febre	2	2	4 (03,4)	5	2	7 (05,8)	0,393
Traumatismo no local de aplicação de Sb ^{+5*}	4		4 (03,4)	3		3 (02,5)	0,717
Náuseas	2	1	3 (02,6)	2	4	6 (05,0)	0,500
Eritema	1	1	2 (01,7)	-	-	-	0,239
Dor no local da lesão*	2		2 (01,7)	1		1 (0,8)	0,616
Vômitos	-	1	1 (0,9)	1	1	2 (01,7)	1,000
Outros*	28		28 (24,1)	23		23 (19,0)	0,337

* Efeitos adversos relatados espontaneamente.

Tabela 22 – Número e proporção (%) de pacientes segundo os efeitos secundários subjetivos apresentados durante todo o tratamento com antimoniato de meglumina por grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Efeitos adversos	Total n=237		Grupo A 5mg/kg/d n=116			Grupo B 15mg/kg/d n=121			Valor p
	n	%	n	%	IC95%	n	%	IC95%	
Presença de algum efeito adverso	204	86,1	96	82,8	74,6 a 89,1	108	89,3	82,3 a 94,2	0,149
Astenia	95	40,1	41	35,3	26,7 a 44,8	54	44,6	35,6 a 53,9	0,145
Algum efeito gastrointestinal	85	35,9	35	30,2	22,0 a 39,4	50	41,3	32,4 a 50,6	0,074
Pirose	43	18,1	17	14,7	8,8 a 22,4	26	21,5	14,5 a 29,9	0,172
Dor abdominal	39	16,5	16	13,8	8,1 a 21,4	23	19,0	12,4 a 27,1	0,364
Anorexia	36	15,2	15	12,9	7,4 a 20,4	21	17,4	11,1 a 25,3	0,343
Náuseas	20	8,4	07	6,0	2,5 a 12,0	13	10,7	5,8 a 17,7	0,192
Vômitos	06	2,5	02	1,7	0,2 a 6,1	04	3,3	0,9 a 8,2	0,684
Algum efeito musculoesquelético	78	32,9	35	30,2	22,0 a 39,4	43	35,5	27,0 a 44,8	0,380
Artralgia	57	24,1	23	19,8	13,0 a 28,3	34	28,1	20,3 a 37,0	0,136
Mialgia	43	18,1	22	19,0	12,3 a 27,3	21	17,4	11,1 a 25,3	0,748
Cefaléia	58	24,5	26	22,4	15,2 a 31,1	32	26,4	18,8 a 35,2	0,470
Febre	54	22,8	17	14,7	8,8 a 22,4	37	30,6	22,5 a 39,6	0,003
Prurido	50	21,1	24	20,7	13,7 a 29,2	26	21,5	14,5 a 29,9	0,880
Tontura	33	13,9	15	12,9	7,4 a 20,4	18	14,9	9,1 a 22,5	0,665
Palpitações	32	13,5	13	11,2	6,1 a 18,4	19	15,7	9,7 a 23,4	0,311
Traumatismo no local da aplicação de Sb ⁺⁵	24	10,1	10	8,6	4,2 a 15,3	14	11,6	6,5 a 18,7	0,452
Insônia	21	8,9	9	7,8	3,6 a 14,2	12	9,9	5,2 a 16,7	0,559
Parestesias	18	7,6	9	7,8	3,6 a 14,2	9	7,4	3,5 a 13,7	0,926
Eritema	4	1,7	2	1,7	0,2 a 6,1	2	1,7	0,2 a 5,8	1,000

Segurança avaliada por meio de exames de laboratório

Na figura 18 contém o fluxograma das causas de exclusão para a análise dos efeitos adversos detectados pelos exames laboratoriais. Não foram detectadas diferenças significativas nas causas de exclusão nem no número de pacientes excluídos dos grupos de estudo. Para esta análise foram incluídos pacientes que não tiveram confirmação parasitológica, considerando que estes pacientes também estiveram expostos ao medicamento. Todos os pacientes que abandonaram o tratamento o fizeram por causas não associadas à presença de efeitos adversos, confirmado por meio de visitas domiciliares.

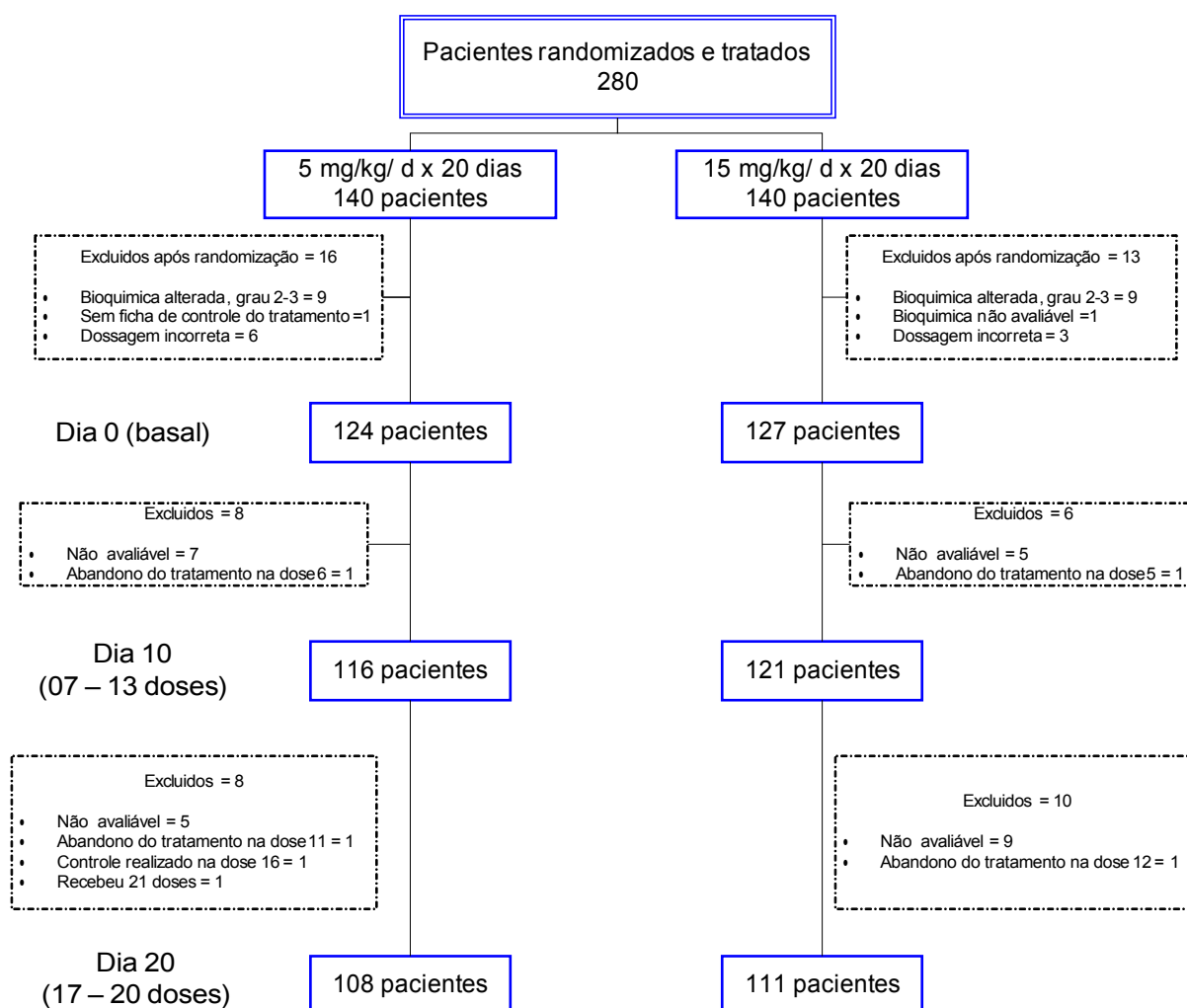


Figura 18 - Fluxograma das causas de exclusão da análise dos efeitos adversos laboratoriais. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007

Nas tabelas 23 e 24 são apresentados os valores das médias dos resultados das diferentes provas bioquímicas realizadas antes, durante e no fim do tratamento. Os resultados são apresentados por grupo de tratamento.

Na análise intragrupos, observou-se, em ambos os grupos de tratamento, um aumento significativo nos níveis de TGO/ AST, TGP/ ALT, lípase e amilase entre os controles basais e o controle na metade do tratamento. No grupo que utilizou dose baixa houve aumento nos níveis de uréia entre a avaliação basal e o décimo dia. No grupo que recebeu a dose convencional o nível de G-GT ficou elevado na metade do tratamento. Em ambos os grupos foi observada diminuição significativa nos níveis de creatinina.

Nos controles bioquímicos no fim do tratamento foi observada diminuição significativa nos níveis de amilase em ambos os grupos. No grupo que recebeu 15 mg de antimonial houve diminuição significativa dos níveis de lípase, uréia e G-GT, e aumento significativo nos níveis de fosfatase alcalina entre o controle do décimo e vigésimo dias de tratamento.

Na tabela 25 é apresentada a análise intergrupos, comparando as médias dos resultados de cada uma das provas bioquímicas. É possível observar que no controle basal os valores de ambos os grupos são comparáveis entre si. Já nos controles na metade e no fim do tratamento observam-se diferenças significativas entre os dois grupos. No controle do décimo dia os níveis de TGO/ AST, lípase e amilase foram maiores para os pacientes que receberam a dose de 15 mg comparado ao grupo que recebeu dose baixa; não foi observada diferença significativa nas outras provas bioquímicas. No controle do fim do tratamento a diferença apresentada nas três provas mencionadas acima persiste. Observou-se que o nível de uréia foi significativamente maior nos pacientes que utilizaram dose baixa.

Na análise intergrupos das médias das diferenças dos valores encontrados nas provas bioquímicas nos diferentes momentos do tratamento (tabela 26) observou-se que a diferença entre o controle na décima dose e o controle basal de TGO/ AST,

TGP/ ALT, amilase e lípase para o grupo de pacientes que utilizou dose convencional de antimonial foi significativamente maior comparado aos usuários de dose baixa. A maior variação foi observada nos valores de amilase e lípase. A diferença nos níveis de lípase foi 5,8 vezes maior nos indivíduos tratados com a dose convencional. A mesma tendência foi observada quando foram comparados os níveis basais e os níveis do 20º dia. Na comparação dos valores entre a vigésima e a décima dose foram observadas diferenças nos níveis de G-GT e de uréia.

Tabela 23 – Comparação das médias dos resultados das provas bioquímicas em 108 pacientes que utilizaram a dose de 5 mg/kg/dia de antimonial segundo dia de controle. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Dia 0 (DP)	Dia 10 (DP)	Valor p	Dia 10 (DP)	Dia 20 (DP)	Valor p	Dia 0 (DP)	Dia 20 (DP)	Valor p
TGO/ AST [U/L]	16,5 (5,0)	17,9 (5,1)	0,001	17,9 (5,1)	18,2 (6,3)	0,607	16,5 (5,0)	18,2 (6,3)	0,009
TGP/ ALT [U/L]	7, 6 (3,3)	8,5 (3,6)	0,003	8,5 (3,6)	8,6 (4,1)	0,673	7, 6 (3,3)	8,6 (4,1)	0,005
Fosfatase alcalina [U/L]	87,5 (56,9)	90,1 (58,9)	0,075	90,1 (58,9)	90,5 (57,6)	0,652	87,5 (56,9)	90,5 (57,6)	0,039
G-GT [U/L]	18,5 (10,3)	19,2 (10,7)	0,155	19,2 (10,7)	18,5 (9,2)	0,074	18,5 (10,3)	18,5 (9,2)	0,987
Lípase [U/L]	25,1 (12,4)	29,7 (16,5)	0,000	29,7 (16,5)	28,1 (13,6)	0,073	25,1 (12,4)	28,1 (13,6)	0,002
Amilase [U/L]	76,1 (29,3)	81,2 (31,1)	0,000	81,2 (31,1)	79,0 (29,4)	0,030	76,1 (29,3)	79,0 (29,4)	0,014
Uréia [mg/dL]	25,5 (7,3)	23,6 (7,4)	0,017	23,6 (7,4)	24,4 (7,1)	0,266	25,5 (7,3)	24,4 (7,1)	0,129
Creatinina [mg/dL]	0,69 (0,16)	0,67 (0,17)	0,046	0,67 (0,17)	0,65 (0,16)	0,063	0,69 (0,16)	0,65 (0,16)	0,000

* Análise estatística utilizando o teste *t* pareado.

Tabela 24 – Comparação das médias dos resultados das provas bioquímicas em 111 pacientes que utilizaram a dose de 15 mg/kg/dia de antimonial segundo dia de controle. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Dia 0 (DP)	Dia 10 (DP)	Valor p	Dia 10 (DP)	Dia 20 (DP)	Valor p	Dia 0 (DP)	Dia 20 (DP)	Valor p
TGO/ AST [U/L]	17,5 (6,9)	20,8 (7,4)	0,000	20,8 (7,4)	21,5 (8,7)	0,369	17,5 (6,9)	21,5 (8,7)	0,000
TGP/ ALT [U/L]	7,5 (3,9)	9,5 (5,1)	0,000	9,5 (5,1)	9,9 (6,0)	0,399	7,5 (3,9)	9,9 (6,0)	0,000
Fosfatase alcalina [U/L]	93,5 (59,8)	95,8 (59,9)	0,289	95,8 (59,9)	99,3 (64,3)	0,027	93,5 (59,8)	99,3 (64,3)	0,017
G-GT [U/L]	19,3 (11,0)	20,6 (13,0)	0,014	20,6 (13,0)	18,6 (10,9)	0,000	19,3 (11,0)	18,6 (10,9)	0,142
Lípase [U/L]	25,2 (12,1)	51,8(43,0)	0,000	51,8(43,0)	46,8(39,5)	0,009	25,2 (12,1)	46,8(39,5)	0,000
Amilase [U/L]	77,9 (25,2)	100,6 (51,3)	0,000	100,6 (51,3)	92,4 (45,7)	0,000	77,9 (25,2)	92,4 (45,7)	0,000
Uréia [mg/dL]	24,3 (7,8)	23,6 (7,5)	0,242	23,6 (7,5)	21,6 (6,7)	0,006	24,3 (7,8)	21,6 (6,7)	0,000
Creatinina [mg/dL]	0,67 (0,18)	0,65 (0,18)	0,024	0,65 (0,18)	0,64 (0,17)	0,717	0,67 (0,18)	0,64 (0,17)	0,008

* Análise estatística utilizando o teste *t* pareado.

Tabela 25 – Comparação das médias das provas bioquímicas segundo o dia de controle e grupo de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	D0 (DP)		D10 (DP)		Valor <i>p</i>	D20 (DP)		Valor <i>p</i>
	Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)		Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)	
TGO/ AST [U/L]	16,5 (5,0)	17,5 (6,9)	17,9 (5,1)	20,8 (7,4)	0,001	18,2 (6,3)	21,5 (8,7)	0,002
TGP/ ALT [U/L]	7, 6 (3,3)	7,5 (3,9)	8,5 (3,6)	9,5 (5,1)	0,079	8,6 (4,1)	9,9 (6,0)	0,065
Fosfatase alcalina [U/L]	87,5 (56,9)	93,5 (59,8)	90,1 (58,9)	95,8 (59,9)	0,478	90,5 (57,6)	99,3 (64,3)	0,291
G-GT [U/L]	18,5 (10,3)	19,3 (11,0)	19,2 (10,7)	20,6 (13,0)	0,414	18,5 (9,2)	18,6 (10,9)	0,966
Lípase [U/L]	25,1 (12,4)	25,2 (12,1)	29,7 (16,5)	51,8(43,0)	0,000	28,1 (13,6)	46,8(39,5)	0,000
Amilase [U/L]	76,1 (29,3)	77,9 (25,2)	81,2 (31,1)	100,6 (51,3)	0,001	79,0 (29,4)	92,4 (45,7)	0,011
Uréia [mg/dL]	25,5 (7,3)	24,3 (7,8)	23,6 (7,4)	23,6 (7,5)	0,995	24,4 (7,1)	21,6 (6,7)	0,004
Creatinina [mg/dL]	0,69 (0,16)	0,67 (0,18)	0,67 (0,17)	0,65 (0,18)	0,321	0,65 (0,16)	0,64 (0,17)	0,821

* Análise estatística utilizando ANOVA

Tabela 26 – Comparação intergrupos das médias e IC95% das diferenças dos resultados das provas bioquímicas, segundo momento do tratamento e grupo terapêutico estudado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Diferença D10 – D0			Diferença D20 – D0			Diferença D20 – D10		
	Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)	Valor <i>p</i>	Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)	Valor <i>p</i>	Grupo A 5 mg/kg/d (n=108)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=111)	Valor <i>p</i>
TGO/ AST [U/L]	1,3 (0,6 a 2,1)	3,3 (1,9 a 4,6)	0,014	1,6 (0,4 a 2,9)	4,0 (2,2 a 5,7)	0,033	0,3 (-0,9 a 1,5)	0,7 (-0,8 a 2,2)	0,701
TGP/ ALT [U/L]	0,9 (0,3 a 1,4)	2,1 (1,1 a 3,0)	0,031	1,0 (0,3 a 1,7)	2,4 (1,3 a 3,6)	0,036	0,1 (-0,5 a 0,8)	0,4 (-0,5 a 1,3)	0,680
Fosfatase alcalina [U/ L]	2,6 (-0,3 a 5,4)	2,3 (-1,9 a 6,5)	0,904	3,0 (-0,1 a 5,9)	5,7 (1,0 a 10,5)	0,336	0,5 (-1,6 a 2,5)	3,5 (0,4 a 6,6)	0,109
G-GT [U/L]	0,7 (-0,3 a 1,8)	1,2 (0,3 a 2,2)	0,496	-0,0 (-1,1 a 1,1)	-0,8 (-1,8 a 0,3)	0,325	-0,7 (-1,6 a 0,1)	-2,0 (-2,9 a -1,0)	0,049
Lípase [U/L]	4,6 (2,6-6,5)	26,6(18,8 a 34,4)	0,000	3,0 (1,2 a 4,8)	21,6 (14,4 a 28,9)	0,000	-1,6 (-3,3 a 0,1)	-5,0 (-8,7 a -1,3)	0,105
Amilase [U/ L]	5,1 (2,7-7,5)	22,7(15,7 a 29,7)	0,000	2,9 (0,6 a 5,3)	14,5 (8,1 a 20,9)	0,001	-2,0 (-4,1 a -0,2)	-8,2 (-12,4 a -4,0)	0,011
Uréia [mg/dL]	-1,9 (-3,5 a -0,3)	-0,8 (-2,1 a 0,5)	0,275	-1,1 (-2,6 a 0,3)	-2,7 (-4,1 a -1,3)	0,124	0,8 (-0,6 a 2,2)	-1,9 (-3,3 a -0,6)	0,007
Creatinina [mg/dL]	-0,02 (-0,04 a -0,00)	-0,03 (-0,05 a -0,00)	0,746	-0,04 (-0,07 a -0,02)	-0,03 (-0,06 a -0,01)	0,459	-0,02 (-0,04 a -0,00)	-0,00 (-0,03 a 0,02)	0,256

* Análise estatística utilizando ANOVA

Utilizando a classificação dos valores das provas bioquímicas por nível de gravidade segundo o CTCAE (tabela 27) é possível observar que no controle bioquímico da metade do tratamento não há diferenças significativas nas provas avaliadas, excetuando o número de pacientes com alteração de amilase grau 1, seis pacientes tratados com dose baixa versus dezenove pacientes tratados com a dose convencional ($p=0,007$). Treze pacientes usuários da dose convencional de antimonia apresentaram os valores de lipase entre os graus 2 e 3, achado não observado em pacientes tratados com a dose baixa. Um único paciente que utilizou 15 mg apresentou alteração dos níveis de lipase de grau 4 (340 U/L) que persistiu até o controle do fim do tratamento (334 U/L). No controle do fim do tratamento, dos pacientes que tinham apresentado alterações na lipase no controle do 10º dia, nove ainda apresentavam valores anormais de graus 2 e 3.

Na figura 19 está demonstrado o consolidado da proporção de pacientes que apresentaram efeitos adversos bioquímicos segundo nível de gravidade segundo a classificação do CTCAE durante primeira metade do tratamento. Observa-se que os pacientes que receberam a dose convencional tiveram uma maior proporção de efeitos adversos de graus 2 e 3; 13,5% versus 2,8% dos pacientes que receberam dose baixa ($p=0,004$). Na figura 20 são apresentados os dados referentes ao fim do tratamento, sendo possível observar a persistência da diferença de alterações graus 2 e 3 entre os pacientes que utilizaram a dose maior (9,9%), comparado com 1,9% dos usuários da dose baixa ($p=0,012$).

Tabela 27 – Número e proporção de pacientes com efeitos secundários laboratoriais por nível de gravidade da CTCAE segundo dia de controle e dose de antimônio utilizada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	D0		D10		Valor p^*	D20		Valor p^*
	Grupo A 5 mg/kg/d n=108 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n=111 (%)	Grupo A 5 mg/kg/d n=108 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n=111 (%)		Grupo A 5 mg/kg/d n=108 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n=111 (%)	
Grau 1			35 (32,4) †	45 (40,5) †	0,211	37 (34,3) †	45 (40,5) †	0,337
TGO/ AST	-	04 (3,6)	01 (0,9)	05 (4,5)	0,212	02 (1,9)	05 (4,5)	0,446
TGP/ ALT	-	-	-	-		-	-	-
F. alcalina	14 (13,0)	18 (16,2)	12 (11,1)	18 (16,2)	0,272	12 (11,1)	14 (12,6)	0,731
G-GT	16 (14,8)	20 (18,0)	19 (17,6)	21 (18,9)	0,799	16 (14,8)	19 (17,1)	0,642
Lípase	02 (1,9)	01 (0,9)	07 (6,5)	14 (12,6)	0,123	04 (3,7)	12 (10,8)	0,043
Amilase	7 (6,5)	06 (5,4)	06 (5,6)	19 (17,1)	0,007	09 (8,3)	13 (11,7)	0,406
Uréia	-	01 (0,9)	-	02 (1,8)	0,498	01 (0,9)	-	0,493
Creatinina	-	-	-	-		-	01 (0,9)	1,000
Graus 2 e 3 ‡			03 (2,8) †	15 (13,5) †	0,004	02 (1,9) †	11 (9,9) †	0,012
TGO/ AST			-	-		-	-	-
TGP/ ALT			-	-		-	-	-
F. alcalina			02 (1,9)	01 (0,9)	0,618	02 (1,9)	02 (1,8)	1,000
G-GT			-	01 (0,9)	1,000	-	-	-
Lípase			-	13 (11,7)	0,000	-	09 (8,1)	0,003
Amilase			01 (0,9)	02 (1,8)	1,000	-	02 (1,8)	0,498
Uréia			-	-		-	-	
Creatinina			-	-		-	-	

* Análise estatística utilizando X^2 .

† Pacientes que apresentaram pelo menos uma alteração bioquímica

‡ Pacientes que apresentaram alterações grau 2 e 3 no controle basal foram excluídos da análise

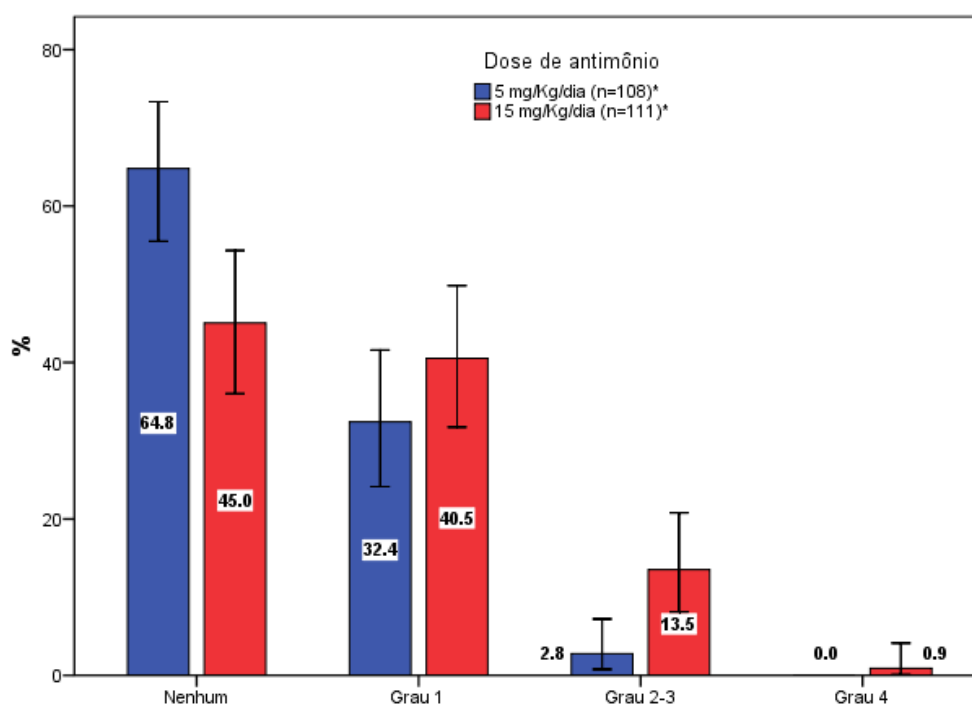


Figura 19 – Proporção e IC95% de pacientes que apresentaram efeitos adversos bioquímicos por grau de CTCAE segundo grupo de estudo na metade do tratamento. Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

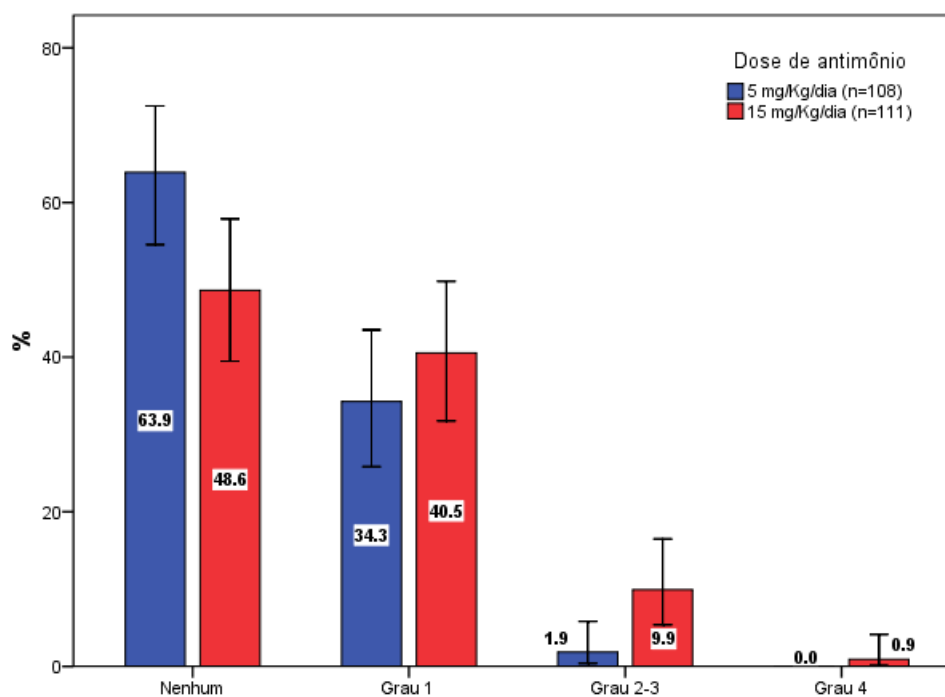


Figura 20 - Proporção e IC95% de pacientes que apresentaram eventos adversos bioquímicos por nível de gravidade da CTCAE segundo grupo de estudo no fim do tratamento. Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Segurança eletrocardiográfica

Na primeira parte são apresentados os dados dos primeiros 150 pacientes incluídos no estudo; 48 pacientes foram excluídos da análise por diversos motivos e as causas das exclusões são apresentados na figura 21.

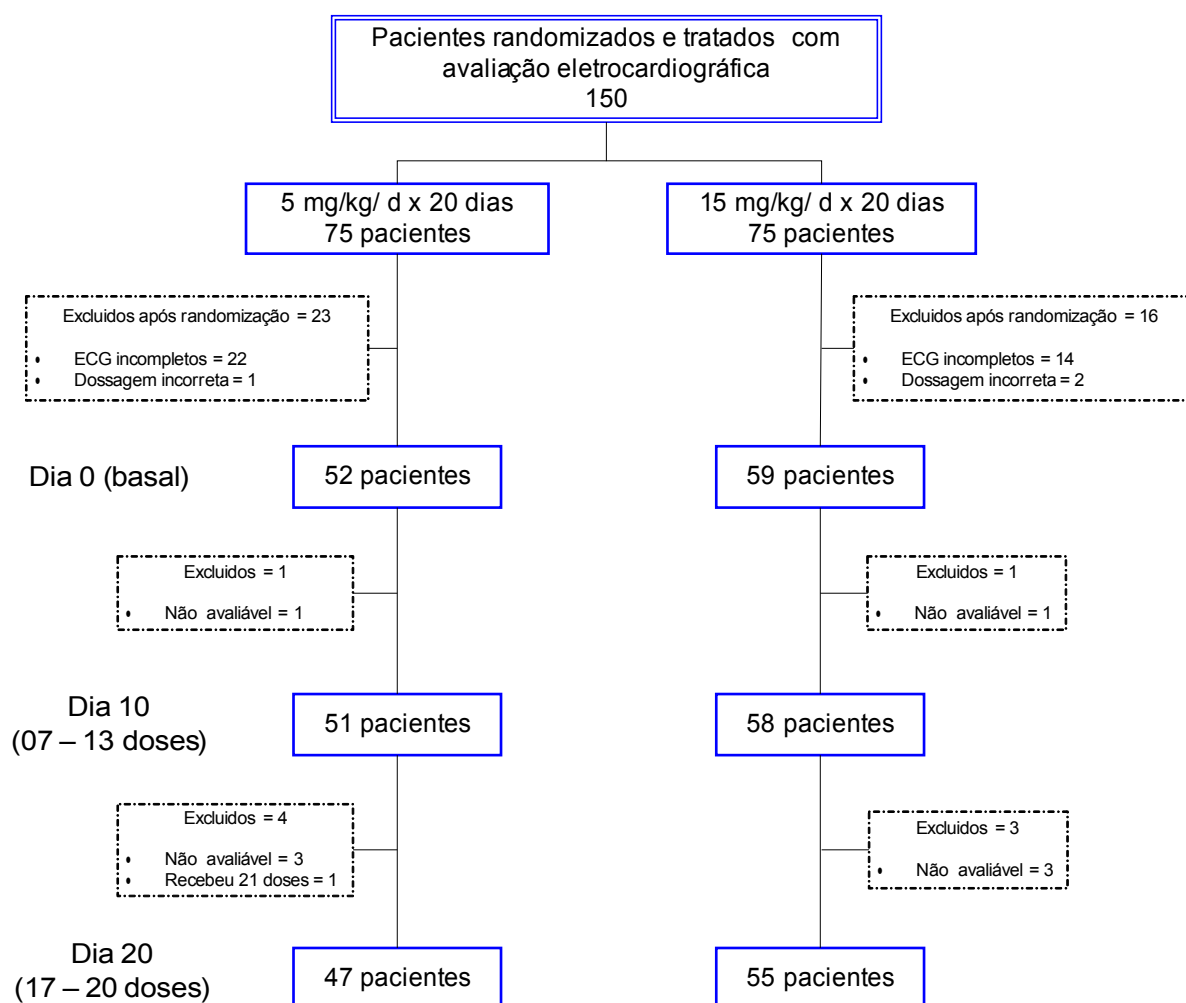


Figura 21 - Fluxograma das causas de exclusão na análise dos efeitos adversos eletrocardiográficos. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006–2007.

Dos 102 casos incluídos nesta análise, três de 47 (6,4%) pacientes que utilizaram dose baixa apresentaram toxicidade cardíaca devido ao uso do Glucantime®, enquanto 12 de 55 (21,8%) pacientes que utilizaram dose convencional

apresentaram algum tipo de toxicidade ($X^2 = 4,8$; $p=0,028$; $RR=3,4$ IC95% 1,03 a 11,39).

A descrição da toxicidade cardíaca é apresentada na tabela 28. A principal alteração observada foi o incremento do intervalo QTc.

Tabela 28 – Distribuição absoluta e relativa dos pacientes segundo alterações eletrocardiográficas apresentadas durante o tratamento e dose de antimônio administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)
Total com alterações n (%)	3 (6,4)	12 ‡ (21,8)
Prolongamento do QTc	2	7
Bradicardia sinusal	1	3
Onda T negativa	-	3*
Onda T <i>plus-minus</i>	-	1
Bloqueio AV I grau	-	1
ARV † ântero-septal	-	2
Sem alterações, n (%)	44 (93,6)	43 (78,2)

* Um caso foi detectado no controle um mês após tratamento

† Alteração da repolarização ventricular

‡ Sete pacientes apresentaram uma alteração cardíaca, três pacientes duas alterações, e um paciente três alterações.

Na tabela 29 são apresentadas medianas e médias dos valores da frequência cardíaca, duração da onda P, intervalo PR, QRS e o intervalo QTc. Não foram observadas diferenças significativas entre pacientes que receberam dose baixa ou convencional para as avaliações realizadas antes, durante, ao fim e um mês após o tratamento para as diferentes mensurações realizadas no laudo do ECG, exceto para as medidas do QTc, onde se observou diferença significativa entre ambos os grupos de estudo nas avaliações do fim do tratamento e um mês após, onde o grupo que recebeu a dose convencional apresenta maiores valores de QTc comparado ao grupo que recebeu 5 mg.

Tabela 29 – Médias e intervalos de 95% de confiança (IC95%), medianas e quartis (Q₂₅ e Q₇₅) das variáveis eletrocardiográficas segundo dose de antimônio recebida e dia de avaliação. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Variáveis	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)	Valor p ‡
	Mediana (Q ₂₅ e Q ₇₅)	Mediana (Q ₂₅ e Q ₇₅)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	
Frequência cardíaca (bpm)					
Antes do início do tratamento (basal)	68 (63 – 75)	71 (60 - 75)	68,9 (66,0 a 71,7)	68,4 (65,3 a 71,4)	0,811
Durante o tratamento (Dose 7 a 13)	65 (60 – 75)	71 (60 – 79)	68,2 (65,6 a 70,8)	69,5 (66,4 a 72,6)	0,536
Ao fim do tratamento (dose 17 a 20)	68 (60 – 71)	65 (60 – 75)	66,1 (63,4 a 68,7)	67,4 (64,8 a 70,1)	0,464
Após o tratamento (mês 1 ± 10 dias) *	63 (57 – 69,5)	60 (56 – 73)	64,2 (60,1 a 68,3)	64,2 (60,1 a 68,3)	0,989
Duração onda P, ms †					
Antes do início do tratamento (basal)	80 (80 – 120)	80 (80 – 120)	94,0 (87,4 a 100,7)	96,7 (90,7 a 102,8)	0,548
Durante o tratamento (Dose 7 a 13)	80 (80 – 120)	100 (80 – 120)	94,5 (87,9 a 101,1)	97,5 (91,5 a 103,4)	0,501
Ao fim do tratamento (dose 17 a 20)	80 (80 – 120)	80 (80 – 120)	94,5 (87,8 a 101,2)	97,1 (91,1 a 103,1)	0,559
Após o tratamento (mês 1 ± 10 dias)	80 (80 – 105)	80 (80 – 120)	86,9 (78,6 a 95,2)	91,5 (83,6 a 99,4)	0,414
Intervalo PR, ms †					
Antes do início do tratamento (basal)	160 (120 – 160)	160 (120 – 160)	154,0 (146,8 a 161,3)	154,5 (148,1 a 161,0)	0,917
Durante o tratamento (Dose 7 a 13)	160 (150 – 160)	160 (150 – 160)	155,7 (148,6 a 162,7)	156,3 (149,6 a 163,0)	0,895
Ao fim do tratamento (dose 17 a 20)	160 (120 – 160)	160 (120 – 160)	153,6 (146,6 a 160,7)	155,2 (148,0 a 162,4)	0,756
Após o tratamento (mês 1 ± 10 dias)	160 (120 – 160)	160 (120 – 160)	150,3 (140,9 a 159,8)	153,9 (144,6 a 163,2)	0,583

continua

continuação

Variáveis	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)	Valor <i>p</i> ‡
	Mediana (Q ₂₅ e Q ₇₅)	Mediana (Q ₂₅ e Q ₇₅)	Média (IC95%)	Média (IC95%)	
QRS, ms †					
Antes do início do tratamento (basal)	80 (60 – 80)	80 (40 – 80)	67,2 (62,3 a 72,2)	65,6 (60,9 a 70,3)	0,641
Durante o tratamento (Dose 7 a 13)	80 (60 – 80)	80 (40 – 80)	67,0 (62,1 a 71,9)	65,3 (60,5 a 70,1)	0,612
Ao fim do tratamento (dose 17 a 20)	80 (60 – 80)	80 (40 – 80)	67,2 (62,3 a 72,2)	64,7 (59,8 a 69,6)	0,473
Após o tratamento (mês 1 ± 10 dias)	80 (60 – 80)	80 (50 – 80)	70,3 (65,1 a 75,6)	66,7 (60,6 a 72,7)	0,358
Intervalo QTc, ms †					
Antes do início do tratamento (basal)	408 (385 – 426)	413 (393 – 436)	407,5 (399,3 a 415,6)	416,1 (407,7 a 424,4)	0,145
Durante o tratamento (Dose 7 a 13)	400 (388 – 424)	417 (393 – 436)	405,7 (396,7 a 414,6)	417,2 (409,1 a 425,2)	0,057
Ao fim do tratamento (dose 17 a 20)	400 (384 – 426)	417 (400 – 437)	406,1 (397,7 a 414,4)	419,9 (412,0 a 427,9)	0,017
Após o tratamento (mês 1 ± 10 dias)	400 (380 – 421)	416 (400 – 438)	401,2 (387,0 a 415,4)	418,5 (408,8 a 428,3)	0,041

* ECG do M1 = 62: 29 para o braço de 5 mg e 33 para o grupo tratado com 15 mg

† ms: milissegundos

‡ Análise estatística utilizando ANOVA para a comparação entre as médias entre os dois grupos de tratamento

Na figura 22 são apresentadas as médias e IC95% dos valores do QTc segundo grupo de estudo, pode-se observar que estes valores são maiores nos pacientes que receberam dose de 15 mg/kg/d, porém sem significância estatística para as diferenças intragrupo.

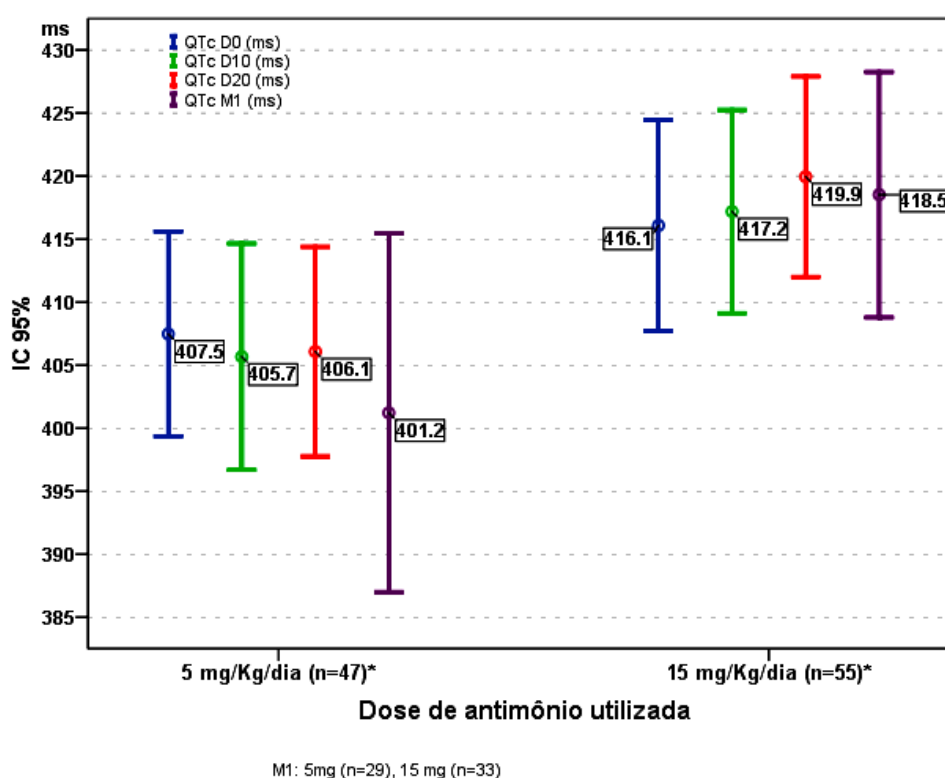


Figura 22 - Comparação das médias (IC95%) dos valores de QTc nos diferentes controles segundo dose administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Para determinar se houve diferenças entre os diferentes controles dentro dos pacientes do mesmo grupo de tratamento, foi realizada uma análise pareada dos valores do QTc. Nesta análise não foram encontradas diferenças significativas em nenhum dos grupos de tratamento (tabela 30).

Tabela 30 - Análise pareado da associação entre os valores de QTc em milissegundos e o momento do tratamento (antes, durante e fim) estratificada pela dose de antimonial recebida. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=47)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=55)
Antes do início do tratamento, média (IC95%)	407,5 (399,3 a 415,6)	416,1 (407,7 a 424,4)
Durante o tratamento, média (IC95%)	405,7 (396,7 a 414,6)	417,2 (409,1 a 425,2)
Diferença de médias (IC95%)	- 1,8 (-11,0 a 7,4)	1,1 (-7,4 a 9,6)
Valor p *	0,696	0,795
Durante o tratamento, média (IC95%)	405,7 (396,7 a 414,6)	417,2 (409,1 a 425,2)
Ao fim do tratamento, média (IC95%)	406,1 (397,7 a 414,4)	419,9 (412,0 a 427,9)
Diferença de médias (IC95%)	0,4 (-9,3 a 6,4)	2,8 (-4,7 a 10,3)
Valor p *	0,934	0,464
Antes do início do tratamento, média (IC95%)	407,5 (399,3 a 415,6)	416,1 (407,7 a 424,4)
Ao fim do tratamento, média (IC95%)	406,1 (397,7 a 414,4)	419,9 (412,0 a 427,9)
Diferença de médias (IC95%)	-1,4 (-9,2 a 6,4)	3,9 (-4,8 a 12,6)
Valor p *	0,719	0,377

* Análise estatística utilizando teste t pareado.

Um paciente de 14 anos de idade, sexo masculino, que utilizou a dose de 15 mg teve o tratamento suspenso na décima nona dose por apresentar bradicardia sinusal e extrassístoles supraventriculares no controle correspondente ao fim do tratamento, porém, este paciente foi excluído da análise geral por ter recebido uma dose menor da indicada nos primeiros 10 dias de tratamento.

A segunda parte da análise incluiu os dados dos últimos 130 pacientes cujos traçados eletrocardiográficos foram obtidos por mensuração digital. Foram excluídos 32 por não apresentar traçados completos. Não foi observada diferença significativa entre as variações dos valores de QTc entre cada um dos grupos avaliados (tabela 31), reafirmando o encontrado na avaliação pelo método tradicional.

As variações das médias e dos IC95% dos valores de QTc por este método são apresentadas na figura 23. Não se observou diferença significativa em nenhuma das

avaliações entre os pacientes que utilizaram dose baixa e dose convencional, semelhante ao encontrado na primeira análise.

Tabela 31 - Análise pareada dos valores de QTc em milissegundos e o momento do tratamento (antes, durante e fim) utilizando o método digital[†], segundo a dose de antimonial administrada. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=46)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=52)
Antes do início do tratamento, média (IC95%)	426,7 (419,1 a 434,3)	427,2 (419,3 a 435,0)
Durante o tratamento, média (IC95%)	424,3 (416,2 a 432,5)	421,8 (413,2 a 430,3)
Diferença de médias (IC95%)	-2,4 (-9,4 a 4,6)	-5,4 (-12,5 a 1,7)
Valor <i>p</i> *	0,499	0,136
Durante o tratamento, média (IC95%)	424,3 (416,2 a 432,5)	421,8 (413,2 a 430,3)
Ao fim do tratamento, média (IC95%)	421,2 (412,1 a 430,3)	429,4 (419,9 a 438,9)
Diferença de médias (IC95%)	-3,1 (-11,4 a 5,2)	7,6 (-0,8 a 16,1)
Valor <i>p</i> *	0,454	0,077
Antes do início do tratamento, média (IC95%)	426,7 (419,1 a 434,3)	427,1 (419,3 a 435,0)
Ao fim do tratamento, média (IC95%)	421,2 (412,1 a 430,3)	429,4 (419,9 a 438,9)
Diferença de médias (IC95%)	-5,5 (-14,4 a 3,4)	2,2 (-5,7 a 10,2)
Valor <i>p</i> *	0,219	0,573

* Análise estatística utilizando teste *t* pareado.

[†] Método de mensuração utilizando paquímetro digital, realizado em 98 pacientes.

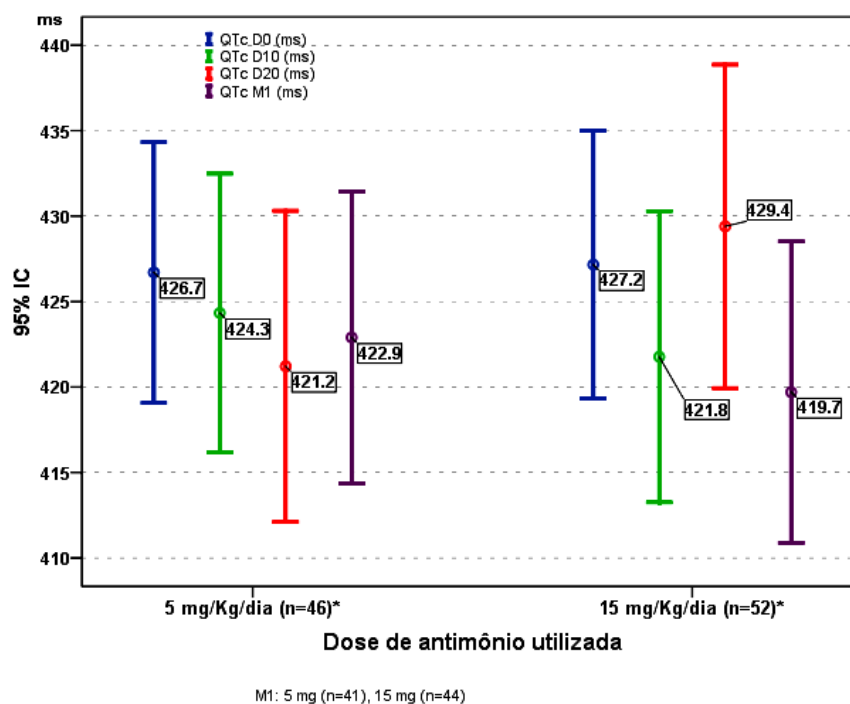


Figura 23 - Variações das médias dos valores de QTc nos diferentes controles segundo dose administrada pelo método de mensuração digital. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Finalmente, utilizando a classificação de gravidade do CTCAE observa-se nos valores do QTc que os pacientes desenvolveram alterações de grau leve a moderado em ambos os grupos de tratamento (tabela 32). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de estudo. Uma paciente, tratada com dose convencional de antimônio teve QTc basal de 453 ms e extrasístoles ventriculares isoladas, desenvolveu uma alteração grau 3 no dia 20 de tratamento (QTc = 511 ms), que retornou aos limites normais no controle 30 dias após o fim do tratamento (QTc=426 ms).

Tabela 32 – Número e proporção de pacientes com alterações no QTc utilizando a classificação do CTCAE segundo dose de antimonial recebida. Corte de Pedra – Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d (n=93)* (%)	Grupo B 15 mg/kg/d (n=107)* (%)
Dia 10, n (%)		
Grau 1	10 (10,7)	15 (14,0)
Grau 2	01 (1,1)	03 (2,8)
Dia 20, n (%)		
Grau 1	13 (14,0)	13 (12,1)
Grau 2	02 (2,1)	04† (3,7)
Grau 3	-	01‡ (0,9)

* Foram considerados o total de casos incluídos no estudo com seus respectivos critérios de exclusão

† Dois pacientes que apresentaram alterações de grau 1 no controle do 10º dia passaram a ter alterações de grau 2 no 20º dia.

‡ Uma paciente que apresentou alteração de grau 1 no controle basal, passou para grau 3 no controle do 20º dia.

Na tabela 33 está demonstrado o resumo de todos os tipos de efeitos adversos experimentados pelos pacientes, para esta análise foi considerada a presença de pelo menos um efeito adverso em cada uma das categorias avaliadas. Pode-se observar que os pacientes que receberam a dose de 15 mg/kg experimentaram maior quantidade de eventos adversos comparados com os pacientes que receberam dose baixa de antimonial. A maior diferença foi observada nos efeitos adversos bioquímicos que atingiu uma diferença de 19,8 %.

Tabela 33 – Número, proporção e intervalos de 95% de confiança (IC95%) dos diferentes tipos de eventos adversos segundo dose de tratamento administrada. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Tipo de efeito adverso	Grupo A - 5 mg/kg/d		Grupo B - 15 mg/kg/d		Valor p
	n/ N*	% (IC95%)	n/ N*	% (IC95%)	
Efeitos adversos clínicos	96 /116	82,8 (74,6 a 89,1)	108/121	89,3 (82,3 a 94,2)	0,149
Efeitos adversos bioquímicos	38 /108	35,2 (26,6 a 44,5)	61/111	55,0 (45,6 a 64,0)	0,003
Presença de efeitos adversos eletrocardiográficos	03 /47	6,4 (1,6 a 16,4)	12/55	21,8 (12,4 a 34,1)	0,028

* Número de casos apresentados / total de casos analisados

6.8. Comportamento clínico dos pacientes que apresentaram falha precoce

Trinta e três pacientes apresentaram falha entre 20 e 40 dias após o término do tratamento. Vinte e seis pacientes receberam dose baixa, 20 pacientes apresentaram incremento do tamanho da lesão em mais de 100% da aferição inicial, sete pacientes apresentaram piora da lesão após melhora, e três pacientes tiveram aparecimento de novas lesões. Três pacientes além de apresentar incremento do tamanho da lesão apresentaram novas lesões (tabela 34).

Dos sete pacientes com falha no primeiro mês de acompanhamento após tratamento que pertenciam ao grupo que utilizou 15 mg/kg/d, cinco apresentaram incremento de 100% do tamanho da lesão comparada à aferição inicial e dois apresentaram piora da lesão após melhora (foto 16 e 17). As características dos pacientes que apresentaram falha estão demonstradas no Apêndice N.

Tabela 34 - Causas de falha terapêutica entre 20 a 40 dias pós-tratamento segundo os grupos de estudo (análise por protocolo). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.

Causas de falha	Total (n = 33)	Grupo A 5 mg/kg/d (n = 26)	Grupo B 15 mg/kg/d (n = 07)
↑ > 100% tamanho da lesão inicial	25	20	05
Piora da lesão após melhora	09	07 *	02
Aparecimento de novas lesões	03	03 †	-

* Um paciente apresentou 2 causas de falha: incremento > 100% em uma lesão, e a outra piora após melhora

† Os três pacientes apresentaram também incremento > 100% no tamanho das lesões



Caso 024 (Feminino, 12 anos, 1 lesão, dose utilizada 5 mg/kg/dia)

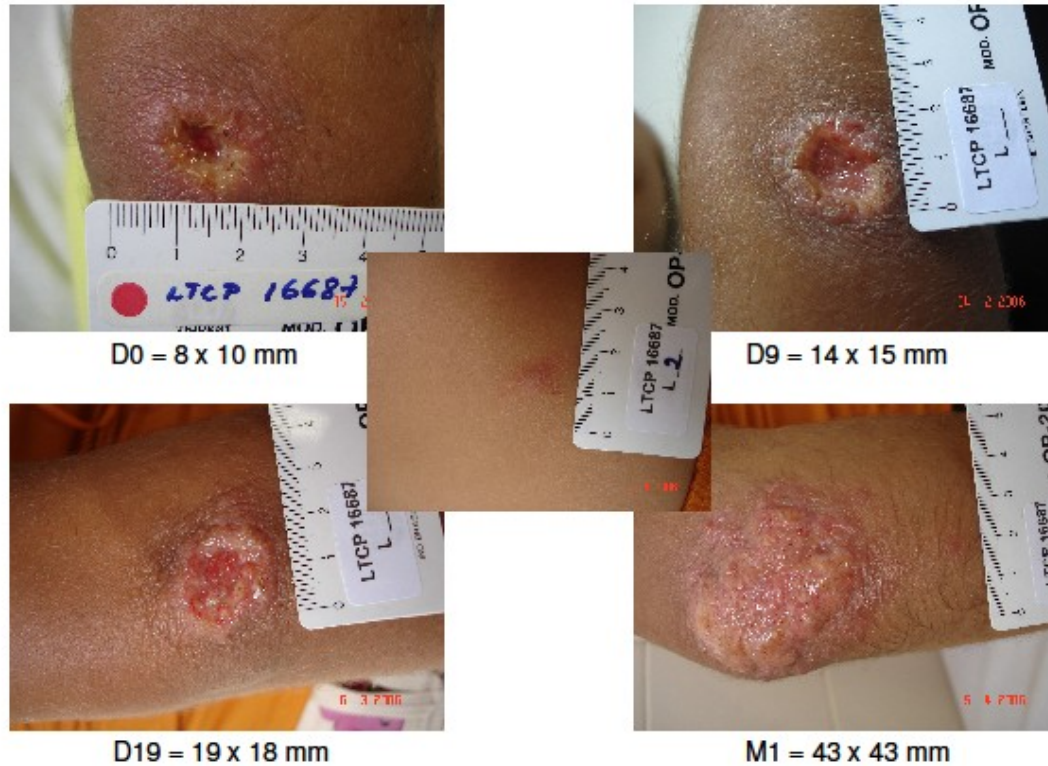


Foto 16 – Evolução clínica de paciente com desfecho de falha precoce (incremento do tamanho mais nova lesão). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.



Caso 060 (Feminino, 11 anos, 1 lesão, dose utilizada 15 mg/kg/dia)



D0 = 11 x 10 mm



D10 = 14 x 11 mm



D19 = 11 x 12 mm



M1 = 19 x 14 mm



Foto 17 – Evolução clínica de paciente com desfecho de falha precoce (piora da lesão). Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 – 2007.

6.9. Fatores de risco associados à falha terapêutica precoce

Na análise bivariada (por protocolo; n = 180) dois fatores estiveram associados à presença de falha na visita de controle no período de 20 a 40 dias após o término do tratamento: a dose de 5mg/kg/d (RR=3,6) e a presença de lesões localizadas em cabeça e pescoço (RR=2,1) tabela 35.

Tabela 35 - Análise bivariada dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de falha terapêutica um mês após o término do tratamento segundo grupo de estudo – análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007.

	Falha (n=33)	Ausência de falha (n=147)	RR	IC95%	Valor p
Dose utilizada					
5 mg/kg/d	26	65	3,63	1,66 a 7,94	<0,001
15 mg/kg/d	7	82			
Sexo					
Feminino	16	51	1,59	0,86 a 2,93	0,139
Masculino	17	96			
Idade					
07 a 25 anos	24	89	1,58	0,78 a 3,20	0,191
26 – 50 anos	9	58			
Escolaridade					
Analfabeto – 4 série incompleta	13	77	0,65	0,34 a 1,23	0,178
≥ 4 série completa	20	70			
Ser agricultor					
Sim	20	85	1,10	0,58 a 2,07	0,769
Não	13	62			
Municípios de procedência					
Eixo BR101	21	91	1,06	0,56 a 2,02	0,853
Litoral	12	56			
Presença de doenças anteriores					
Sim	20	107	0,64	0,35 a 1,19	0,165
Não	13	40			
Presença de helmintos intestinais					
Sim	29	108	2,22	0,83 a 5,96	0,089
Não	4	38			
Tempo de lesão					
> 30 dias	18	70	1,25	0,68 a 2,33	0,472
≤ 30 dias	15	77			

Continua

Continuação

	Falha (n=33)	Ausência de falha (n=147)	RR	IC95%	Valor p
Adenomegalia					
Sim	31	137	1,11	0,30 a 4,08)	0,877
Não	2	10			
Lesões satélites					
Sim	8	28	1,28	0,63 a 2,60	0,500
Não	25	119			
Número de lesões					
2 a 9 lesões	17	55	1,59	0,86 a 2,95	0,135
Lesão única	16	92			
Lesão em MMII					
Sim	23	91	1,33	0,68 a 2,62	0,401
Não	10	56			
Lesão em cabeça e pescoço					
Sim	8	16	2,08	1,06 a 4,07	0,041
Não	25	131			
Área total ulcerada					
> 210 mm ²	15	70	0,93	0,50 a 1,73	0,822
≤ 210 mm ² (Q ₅₀)	18	77			
Área total ulcerada					
> 460 mm ²	9	32	1,27	0,64 a 2,52	0,496
≤ 460 mm ² (Q ₇₅)	24	115			
≥ 50% de doses aplicadas em CS*					
Não	11	60	0,77	0,40 a 1,48	0,427
Sim	22	87			

* Centro de Saúde

A análise das características registradas como variáveis contínuas tais como idade, áreas das lesões, entre outras, não demonstrou associações com o desfecho de falha precoce (Tabela 36).

Tabela 36 - Análise bivariada dos possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento de falha terapêutica precoce segundo o grupo de estudo para variáveis contínuas – análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007

	Falha (n=33)	Ausência de falha (n=147)	t *	Valor p
Média da idade (DP)	21,4 (10,2)	24,1 (12,0)	-1,2	0,233
Média do IMC (DP)	20,6 (4,1)	20,7 (3,6)	-0,1	0,914
Média do diâmetro maior da IDRМ (DP)	16,2 (5,0)	17,5 (5,4)	-1,2	0,213
Média área total IDRМ (DP)	190,9 (121,5)	234,4 (151,2)	-1,5	0,124
Média do No. de lesões (DP)	2,2 (1,6)	1,7 (1,2)	1,7	0,096
Média da área total das lesões no D0 em mm ² (DP)	329,8 (312,9)	346,8 (446,7)	-0,2	0,836
Média do tempo de lesão em pele em dias (DP)	43,7 (20,2)	40,5 (21,4)	0,8	0,430

* Teste t para amostras não pareadas

A análise de regressão logística foi realizada para ajustar o efeito das variáveis associadas ao desfecho de falha precoce observada no período de 20 a 40 dias após finalizado o tratamento (tabela 37). No modelo foram introduzidas (*método enter*) aquelas variáveis com nível de significância estatística na análise bivariada igual ou menor de 0,15 na abordagem de intenção de tratar. As duas variáveis identificadas na análise bivariada como preditoras da falha precoce (ter utilizado dose baixa e a presença de pelo menos uma lesão em cabeça e pescoço), assim como ser portador de algum tipo de helminto antes do início do tratamento com antimonial, e pertencer ao sexo feminino foram identificadas na regressão logística como preditoras independentes de falha precoce.

Tabela 37 - Análise de regressão logística dos fatores associados à presença de falha no primeiro mês de seguimento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 -2007 (n = 179).

Variável	β	E.P.	OR	IC95%	Valor p
Exposição à dose de 5mg/kg/d	1,73	0,48	5,65	2,20 a 14,48	0,000
Presença de helmintos	1,30	0,60	3,65	1,12 a 11,91	0,032
Presença de lesões em cabeça e pescoço	1,10	0,53	3,01	1,06 a 8,59	0,039
Sexo feminino	0,97	0,44	2,64	1,12 a 6,19	0,026
Constante	-0,886	0,614	0,41	-	0,149

6.10. Recidiva nos pacientes curados no período de três meses após tratamento

Do total de pacientes incluídos, só uma criança de nove anos de idade que recebeu a dose convencional e curou no terceiro mês após finalizar o tratamento apresentou recidiva no controle do sexto mês. A recidiva foi diagnosticada pela presença de uma nova lesão satélite à lesão inicial no mesmo segmento corporal. Não se apresentaram outros casos de recidivas nos pacientes definidos como curados durante o período de um ano de seguimento.

6.11. Proporção de boa adesão ao tratamento

Para a análise de adesão ao tratamento foi incluída a totalidade de pacientes que estiveram expostos ao tratamento e tiveram a “ficha de controle de tratamento” totalmente preenchida (Apêndice E). Do total de pacientes, 94,6% (265/280) apresentaram boa adesão, sem diferença significativa entre os grupos de tratamento ($p = 1,000$). As causas de tratamento irregular são demonstradas na tabela 38.

Tabela 38 – Número e proporção de pacientes segundo grau de adesão ao tratamento e causas de tratamento irregular segundo esquema de tratamento utilizado. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Total de pacientes n=280 (%)	Grupo A 5 mg/kg/d n=140 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n=140 (%)
Boa adesão ao tratamento *, n (%)	265 (94,6)	132 (94,3)	133 (95,0)
Causas de tratamento irregular †			
Tratamento > 30 dias	7	4	3
Intervalo > 72 horas entre as doses	12	7	5
Menos de 16 doses aplicadas	5	3 ‡	2 §

* Boa adesão ao tratamento foi considerada quando o paciente terminou o tratamento entre 20 a 30 dias, não ocorreu intervalo superior a 72 horas entre as doses, e o paciente recebeu pelo menos 16 doses do tratamento de 20 dias.

† Nove pacientes apresentaram duas causas de tratamento irregular. Uma paciente não teve a “ficha de controle de tratamento”, na primeira avaliação foi verificada que tinha intervalo > 72 horas entre as doses, não houve registro do número de doses recebidas nem da quantidade de dias em que o tratamento foi administrado.

‡ Um paciente recebeu seis doses, um paciente recebeu onze doses e um paciente recebeu a dose total do tratamento em 11 dias.

§ Um paciente recebeu cinco doses e um paciente doze doses.

Entre os pacientes que tiveram boa adesão ao tratamento, a mediana do número total de dias de tratamento foi de 21 dias (Q_{25} : 20 – Q_{75} : 22) para ambos os grupos de tratamento.

Em relação ao tipo de serviço ao qual o paciente teve acesso para receber o tratamento, unicamente seis pacientes receberam o tratamento completo no CRLCP (três em cada grupo de estudo). Considerou-se que o tratamento foi majoritariamente administrado em outros estabelecimentos de saúde ou por aplicadores voluntários na comunidade quando o paciente recebeu $\geq 75\%$ das doses nesses cenários. Como se observa na tabela 39, 53,6% (142/265) do total de pacientes com tratamento regular receberam tratamento em um estabelecimento de saúde, com percentagens semelhantes em ambos os grupos. A rede de aplicadores voluntários das próprias comunidades administrou $\geq 75\%$ das doses a 36,6% (97/265) dos pacientes que apresentaram tratamento regular, sem diferença entre os grupos de estudo. Vinte pacientes (7,5%) receberam tratamento tanto em estabelecimentos de saúde quanto com aplicadores voluntários.

Tabela 39 – Proporção de pacientes segundo local de administração do antimonial pentavalente e grupo de estudo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Grupo A 5 mg/kg/d n = 132 (%)	Grupo B 15 mg/kg/d n = 133 (%)	Total de pacientes n = 265 (%)
100% das doses no CRLCP	2,3	2,3	2,3
≥75% das doses em outro centro de saúde	52,3	54,9	53,6
≥75% das doses por aplicadores voluntários (75%)	37,9	35,3	36,6
Aplicação mista (unidade de saúde e aplicadores voluntários)	7,5	7,5	7,5
Total	100,0	100,0	100,0

A administração do antimoniato de meglumina foi quase exclusivamente pela via intravenosa. Nove pacientes de 278 (3,2%) que tinham a ficha de controle de tratamento preenchida para confirmar a via de administração receberam alguma dose pela via intramuscular, uma paciente utilizou nove doses em forma IM e onze por IV; o restante de pacientes recebeu entre uma a três doses por via IM.

6.12. Resposta ao re-tratamento após a falha terapêutica

Análise por protocolo

Na segunda série de tratamento foi utilizado Glucantime® na dose de 15 mg/kg/dia durante 30 dias em 124 pacientes (93,2%), correspondendo a 93,0% (66/71) nos pacientes que apresentaram falha após o uso de dose baixa e 93,5% (58/62) nos que utilizaram a dose de rotina. Nove pacientes utilizaram outras dosagens, incluindo dois pacientes que utilizaram a dose baixa durante 30 dias por terem apresentado efeitos adversos moderados durante a primeira série de tratamento (tabela 40).

Dos 124 pacientes avaliados depois da segunda série de tratamento, 79% apresentou cura após os três meses de seguimento, 78,1% para os pacientes que

utilizaram dose baixa, e 80% para o grupo que utilizou a dose de rotina (tabela 40). Vinte e seis pacientes não curaram com esta série de tratamento.

Dos 26 pacientes que não tiveram cicatrização completa após 12 semanas de observação da segunda série de tratamento, unicamente 12 pacientes receberam outro tratamento, 14 ficaram em observação, sendo constatada a cicatrização completa até o sexto mês de seguimento. Oito pacientes receberam uma terceira série de antimonial parenteral pela falta de anfotericina B na área em 2006 e uma paciente recebeu tratamento intralesional. Uma adolescente de 12 anos foi a única que recebeu anfotericina B como tratamento de segunda linha, e dois pacientes receberam uma terceira série de Glucantime associada a pentoxifilina (tabela 40).

Dos 12 pacientes que receberam tratamento pela terceira vez, nove puderam ser reavaliados três meses após finalizado o tratamento e um deles que tinha utilizado antimonial por 30 dias mais pentoxifilina não apresentou cura, recebendo uma quarta série de tratamento com Glucantime® 20 mg/kg/d mais pentoxifilina 400 mg 3 v/d x 20 dias, depois de 12 semanas de seguimento o paciente foi dado de alta por cura.

Tabela 40 – Número e proporção de pacientes segundo tipo de re-tratamento e grupo de estudo na análise por protocolo. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Total de pacientes	Grupo A 5 mg/kg/d	Grupo B 15 mg/kg/d	Valor p
Pacientes com falha 1ª série	154	83	71	
Pacientes que utilizaram 2ª série de antimonial, n/ N (%)	133/154 (86,4)	71/83 (85,5)	62/71 (87,3)	0,748
Cura após segunda série *	98/124 (79,0)	50/64 (78,1)	48/60 (80,0)	0,829
Conduta após 2ª série †				
3ª série Sb ⁺⁵ 15 mg/kg/dia x 30d	04	03	01	
3ª série Sb ⁺⁵ 15 mg/kg/dia x 20d	02	-	02	
3ª série Sb ⁺⁵ 20 mg/kg/dia x 20d	01	01	-	
3ª série Sb ⁺⁵ 5 mg/kg/dia x 30d	01	01	-	
Sb ⁺⁵ intralesional	01	-	01	
3ª série Sb ⁺⁵ 15 mg/kg/dia x 20d + pentoxifilina 400 mg 3v/d x 20 dias	01	01	-	
3ª série Sb ⁺⁵ 15 mg/kg/dia x 30d + pentoxifilina 400 mg 3v/d x 20 dias	01	-	01	
Anfotericina B	01	01	-	
Observação ‡	14	07	07	

* Nove pacientes não compareceram para avaliação 12 semanas após tratamento sete no grupo A e 2 no grupo B

† n = 26 pacientes que não curaram, 14 no grupo A e 12 no grupo B

‡ n = Dos 14 pacientes que ficaram em observação todos ficaram curados até o sexto mês de acompanhamento. após a última série de tratamento.

Análise por intenção de tratar

Dos 280 pacientes analisados pela intenção de tratar, 182 receberam uma segunda série de tratamento (75,5%). Setenta e seis por cento (96/127) foram pacientes que receberam a dose baixa na primeira série de tratamento, e 75,4% (86/114) haviam utilizado 15mg/kg/d, sem diferença significativa entre ambos os grupos de estudo (tabela 41).

Tabela 41 – Número e proporção de pacientes segundo resposta terapêutica e conduta por grupo de estudo na análise por intenção de tratar. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

	Total de pacientes	Grupo A 5 mg/kg/d	Grupo B 15 mg/kg/d	Valor p
Pacientes com falha 1ª série	241	127	114	
Pacientes que utilizaram 2ª série de antimonial, n/ N (%)	182/241 (75,5)	96/127 (75,6)	86/114 (75,4)	1,000
Cura após segunda série *	126/156 (80,8)	62/80 (77,5)	64/76 (84,2)	0,316
Conduta nos casos de falha 2ª série †				
Re tratamento	16/30 (53,3)	11/18 (61,1)	05/12 (41,7)	0,296
Observação ‡	14/30 (46,7)	07/18 (38,9)	07/12 (58,3)	
Cura após 3ª série ou tratamento de 2ª linha§	25/27 (92,6)	15/16 (93,8)	10/11 (90,9)	

* Vinte e seis pacientes não compareceram para avaliação 12 semanas após tratamento, 16 do grupo A e 10 do grupo B

† n = 30 pacientes que não curaram, 18 no grupo a e 12 no grupo B

‡ n = Dos 14 pacientes que ficaram em observação todos ficaram curados até o sexto mês de acompanhamento após a última série de tratamento.

§ Não compareceram para avaliação 12 semanas após tratamento=03 (Grupo A = 2, Grupo B = 1).

Cinquenta e nove pacientes que apresentaram falha na análise por intenção de tratar até o terceiro mês de acompanhamento, independentemente do motivo optaram por não receber uma nova série de tratamento adiando para o quarto mês de acompanhamento essa tomada de decisão, ou não compareceram a sua avaliação na data marcada. Trinta e um deles tinham recebido dose baixa e 28 dose convencional. Todos estes pacientes apresentaram cura no momento da sua avaliação. A temporalidade para estas avaliações variou entre 16 a 74 semanas nos pacientes que utilizaram o esquema de dose baixa, e de 15 a 72 semanas entre os pacientes que receberam a dose convencional. A mediana do tempo até a cura foi 4 meses ($Q_{25}:4 - Q_{75}:6$), e de 4 meses ($Q_{25}: 3,25 - Q_{75}: 5$) para os pacientes que receberam inicialmente dose baixa e dose convencional respectivamente.

6.13. Densidade de incidência de lesões mucosas até dois anos de seguimento

Na avaliação até dois anos após o tratamento não foram diagnosticados casos de pacientes com leishmaniose mucosa. Um paciente foi avaliado pela equipe de otorrinolaringologia da UFBA com suspeita clínica de acometimento mucoso, mas, após a investigação respectiva, a leishmaniose mucosa foi descartada.

7. DISCUSSÃO

7.1. Representatividade e características da amostra

Realizar um ensaio clínico com uma amostra importante de pacientes e realizar uma amostragem aleatória implicaria ter todos os pacientes candidatos a serem incluídos juntos em uma única oportunidade, o que não se apresenta na realidade. Os pacientes procuram atendimento quando apresentam uma lesão suspeita de LC nas diferentes épocas do ano, razão pela qual foram incluídos de forma sequencial conforme preenchem todos os critérios de inclusão do estudo. A amostragem sequencial de pacientes utilizada neste ensaio é representativa da população que apresenta LC desta área endêmica, porque o CRLCP faz o atendimento de quase o 100% de pacientes procedentes dos municípios do eixo da BR 101, e aproximadamente do 50% de pacientes procedentes dos municípios litorâneos, estes últimos procuram o CRLCP pela facilidade de acesso geográfico, desta forma não existe um processo seletivo *a priori* que poderia estar desvirtuando as características dos pacientes que são atendidos no CRCLP comparado aos atendidos nos outros municípios.

Considerando os dados de notificação de casos novos de LTA na região disponíveis na 5ª Diretoria Regional de Saúde do Estado da Bahia em 2006 (5ª DORES, dados não publicados), observou-se que o maior número de casos se apresentara entre os meses de janeiro a maio, sendo o pico máximo no mês de maio, seguido pelo mês de março. A quantidade de pacientes incluídos no estudo não seguiu totalmente essa distribuição já que a inclusão foi iniciada no último dia do mês de janeiro, e durante os meses de fevereiro a março houve maior proporção de pacientes excluídos até o pleno funcionamento da triagem primária. A partir do mês de abril houve uma relação mais estreita entre o número de casos notificados e o número de pacientes incluídos.

Os cinco principais municípios de procedência dos pacientes incluídos foram Wenceslau Guimarães, Ituberá, Presidente Tancredo Neves, Valença, e Taperoá, porém os municípios que no ano 2006 apresentaram o maior número de casos foram Ituberá com 323 casos, Taperoá com 222 casos, Wenceslau Guimarães com

170 casos, Presidente Tancredo Neves com 155 casos e Valença com 108 casos (dados da 5ª Dires). Nos pacientes incluídos não foi observada a mesma distribuição por município de procedência, devido ao processo progressivo de aumento da capacidade local para o atendimento de LTA, diminuindo o número de casos encaminhados para o CRLCP. Os municípios que atualmente contam com pessoal capacitado para o atendimento são Ituberá, Taperoá e Valença, que se localizam na área do litoral, enquanto os municípios localizados no eixo da rodovia BR-101 encaminham todos os seus pacientes ao CRLCP.

A maior proporção de pacientes incluídos esteve no intervalo de idade de 10 a 19 anos, que representa o grupo populacional mais atingido por esta doença conforme descrito nas áreas de Três Braços e de Corte de Pedra ¹⁴⁶. Dois de cada três pacientes incluídos foram do sexo masculino, comparável à proporção que se apresenta no país (74%) ³. Sessenta por cento dos pacientes incluídos referiram a presença de outros casos de leishmaniose na vizinhança. Nesta área, provavelmente se apresentam dois padrões de transmissão: a ocupacional relacionada à atividade agropecuária, incrementada nestes últimos anos pelo desmatamento intenso para plantações de banana e de cacau. Em 2007, o município de Presidente Tancredo Neves teve uma produção de 29.600 toneladas de banana e 1.180 toneladas de cacau (em amêndoa) ¹⁴⁷. O outro padrão é o rural e periurbano que se apresenta em áreas de colonização antiga com matas secundárias ou residuais ³. Em Corte de Pedra foram descritos casos de agregação familiar ¹⁴⁸, fenômeno corroborado pelos pacientes incluídos no estudo (37%).

O tempo necessário para se deslocar até o CRLCP foi considerável, o que revela a dificuldade de acesso ao serviço de saúde especializado e inclusive a uma unidade básica de saúde para aplicação do medicamento. Este problema torna-se mais relevante se for considerado o tempo de tratamento de 20 a 30 dias e certamente contribui para o abandono do tratamento e das visitas de seguimento até a cura.

Nove por cento dos pacientes do estudo apresentaram o antecedente de aplicação da IDR, cinco deles tinham realizado o teste até 30 dias antes da inclusão no ensaio. Há relato de sensibilização para antígeno de *Leishmania* em pacientes

sadios não residentes de áreas endêmicas com IDRM inicial negativa ao serem re-expostos ao antígeno com intervalo de um mês ¹⁴⁹. Tendo em vista este fato, seria pertinente a dúvida sobre se o critério de IDRM positiva seria suficiente para definir o caso de LCL nesse contexto específico. O problema foi resolvido a posterior já que os cinco pacientes expostos previamente ao antígeno com intervalo de um mês apresentaram cultura ou PCR positiva.

Oitenta por cento dos pacientes incluídos no estudo apresentavam adenomegalia no momento da primeira consulta, semelhante ao reportado por Romero e cols. na mesma área ¹⁵⁰, e superior ao encontrado por Sanchez também em Corte de Pedra (55%); porém menor ao apresentado num surto no Ceará onde 100% dos pacientes apresentaram adenomegalia de mais de um centímetro¹⁵¹. Esta heterogeneidade poderia ser explicada pela intensidade variável com a qual este achado foi investigado ou por diferentes definições aplicadas nos estudos.

A mediana de tempo de aparecimento dos linfonodos foi de 35 dias, tempo maior que o tempo de aparecimento das lesões cutâneas confirmando os achados de Barral e cols. que descreveram a presença de linfadenopatia como sinal inicial de LC, apresentando-se a lesão cutânea entre 22 a 60 dias depois do aumento do linfonodo, tempo maior ao observado no presente estudo ⁴⁵⁻⁴⁶. Trinta e dois por cento dos pacientes incluídos apresentaram linfonodos antes da presença de lesão cutânea, semelhante aos dados observados no surto do Ceará de 36% (29/82).

As lesões estavam localizadas principalmente nos membros inferiores (67%), seguindo o mesmo padrão que se apresenta em outros Estados (Ceará 60%) e no Brasil¹⁵¹. A mediana da área total ulcerada por cada paciente foi 2,1 cm² semelhante ao encontrado por Romero e cols. de 2,2 cm² ¹⁵⁰.

Setenta e sete por cento dos pacientes incluídos apresentavam no momento do diagnóstico da LC algum tipo de parasito intestinal, sendo mais frequente a presença de Ancilostomídeos e *Ascaris lumbricoides*. Este achado está de acordo com dados estimados para o Brasil de 32,3 a 41,7 milhões de casos de ancilostomíase e ascaridíase, respectivamente¹⁵².

Uma pesquisa em 442 crianças entre zero e sessenta meses de idade na área de Três Braços e Corte de Pedra (BA) no ano 1993 encontrou que 67,9% das crianças apresentavam pelo menos um tipo de parasito, em 43,4% a associação ascaridíase e tricuriíase; 3,6% ancilostomíase e estrogiloidíase; e 20,8% apresentavam dois ou mais parasitos ¹⁵³, o que indica que o problema de parasitoses intestinais na região persiste.

A prevalência de parasitose intestinal encontrada neste estudo foi menor a encontrada por O'neal e cols., em Corte de Pedra ⁹³, no entanto, a diferença provavelmente se deve a que nesse estudo foram utilizadas três amostras de fezes e três diferentes métodos para análise das amostras (sedimentação, Baermann e Kato-Katz), aumentando a sensibilidade na detecção ¹⁵⁴.

Esta alta prevalência de parasitoses intestinais concomitantemente com a LC nos pacientes que foram incluídos no estudo, justificou a administração de antiparasitários em 100%, seguindo recomendação da OMS para cenários com prevalência de helmintíase e esquistossomose maiores de 50% ¹⁵⁵. Este tratamento foi administrado no início do tratamento com Glucantime. A análise desta co-intervenção não seletiva foi contemplada *a priori* no planejamento do estudo para o momento de ajuste por efeitos de variáveis de confusão ou de modificação de efeito, tendo em vista resultados de outro estudo que identificou associações relevantes entre parasitismo intestinal e o prognóstico da LC ⁹³. No CRLCP, Newlove e cols., realizaram um ensaio clínico randomizado administrando antiparasitário e placebo em pacientes que apresentaram parasitose intestinal e LC. A análise preliminar desse estudo demonstrou que não houve diferença significativa para o tempo de cura entre aqueles que receberam antiparasitários e aqueles que não receberam tratamento (comunicação pessoal).

O'Neal e cols. encontraram que pacientes com helmintíase intestinal apresentavam lesões menores, a mediana do tamanho das lesões no grupo que apresentava helmintíases foi de 280 mm² comparado com 400 mm² para os pacientes sem helmintíase ⁹³. Este fenômeno não foi comprovado nos participantes do presente estudo, onde a área ulcerada total dos pacientes com algum tipo de helmintíase

intestinal foi maior que a área ulcerada naqueles que não apresentavam a helmintíase; 377 mm² e 268 mm², respectivamente.

7.2. Condições laboratoriais para o isolamento do parasito

A realização de ensaios clínicos em estabelecimentos de saúde de zonas rurais apresenta um desafio pela dificuldade para a aplicação de métodos de confirmação diagnóstica *in loco* que sejam de fácil avaliação e obtenção rápida de resultados que permitam a decisão oportuna sobre a inclusão de candidatos.

Estudos anteriores nas áreas de Três Braços e Corte de Pedra, realizando uma cultura em cada paciente, obtiveram entre 15,3% e 30,8% de positividade, e percentagem elevada de contaminação de 27,5%¹⁵⁶⁻¹⁵⁷. Esta positividade melhorou para 51% quando foram utilizadas três culturas por paciente, realizados em três locais diferentes da borda da mesma lesão¹⁵⁸. Nesta mesma área foi realizada uma modificação da técnica de aspirado por vácuo, proposta por Marzochi e cols.¹³², demonstrando que a combinação de aspirados da lesão cutânea e de linfonodo, quando presente, utilizando três ou seis culturas por paciente, segundo o caso, representa uma melhor alternativa aos métodos convencionais, obtendo uma positividade de até 47,1% na cultura de pele e percentagem de contaminação de 2,9%; a sensibilidade da cultura de linfonodo foi de 58,6%, e com a combinação de ambos os métodos observou-se positividade de 79,3%¹³³⁻¹³⁴. Dados semelhantes aos encontrados neste estudo (78,9%); confirmando a consistência das primeiras observações. É conhecido que a positividade dos métodos de diagnóstico parasitológico está diretamente associada ao tempo de evolução da lesão¹⁵⁶, no presente estudo, a mediana do tempo de lesão foi de 30 dias, o que pode ter contribuído positivamente no desempenho da cultura nos aspirados das lesões examinadas.

Diferentes testes de diagnóstico molecular que utilizam a PCR têm sido desenvolvidos para a detecção de *Leishmania*. Alguns métodos têm elevada especificidade e apresentam a vantagem de identificação de espécies ou sub-populações de parasitos da mesma espécie; no entanto, os métodos mais

específicos têm sido os menos sensíveis e funcionam melhor quando aplicados para a identificação de isolados de parasitos isolados em meio da cultura ¹⁵⁹⁻¹⁶⁰. Desta maneira, a técnica de PCR que amplifica a região conservada de 120pb de kDNA tem se mostrado a abordagem mais sensível para o uso na rotina já que define adequadamente os casos de leishmaniose, porém, sem identificar a espécie do parasito ^{159, 161-164}.

No Brasil, Romero e cols. encontraram no Amazonas área de *L. (V.) guyanensis*, 100% de positividade para o PCR ¹⁶⁵; já em áreas onde a *L. (V.) braziliensis* é prevalente, Pirmez e cols., no Rio de Janeiro observaram positividade para a PCR de 94%, e na cultura de 56% ¹⁶⁶. Gomes e cols. em Sorocaba-SP relataram positividade de 96% para a PCR, e 69% para outros testes parasitológicos como esfregaço e cultura ¹⁶⁷. Em Minas Gerais foi relatada sensibilidade de 90,2% em pacientes com confirmação parasitológica e/ou IDRM positiva ¹⁶². Em áreas endêmicas de Pernambuco foi descrita positividade para o PCR de 75% em um reduzido número de pacientes (12/16 pacientes) ¹⁶⁸. No mesmo estado da Bahia, no Centro de Referência Pirajá da Silva de Jequié foi descrita positividade para a PCR de 100% ¹⁶⁹. A nossa positividade para a PCR foi 89%, percentagem menor que a relatada em outras áreas, porém, semelhante ao achado de Romero e cols. na mesma área com positividade de 88,3% para PCR realizada a partir de ADN de biópsias da lesão, e de 87% e 85,7% em PCR realizadas com ADN obtido de impressões da biópsia em papel filtro ¹⁷⁰. Esta concordância nos resultados em épocas diferentes permite sugerir que na área endêmica da Corte de Pedra devem ser utilizados dois métodos de diagnóstico tal como foi praticado para a inclusão de pacientes neste ensaio clínico.

7.3. Eficácia e efetividade terapêutica

Comparar os coeficientes de cura observados neste estudo com os resultados de outros ensaios que avaliaram o efeito de baixas doses de antimonial pentavalente é uma tarefa difícil; considerando que os estudos publicados não apresentam padronização da metodologia utilizada, sendo evidente a heterogeneidade nos critérios de inclusão, na dose e via de administração dos medicamentos, na

definição dos desfechos, na definição do tempo para a aferição dos desfechos primários e secundários, dentre os aspectos mais importantes. Frequentemente o tamanho amostral não é suficiente para poder concluir pela equivalência ou não-inferioridade da dose baixa.

Na análise por protocolo foi encontrado 8,8 % de coeficiente de incidência de cura para os pacientes que receberam dose baixa comparado a 20,2% dos pacientes que receberam dose convencional, com uma diferença de 11,4%. Na análise por intenção de tratar foram encontrados 9,3% e 18,6% de coeficientes de cura, com uma diferença de 9,3%. A eficácia medida em termos de cura é marcadamente diferente à observada em outros relatos publicados na literatura.

Uma primeira diferença com as pesquisas realizadas no Rio de Janeiro com coeficientes de incidência de cura muito maiores é a duração do tratamento. Nos estudos realizados no Hospital Evandro Chagas do Instituto Oswaldo Cruz o tratamento foi administrado durante 30 dias^{82, 95, 97, 101}, ou até que as lesões ficassem curadas, o que certamente constitui uma exposição ao tratamento com antimoniato de meglumina significativamente maior em termos de tempo e de dose de antimônio total administrada^{98, 102}. Outra condição que poderia explicar a diferença observada em relação aos estudos no Rio de Janeiro seria a elevada sensibilidade de *L. (V.) braziliensis* dessa região ao antimoniato de meglumina, comparado com outras espécies de *Leishmania* do Brasil e do mundo¹⁹.

Por outro lado, as definições de cura clínica que foram utilizadas são diferentes as utilizadas neste trabalho, já que no Rio de Janeiro foram desconsideradas a descamação superficial e o eritema residual como critérios para a definição de falha terapêutica.

Agregando as categorias de cura e melhora clínica, caracterizada por lesões 100% epitelizadas com descamação superficial ou eritema, que na rotina não precisariam de re-tratamento e seriam observados até por seis meses, segundo a recomendação atual do Ministério da Saúde³, foi observada na análise por protocolo resposta positiva em 35% dos pacientes que utilizaram 5 mg/kg/d, e 48% para os pacientes

que utilizaram 15 mg/kg/d; e na análise por intenção de tratar foram encontrados em 30% e 43%, respectivamente. Descrevem-se a seguir as comparações com outros estudos que avaliaram doses baixas de antimoniais na leishmaniose cutânea tendo como referência os números dos dados para as categorias de cura e melhora agregadas.

O primeiro relato de um ensaio clínico que comparou a dose baixa (5,6 mg/kg/d) versus a dose convencional (20 mg/kg/d) IM durante 30 dias foi realizado por Schubach e cols. em 1997, onde 34 pacientes receberam a dose baixa e 10 a dose convencional, sem menção do método de alocação nos grupos. Nesse estudo foi observado coeficiente de incidência de cura de 76,4% e 80% para a dose baixa e convencional, respectivamente ao finalizar o tratamento de 30 dias ¹⁰¹. O segundo relato é de um ensaio clínico mascarado e randomizado publicado em 1997 por Oliveira-Neto e cols., utilizando doses de 5 e 20 mg/kg/d, observando-se coeficiente de incidência de cura de 83% (10/12) e de 82% (9/11) respectivamente, com epitelização do 100% no final do tratamento⁸². Estes pacientes diferem dos pacientes incluídos no nosso estudo no tempo de doença, já que apresentavam tempo de evolução entre 1 a 11 meses. Os dois ensaios no Rio de Janeiro apresentaram coeficientes de incidência de cura maiores aos encontrados, no entanto, as comparações ficaram prejudicadas pela heterogeneidade relatada acima. Por outro lado, estes primeiros ensaios envolveram um número pequeno de pacientes o que eleva o nível de imprecisão da estimativa pontual de cura apresentada.

Os outros estudos publicados foram estudos longitudinais com diferentes tempos de seguimento de até 14 anos, da experiência de utilização de uma ampola de Glucantime, independentemente do peso do paciente, até a cura clínica da lesão. Estes estudos utilizaram doses que variaram de 3,8 a 28,7 mg/kg/d com exposição ao antimonial de 20 a mais de 100 dias^{95, 97-98, 102}. Estes dados não são comparáveis aos nossos resultados, levando em consideração o número variável de pacientes que receberam uma “verdadeira” dose baixa. Assim, observa-se no estudo publicado em 1996 que unicamente oito pacientes receberam uma dose menor a 7 mg/kg/d por 30 dias (intervalo de 3,8 a 6,9 mg/kg/d) o que seria a dose mais aproximada à utilizada no presente estudo⁹⁵. Outro ponto a ser considerado naqueles pacientes

que receberam tratamento por longos períodos de tempo é a possibilidade de cura espontânea que tem sido relatada a partir dos seis meses de evolução da doença sem intervenção terapêutica específica ¹²⁷.

No relato de 159 pacientes com 10 anos de seguimento, que foram expostos à dose de 5 mg/kg/d por 30 dias, Oliveira-Neto e cols. observaram 84% de cura, mencionando que a “cura” foi observada no final ou poucos dias depois da finalização do tratamento ⁹⁷. Considerando o material fotográfico das lesões como uma ferramenta útil para avaliação das mesmas, é possível observar na fotografia preto e branco mostrada pelos autores, um ano depois da terapia, uma camada descamativa importante na parte superior da cicatriz ⁹⁷, que no presente estudo seria considerada como falha do tratamento. Esta análise exemplifica exatamente o problema de avaliação de desfechos em etapas avançadas de cicatrização que pode influenciar de maneira importante a incidência final de cura e ser um obstáculo para a comparação dos resultados dos ensaios.

A utilização de dose baixa (uma ampola por dia independente do peso) por 20 dias IM durante surto por *L. (V.) braziliensis* entre militares de Pernambuco, com idade média de 21 anos, e tempo médio de doença de 20,5 dias com lesões em mãos, pernas e face, resultou na cicatrização completa do total de pacientes (22) ao final do tratamento de 20 dias ¹⁷¹, como relatado pelos pesquisadores do Rio de Janeiro.

A eficácia do presente estudo quando comparada aos estudos realizados na própria área endêmica de Corte de Pedra, revela que a incidência de cura foi menor que a relatada por Costa e cols., que utilizaram 8 mg/kg/d e observaram 94% de cura após o término da medicação (16/17 pacientes com uma série de 10 dias); 100% (9/9 pacientes com duas series de 10 dias). Nesse relato não houve um tempo fixo para a avaliação do desfecho primário, mencionando-se que as medias do tempo até a cura variaram de 4,0 a 5,7 meses ⁸⁴. Este mesmo autor, utilizando doses de 17, 20, e 28 mg/kg/d em uma única série de 10 dias encontrou coeficientes de cura de 83,3% (10/12), 23,1 (3/13) e 91,7% (11/12) respectivamente ⁸⁵, observando-se uma grande variabilidade entre as respostas ao antimomial com as diferentes doses utilizadas. O problema mais importante destes estudos foi novamente o tamanho das amostras

que permite uma grande incerteza nas estimativas pontuais de cura, causando inconsistência nos resultados.

Na mesma área, Merchan-Hamann relatou os resultados de vários esquemas de tratamento com antimoniato de meglumina com avaliação do desfecho três meses após a exposição à droga. Nesse estudo foi observada incidência de cura de 74% para o esquema de 10 mg/kg/d por 20 dias, 37% para o esquema de 10 mg/kg/d por 10 dias que poderia ser comparável à dose total de antimônio utilizada no presente estudo ⁸⁶. No grupo que utilizou o último esquema, a incidência de cura seis meses após o término do tratamento foi 50%; no presente ensaio clínico todos os pacientes que ainda não apresentaram cura na avaliação do terceiro mês foram re-tratados, impedindo a comparação para esse período prolongado de observação. Porém, Merchan-Hamann demonstrou, que mais importante que a dose total administrada ao paciente, é a quantidade de dias de administração do tratamento, tendo maior sucesso para obter o desfecho de cura utilizando 20 dias de tratamento independentemente da dose administrada.

Em três ensaios clínicos desenvolvidos em Corte de Pedra utilizaram 10 mg/kg/d de antimoniato de meglumina por 20 dias como controle ativo para avaliar outras modalidades terapêuticas, considerando tempos de seguimento variáveis para medir o desfecho de cura (4, 5 e 3 meses respectivamente), encontrando coeficientes de cura de 87%, 61%, e 50% ^{88-89, 172}. Estes estudos novamente envolveram um número pequeno de pacientes e a imprecisão das estimativas pontuais de cura é importante. Porém, vale a pena ressaltar que tempos de observação mais prolongados apresentam incidência de cura mais elevada. Este fato aponta para a necessidade de avaliar os efeitos de esquemas de antimonial ou de novas drogas para o tratamento da leishmaniose cutânea em períodos mais precoces após a exposição ao tratamento para evitar a confusão causada pelo fenômeno de cura espontânea. Isto tornaria mais relevante a incidência dos desfechos desfavoráveis precoces como subsídio para a escolha das drogas em detrimento dos resultados finais seis meses após o tratamento.

Em outras áreas do Brasil, o tratamento com 15 mg/kg/d por 20 dias tem demonstrado coeficiente de cura maior que o do presente estudo. Deps e cols. encontraram 81% (26/32) de cura em pacientes tratados com Glucantime¹⁷³. Hueb encontrou no Mato Grosso 86,7% (26/30)¹⁷⁴. A variabilidade observada pode ser atribuída à rigidez na aplicação dos critérios de cura mais rigorosos. No entanto, um aspecto não estudado sobre a heterogeneidade da resposta obtida com o antimonio de meglumina em pacientes infectados com *L. (V.) braziliensis* diz respeito à possibilidade de que características do parasito influam sobre o prognóstico.

No teste de não-inferioridade, o valor superior dos intervalos de confiança de ambas as diferenças dos coeficientes de cura foram maiores do que 15% que tinha sido estabelecido *a priori* como diferença máxima no efeito das duas doses que seria aceitável para considerar os esquemas como semelhantes, indicando que a dose baixa é inferior à dose convencional. Este resultado não conclui com absoluta precisão que a dose baixa seja inferior, porque o IC não se encontra totalmente na área de inferioridade, sendo possível que a verdadeira diferença entre os dois esquemas seja inferior ao δ_0 de 15%; no entanto, essa diferença é maior que zero e a conclusão é pela tendência de que a dose baixa seja inferior a dose convencional¹¹².

Considerando os comentários descritos acima, não seria recomendável utilizar dose baixa na área endêmica de Corte de Pedra, tendo em vista que os coeficientes acumulados de cura foram muito baixos. No entanto, a utilização de uma dose baixa pode-se constituir em alternativa terapêutica viável quando uma dose plena é contraindicada. Cabe lembrar que os resultados obtidos neste estudo não têm validade externa para os casos em que frequentemente ocorre a contra-indicação de doses plenas de antimonial e que o estudo dos seus efeitos em populações idosas, por exemplo, deve ser considerado.

Outra linha de pesquisa a ser desenvolvida está relacionada aos padrões de sensibilidade dos parasitos na área de Corte de Pedra, tentando identificar a parcela da variabilidade observada nos desfechos clínicos que poderia corresponder a um

perfil de sensibilidade desfavorável. Certamente os fatores ligados à diversidade parasitária devem ser estudados para criar um cenário mais adequado que possa contribuir para a melhor compreensão de resultados de ensaios clínicos cuja variabilidade é patente.

7.4. Falha precoce

Conhecer a dinâmica de apresentação das falhas terapêuticas tem grande valor no momento de prescrever um tratamento. Sendo assim, a análise dos fatores que estariam associados a este fenômeno torna-se crucial. Considerando que não existem relatos dos fatores associados à falha precoce, as comparações serão realizadas com estudos que analisaram fatores de prognóstico para apresentar falha terapêutica aos três meses de seguimento.

No presente ensaio foram identificados como fatores associados à falha precoce: a utilização da dose baixa de antimonial; ser do sexo feminino; apresentar lesões localizadas na região da cabeça e pescoço; e a presença de algum tipo de parasita intestinal antes de iniciar o tratamento. Inicialmente, pode-se afirmar que se houver necessidade de indicar a dose baixa, o perfil de mau prognóstico descrito acima deveria ser levado em consideração para evitar a exposição desses pacientes a um tratamento de eficácia inferior.

Foi observado na mesma área de Corte de Pedra, e no Amazonas, áreas de infecção por *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis* que as lesões que não estão localizadas em membros inferiores têm maior probabilidade de apresentar falha terapêutica¹⁷, achado semelhante ao encontrado neste estudo. Porém, este achado nem sempre é consistente já que, na mesma área Merchan-Hamann encontrou que as lesões localizadas no terço inferior da perna têm maior risco de não curar⁸⁶. No Rio de Janeiro foi descrito que as lesões localizadas nas pernas e pés foram as que tomaram mais tempo em cicatrizar comparados com as lesões localizadas em outras regiões corporais^{82, 98}. Em relação ao tempo até a cura o estudo de Romero e cols., confirmou que as lesões nos membros inferiores apresentam um tempo até a cura mais prolongado, no entanto, uma proporção de lesões curadas maior¹⁷.

Neste ensaio foi encontrado que a presença de helmintos conjuntamente com a LC antes de iniciar o tratamento foi um fator de risco para apresentar falha no primeiro mês de tratamento, independentemente da dose recebida, confirmando o estudo de O'Neal e cols. na mesma área, que demonstrou que em pacientes que não apresentavam parasitose intestinal o tempo até cura foi mais rápido ⁹³.

Unger e cols., trabalhando em Corte de Pedra encontraram como fator associado à falha terapêutica três meses após a exposição a 20 mg/kg/d de Glucantime por 20 dias a presença de lesões pré-ulcerativas com menos de 30 dias de evolução; lesões ulceradas apresentaram 25,8% (31/120) de coeficiente de incidência de falha terapêutica comparado com 75% (12/16) entre os pacientes que foram tratados com lesões precoces pré ulcerativas. Também foi demonstrado que a presença de co-infecção com helmintos intestinais prolongava o tempo até a cura das lesões ⁹⁴. Cabe ressaltar que Machado e cols. tinham demonstrado que o tratamento precoce em lesões pré ulcerativas não impedia o desenvolvimento da lesão ulcerada de leishmaniose ⁹¹.

Uma pergunta a ser respondida é se tratamentos em massa, como os recomendados pela OMS em populações com alta prevalência de helmintíases teria impacto sobre o prognóstico individual de pacientes em tratamento para leishmaniose tegumentar. A priori, se a prevalência de helmintíase fosse reduzida a probabilidade de adquirir a leishmaniose em um período livre de infecção por helmintos aumentaria e, portanto, o prognóstico melhoraria. Este tipo de intervenção seria essencial junto ao saneamento básico já que tratamentos administrados concomitantemente ao tratamento para leishmaniose não tem apresentado vantagens substanciais. Outro aspecto que tem que ser considerado é o equilíbrio imunológico complexo que se apresenta nos pacientes co-infectados, dependendo o tipo de helmintos, por exemplo, a presença de episódios de asma menos severos em pacientes com esquistossomose ¹⁷⁵.

Rodrigues e cols., no Mato Grosso identificaram como fatores para o insucesso terapêutico a presença de três ou mais lesões, tratamento irregular, tratamento anterior para leishmaniose, e peso acima de 68 kg ¹⁷⁶. No presente estudo o número

de lesões não foi relevante para o prognóstico, no entanto o número de pacientes com mais de três lesões foi pequeno, e houve poucos pacientes (24) que apresentaram tratamento irregular pelo que não foi possível fazer esta comparação.

No Peru, Llanos-Cuentas e cols., encontraram como fatores de risco associados a insucesso terapêutico de estibogluconato de sódio na dose de 20 mg/kg/d a idade (maior risco quanto mais jovem), permanência menor a 73 meses na área de aquisição da doença, duração da doença menor ou igual a 5 semanas, ter maior número de lesões, e a espécie de *Leishmania* envolvida. Nesse estudo foi relatado que 54% do total das falhas encontradas aconteceram no primeiro mês de seguimento, observando-se no segundo e terceiro meses falha acumulada de 81% e 94,6%, respectivamente ¹⁷⁷. Este achado é semelhante ao encontrado no presente estudo onde a maior quantidade de falhas se apresentou entre 20 e 40 dias de seguimento após o final do tratamento.

Fica a interrogante sobre qual seria a causa da falha precoce em pacientes que recebem uma dose baixa? A maioria das falhas foi por incremento do tamanho da lesão em mais de 100% (25/33). Sabe-se que o dano tecidual na leishmaniose é mediado pelo sistema imune caracterizado pela presença de um infiltrado inflamatório local e níveis elevados de interferon (IFN)- γ e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Machado e cols. encontraram que as células NK e linfócitos T CD8 ativadas estão presentes nas lesões de LC, e que a citotoxicidade é parte da resposta imune dirigida contra o parasito, mas que também está envolvida na gênese da ulceração ¹⁷⁸, este mecanismo estaria aumentado em pacientes que apresentam falha.

Kocyigit e cols. encontraram que os níveis plasmáticos circulantes das citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, e TNF- α estão incrementados em pacientes com LC antes do tratamento. Estas citocinas aumentaram significativamente depois de do tratamento utilizando Glucantime na dose de 10 mg/kg/d por 3 semanas, em comparação ao nível basal antes do tratamento. Estes incrementos foram aproximadamente 3 vezes para a IL-1 β e o TNF- α , 10 vezes para os níveis de IL-6, e 20 vezes para os níveis de IL-8 em pacientes com CL. Em conjunto, estes resultados indicam que os níveis circulantes de citocinas pró-

inflamatórias aumentaram em pacientes com LC como consequência das estratégias de defesa do hospedeiro, e a terapia com antimonial pode induzir estas citocinas, afetando o macrófago ou outros componentes do sistema de defesa do hospedeiro¹⁷⁹.

Muniz-Junqueira e de Paula Coelho demonstraram *in vitro* em macrófagos de sujeitos saídos que o antimoniato de meglumina é capaz de incrementar a capacidade de fagocitose dos monócitos e neutrófilos, assim como do TNF¹⁸⁰.

Coutinho e cols. observaram dois padrões de resposta diferente das células T ao tratamento com antimonial, a predominância da resposta das células T CD4⁺ com produção do perfil de citocinas misto, tipo 1 (IFN- γ) e tipo 2 (IL-4) durante a atividade da leishmaniose cutânea localizada, e um outro padrão onde a proporção é similar entre as células T CD4⁺ e CD8⁺ com produção de IFN- γ e ausência de IL-4 em pacientes curados (depois da terapia). A diminuição observada na proporção de células T CD4⁺ reativas a *L.(V.) braziliensis* associadas à produção de IFN- γ mais não de IL-4 em pacientes curados, poderia apontar a uma melhor modulação da resposta imune mediada pelas células T depois da destruição do parasito pelo antimonial e da diminuição da carga parasitária¹⁸¹.

Frente a estas evidências de mecanismos de ação dos antimoniais mediados imunologicamente, a utilização de uma dose baixa poderia ser prejudicial dependendo dos fenômenos de imunomodulação a ela associados.

7.5. Segurança avaliada pelos sintomas e sinais clínicos

Na avaliação dos efeitos adversos subjetivos não foi considerado o grau ou intensidade dos sintomas referidos pelos pacientes, só foi considerada a presença ou ausência dos mesmos. A maioria de trabalhos que avaliam efeitos secundários tampouco ponderam o grau dos mesmos, porém diferentes autores coincidem em afirmar que os efeitos do antimonial pentavalente são leves ou moderados e que geralmente não indicam a suspensão do medicamento^{71, 81, 182-184}.

Em 1992 Navin e cols. classificaram os efeitos subjetivos em leves quando o paciente não precisou de atendimento médico, e moderado quando foi necessário atendimento médico, porém sem apresentar risco para o paciente ¹⁸⁵. Trabalhos mais atuais utilizam classificações como a do Instituto do Câncer dos Estados Unidos (CTCAE) ¹³⁰, aplicada neste estudo para a avaliação dos efeitos bioquímicos e eletrocardiográficos; este tipo de classificação já foi utilizado por Andersen e cols. no Peru em um ensaio clínico comparando antimoniato de meglumina com pentamidina ⁸¹. Outra classificação que também vem sendo utilizada é da Divisão de AIDS do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos “*Table for grading the severity of adult and pediatric adverse events*” ¹⁸⁶. A utilização deste tipo de tabelas padronizadas permite uma melhor comparabilidade entre os diferentes estudos que se realizam.

Neste estudo foram utilizadas duas formas de coleta dos dados dos efeitos subjetivos. A primeira, deixando que o paciente relatasse seus sintomas espontaneamente, que seriam os sintomas mais percebidos, e a segunda após escutar uma lista de sintomas lida por um profissional de saúde, para aumentar a sensibilidade na detecção dos efeitos adversos menos óbvios para o paciente.

Foi observada a presença de algum efeito adverso subjetivo em 89,3% e 82,8% dos pacientes que utilizaram a dose de 15 e 5 mg/kg/d, respectivamente. Marsden em referência ao trabalho de Sampaio realizado na clínica da Universidade de Brasília relatou uma proporção de efeitos subjetivos de 80% e 66% em pacientes que utilizaram 20 mg/kg/d por 30 dias e 10 mg/kg/d por 30 dias, respectivamente ⁵⁷; semelhantes proporções as encontradas neste trabalho, indiferentemente da dose administrada.

Na comparação com a utilização de dose baixa por outros autores, a frequência de efeitos adversos é significativamente maior no presente estudo. Oliveira-Neto e cols., na análise de 159 pacientes utilizando a mesma dosagem de 5 mg/kg/d encontrou só 4% de efeitos secundários subjetivos ⁹⁷. Esse mesmo grupo de pesquisadores encontrou 16,7% (2/12) de efeitos secundários subjetivos em pacientes que utilizaram a dose de 5 mg/kg/d, e 54,5% (6/11) entre os pacientes que

utilizaram a dose de 20 mg/kg/d ⁸², proporções muito menores que as detectadas no presente ensaio. No entanto, os mesmos autores não encontraram diferença significativa entre os efeitos secundários apresentados entre a utilização de ambas as doses.

A comparação com outros estudos realizados no Brasil se apresenta no quadro 3. De forma semelhante aos achados de outros estudos o efeito secundário mais frequentemente manifestado pelos pacientes afeta o sistema músculo esqueléticos com artralgia e mialgia, com maior frequência na segunda metade do tratamento. Estes achados também foram relatados em estudos realizados em outros países^{54, 79, 185, 187}. Ballou e cols. não encontraram diferença na presença destes sintomas quando compararam as doses de 10 mg e 20 mg/kg/d por 20 dias, encontrando 62% e 58% de pacientes que referiram esta sintomatologia, respectivamente ¹⁸⁸. Outros sintomas encontrados com maior frequência foram astenia, cefaléia e febre que se apresentou com maior frequência na primeira metade do tratamento, semelhante ao comportamento identificado no presente estudo.

Lawn e cols. tiveram que suspender o tratamento com Glucantime pela presença de dor musculoesquelética grave (2/65) ⁷⁴. Este fenômeno é raro e no presente estudo todos os efeitos musculoesqueléticos responderam ao uso de medicação analgésica não esteróide, e não indicaram a suspensão do antimonial.

Uma paciente que utilizou dose baixa precisou a suspensão do medicamento na décima oitava dose por apresentar urticária (rash generalizado pruriginoso). A presença deste efeito não é infrequente, e já foi observado depois de doses iniciais até doses tardias. Lawn e cols. relataram o caso de um paciente que apresentou urticária no terceiro dia de tratamento, indicando a interrupção da medicação ⁷⁴. Também Masmoudi e cols. na Tunísia relataram quatro casos de urticária de um total de 87 que receberam Glucantime® (20 mg/kg/d) que se apresentou no 2º, 13º e 14º dias de tratamento ⁷⁹.

No presente ensaio não foi necessária a interrupção do antimonial por outros efeitos subjetivos confirmando os achados de outros autores que mencionam que a maioria

de reações é leve e que não requerem de atendimento médico ¹⁸⁵, Andersen e cols. relataram a presença de efeitos de graus 1 ou 2 segundo o CTCAE no ensaio clínico realizado no Peru ⁸¹.

Foi observada a presença de dor no local da aplicação associada à flebite principalmente nos pacientes que receberam a dose de 15 mg/kg/d, porém sem diferença significativa, quando comparados aos pacientes que receberam a dose baixa. Esta complicação já foi relatada por vários pesquisadores que reportam flebite como efeito secundário importante, indicando inclusive a diluição em soro glicosado 5% e a administração em infusão para diminuir este efeito ^{182, 185}.

Na primeira série de tratamento com ambas as doses estudadas não foi evidenciado nenhum caso de varicela-zoster, porém durante o re-tratamento com Glucantime® na dose de 15 mg/kg/d, um paciente que tinha recebido dose baixa na primeira série de tratamento, apresentou varicela-zoster no décimo terceiro dia da segunda série. Este efeito já foi descrito na literatura, sendo em alguns casos de maior gravidade com apresentação de meningite por varicela-zoster concomitante ao comprometimento de um dermatomo ^{80, 82, 174, 189}.

Quadro 3 - Efeitos adversos subjetivos relatados em diferentes estudos realizados no Brasil em diferentes épocas e utilizando diferentes doses de antimoniais.

Tipo de antimonial e dose utilizada	20 mg/kg/d x 30 d ^{††}	10 mg/kg/d x 30 d [†]	10 mg/kg/d x 20 d [*]	10 mg/kg/d x 20 d [*]	5 mg/kg/d x 30 d [*]	20 mg/kg/d x 30 d [*]	5 mg/kg/d x 30 d [*]	20 mg/kg/d x 20 d [*]	13,3 (± 2,7) mg/kg/d	15 mg/kg/d x 20 d [*]	5 mg/kg/d x 20 d [*]	15 mg/kg/d x 20 d [*]
No expostos ao antimonial	20	21	16	23	159	11	12	58	151	32	116	121
No (%) com efeitos adversos	16 (80%)	14 (66,7%)	Sem dado	7 (30,4%)	6 (4%)	6 (54,5%)	2 (16,7%)	Sem dado	90 (59,6%)	Sem dado	96 (82,8)	108 (89,3)
Artralgia	18	10	5		6	6	1	7/ 27‡ §	39	17/17 [□]	11 / 18 [□]	15 /30 [□]
Mialgia	9	4	8	3		4		7/ 27 ‡ §	34	12/ 10	14 / 11	13 /14
Astenia			6	4	3	3			12 (fraqueza)	6/10	28 /26	41 / 33
Cefaléia	-	2						8/ 9	20	12/ 10	16 / 15	22 / 12
Anorexia	6	5	6	4				10 /18	7	11/10	9 /9	16 /14
Febre				4				13/ 5	10	8/4	14 /4	31 /7
Dor abdominal	1			2				10/18	10 (epigastralgia)	2/2	11 /10	19 /9
Náusea	-	2			4				7	5/3	5 /3	8 /6
Pirose										4/3	12 / 6	20 /11
Rash											1 /2	2 /0
Vômito	1	1								0/1	1 /1	2 /2
Palpitação	-	1						2/ 4		2/1	4 /9	13 /14
Dor na aplicação										2/2	7 /4	12 /3
Prurido					2	1	1		5	5/4	12 /15	19 /10
Tontura									6	8/3	10 /7	13 /7
Alteração do sono										10/9	7 /5	8 /6
Plenitude pos prandial									8	6/8		
Herpes Zoster						1				0/1		
Referência	57	57	87	88	97	82	82	83	176	174	Ampuero	Ampuero

* Glucantime

† Pentostam

‡ n/n = número de pacientes com efeitos secundários na primeira metade do tratamento/ número de pacientes com efeitos secundários no final do tratamento.

§ Foi considerado artralgia e mialgia em uma única categoria

|| Foi considerado anorexia e dor abdominal em uma única categoria

7.6. Segurança avaliada por meio de exames de laboratório

Foi identificada a presença de pelo menos um efeito adverso bioquímico em 55% e 35,2% dos pacientes que receberam dose convencional e dose baixa, respectivamente. Marsden relatou proporção global de efeitos bioquímicos de 23%, 26% e 26% em pacientes que utilizaram 28 mg/Kg/d por 10 a 12 dias em 3 séries com um intervalo de 15 dias, 20 mg/kg/d por 30 dias e 10 mg/kg/d por 30 dias, respectivamente ⁵⁷, menores proporções as encontradas no presente estudo, apesar da utilização de doses menores por período de exposição menor. Esta diferença poderia ser explicada porque naquela época não foram dosadas as enzimas pancreáticas, responsáveis por um número considerável dos efeitos observados neste estudo.

O aumento nos níveis de TGO/AST e TGP/ALT foi de maior magnitude na primeira metade do tratamento e nos pacientes que utilizaram a dose convencional, porém estes incrementos não ultrapassaram os valores normais de referência. Saldanha e cols., na área de Corte de Pedra, utilizando 20 mg/kg/d de Glucantime® por 20 dias encontraram elevação do TGO/AST na metade do tratamento em 15% de pacientes, e 2% com elevação do TGP/ALT, incrementando para 19% e 6,3% no final do tratamento para ambas enzimas, respectivamente¹⁹⁰, essas percentagens são superiores às encontrados no estudo atual, provavelmente explicadas pela dose maior utilizada.

Os incrementos destas enzimas hepáticas já foram amplamente descritos por outros pesquisadores, como Navin e cols. na Guatemala, que encontraram elevação dos níveis de TGP/ALT e TGO/AST em 50% dos pacientes tratados com estibogluconato (20 mg/kg/d x 20 dias) ¹⁸⁵. As mesmas alterações foram descritas em outros países da América Latina como Peru e Argentina^{54, 81, 187}. Lawn e cols. em pacientes submetidos ao tratamento por 20 dias descreveram a mediana do pico de concentração máxima no vigésimo segundo dia de tratamento, diminuindo

progressivamente nos seguintes dias sem a interrupção do tratamento ⁷⁴. Wortmann e cols. encontraram o maior pico do aumento dos níveis de TGO/AST no sétimo dia em pacientes que receberam 10 dias de tratamento, e para o grupo que recebeu 20 dias o maior pico foi descrito no décimo quarto dia. A maior elevação do TGP/ALT se apresentou no décimo quarto dia¹⁹¹. Os dados deste ensaio confirmam o comportamento previamente observado em relação às enzimas hepáticas ^{71, 173-174}.

Ballou e cols. na comparação entre usuários de 10 mg/kg/d versus 20 mg/kg/d também encontraram incremento do TGP/ALT e TGO/AST, porém não encontraram diferença entre ambas as doses, de forma semelhante ao observado no presente estudo.

Foi encontrado neste estudo aumento dos valores de fosfatase alcalina de grau 1 (CTCAE) em menos de 5% de pacientes, independentemente da dose recebida e da temporalidade do controle. Saldanha e cols. na mesma área encontraram 8,5% de pacientes com fosfatase alcalina elevada na primeira metade do tratamento, incrementando para 14,8% no final do tratamento¹⁹⁰, percentagens maiores às encontradas neste que poderiam ser explicadas pela maior dose utilizada por esses autores. Kashani e cols. no Irã encontraram incremento significativo de fosfatase alcalina na comparação pré e pós tratamento utilizando 20 mg/kg/d de Glucantime por 15 dias ⁷¹, achado semelhante ao encontrado neste ensaio para ambas as doses de estudo.

A média dos valores de G-GT nos pacientes que receberam dose de 15 mg/kg apresentou um incremento significativo de grau 1 (CTCAE) na primeira metade do tratamento, diminuindo no final do tratamento até os valores basais, esta mudança significativa não se observou nos pacientes que receberam dose baixa. São poucos os autores que dosaram esta enzima, assim Kashani e cols. não encontraram diferença para o controle do G-GT entre o controle basal e o final do tratamento utilizando 20 mg/kg/d por 15 dias ⁷¹, diferente do encontrado no presente estudo.

Foi observado um incremento significativo nos níveis de lípase e amilase na primeira metade do tratamento independentemente da dose utilizada, porém de maior

magnitude nos usuários da dose de 15 mg/kg/d. Achados semelhantes foram descritos por outros autores, como Andersen e cols. que descreveram a elevação da lipase no quarto dia, que aumentou no oitavo dia e se manteve até o final do tratamento⁸¹. Lawn e cols. relataram o aumento anormal de amilase em 67% de pacientes com pico de concentração da amilase no nono dia, com diminuição progressiva sem a interrupção do tratamento⁷⁴. Saldanha e cols. encontraram amilase elevada em 36% dos pacientes na primeira metade do tratamento, que diminuiu para a 22% no vigésimo dia¹⁹⁰. Wortmann e cols. encontraram em pacientes tratados com 20 mg/kg/d por 20 ou 10 dias uma elevação máxima para ambas as enzimas no sétimo dia; sendo necessária a interrupção do tratamento em sete pacientes durante a primeira metade do tratamento pela presença de pancreatite¹⁹¹. Daps e cols. relataram aumento de ambas as enzimas na primeira metade do tratamento que diminuiu progressivamente até o terceiro mês de acompanhamento após o tratamento¹⁷³.

Neste estudo foi encontrado que os valores de uréia e creatinina apresentaram diminuição durante o tratamento, independentemente da dose utilizada. Este achado poderia ser explicado pelo aumento na ingestão de líquidos já que foi recomendado um consumo diário de aproximadamente 4 litros de líquido por dia. Correia, em estudo realizado em Corte de Pedra também encontrou diminuição da creatinina durante o tratamento¹⁷². Os achados em outros estudos têm sido variáveis desde a ausência de alterações^{81, 174, 185, 187, 191} até aumento da creatinina e da uréia acima dos níveis normais durante a primeira metade do tratamento, com diminuição da creatinina e persistência da elevação da uréia no vigésimo dia¹⁷³. Kashani e cols. encontraram aumento significativo entre os valores do controle basal e o do final do tratamento para ambas as provas⁷¹. Marsden observou um incremento no nível da uréia em dois pacientes, mencionando que as lesões glomerulares devido à toxicidade são raras e que os defeitos tubulares são comuns com altas doses de antimônio⁵⁷. Masmoudi e cols. observaram três pacientes idosos com insuficiência renal aguda⁷⁹, neste estudo não foi observada nenhuma destas complicações, considerando que a população incluída foi predominantemente jovem com função renal normal.

7.7. Segurança avaliada por métodos eletrocardiográficos

No estudo foi identificada a presença de algum efeito adverso eletrocardiográfico em 21,8% e 6,4% entre os pacientes que receberam dose convencional e dose baixa, respectivamente. Marsden relatou uma proporção de efeitos eletrocardiográficos de 40%, 30% e 20% em pacientes que utilizaram 28 mg/Kg/d por 10 a 12 dias em 3 séries com um intervalo de 15 dias, 20 mg/kg/d por 30 dias e 10 mg/kg/d por 30 dias, respectivamente⁵⁷, observando a mesma tendência, quanto menor a dose menor efeito adverso detectado pelo eletrocardiograma.

A toxicidade detectada pelo eletrocardiograma foi observada em nove pacientes com prolongamento do QTc, 7/55 (12,7%) entre os pacientes que utilizaram dose convencional, e 2/47 (4,3%) nos pacientes que utilizaram dose baixa. Esta alteração é a mais frequentemente relatada na utilização do antimoníato de meglumina como se observa no quadro 4 e 5, onde é apresentado um resumo das principais alterações eletrocardiográficas encontrados por diferentes pesquisadores no Brasil e em outras partes do mundo que utilizaram antimoniais pentavalentes.

Também foi encontrada a presença de onda T negativa em três (5,4%) pacientes que utilizaram a dose de 15mg/kg/d, proporção bastante baixa quando comparada com outros autores que mencionam desde 20%, 52% e 94%^{73-74, 185}; unicamente Ribeiro e cols. no Brasil, não encontraram diferença significativa na amplitude da onda T do final do tratamento comparado com a medição basal⁷⁵.

Neste ensaio observou-se um paciente que recebeu 15mg/kg/d que indicou a interrupção da medicação na décima nona dose por apresentar bradicardia sinusal e extrassístoles supraventriculares. Não foi observado nenhum paciente com taquicardia ventricular ou Torsade de Pointes como já foi descrito na literatura¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Quadro 4 - Principais alterações eletrocardiográficas observadas em diferentes estudos utilizando antimoniais (I).

Dose de antimônio utilizada (apresentação)	No de pacientes/ forma clínica Média da idade (anos)	Alterações eletrocardiográficas	Ref.
10 mg/kg/dia 20 – 30 mg/kg/dia 40 - 60 mg/kg/dia Estibogluconato de sódio	56 LV * 03 LC * Média da idade: 9,8 anos (46 pac †) Intervalo de idade 18-53 anos (13 pac †)	54% de anormalidades ECG: Incremento com a dosagem: 2/9 (22%) utilizando 10 mg/kg/d; 25/48 (52%) utilizando 20 – 30 mg/kg/d, e 8/8 (100%) utilizando 40 – 60 mg/kg/d ↑ com o tempo de tratamento: 11/65 (17%) depois de 7 dias; 18/44 (41%) depois de 15 dias; 26/39 (67%) depois de 30 dias; 11/12 (92%) depois de 60 dias Um paciente faleceu repentinamente durante a quarta semana de tratamento com 60 mg/kg/d ↓ ou inversão da onda T: 94% QTc prolongado: > 30 dias ou > 20 mg/kg/d = 13/59 tratamento QTc > 0,45 seg.‡ e > 0,02 seg. que o basal. Média: 0,50 ± 0,04 seg.	73
20 mg/kg/d x 20d§ Estibogluconato de sódio	40 pacientes (LC *) 19 (20 mg/kg/d) 21 (10 mg/kg/d) Média da idade: 27,9 / 28,5 anos	Aplanamento e inversão da onda T (7 pacientes) Batimento ventricular prematuro unifocal (1 paciente) Não foi observado QTc prolongado. Todas as anormalidades voltaram aos níveis basais dentro das 6 semanas depois de completado o tratamento	188
20 mg/kg/d x 28 d Estibogluconato de sódio	29 pacientes (LM *) Média da idade = 32 ± 9 anos	Inversão da onda T durante a semana 2 a 4 de tratamento (3 pacientes) Questionável elevação do segmento ST no dia 27 (tratamento foi descontinuado) Não observaram incremento do intervalo QTc acima dos níveis normais	187
20 mg/kg/d x 20 d Estibogluconato de sódio	40 pacientes (LC) Média da idade = 19,1 ± 0,6	↓ ≥ 50% do basal na amplitude onda T 20/ 40 (50%) nas derivações das extremidades, e 23/40 (58%) nas precordiais. Oito pacientes (20%) apresentaram inversão onda T. 01 paciente QTc > Normal (0,43 a 0,46 seg.). Medias QTc no final do tratamento > 0,01 seg. que o basal	185
20 mg/kg/d LC (20 d); LM, LV (28 d) Estibogluconato de sódio	96 pacientes 82 (LC); 14 (outros) Mediana (rango): 24 anos (18 – 53)	21% (20 pacientes) mudanças no ECG, principalmente aplanamento ou inversão da onda T. Um paciente com LV mais VIH apresentou prolongamento do QTc.	195

* LV: Leishmaniose visceral, LC: leishmaniose cutânea; LM: Leishmaniose mucosa

† pac.: pacientes

‡ seg.: segundo; ms: milissegundo

§ d: dias

|| D0 = Controle basal, D10 = controle da metade do tratamento

Quadro 5 - Principais alterações eletrocardiográficas observadas em diferentes estudos utilizando antimoniais (II).

Dose de antimônio utilizada (apresentação)	No de pacientes/ forma clinica Grupo etário (anos)	Alterações eletrocardiográficas	referência
15 mg/ kg/ d x 10 dias por 2 ciclos	62 LC Intervalo de idade: 19 – 74	Onda P ↓ de 102,4 ms (D0) a 94,,8 ms (D10) QTc ↑ de 420 ms (D0) a 429,3 ms (D10) QTc > 400 ms 12/62 (19%) QTc ≥ 500 ms 7/62 (11%) Onda T: Não diferença significativa com o basal	75
15 mg/ kg/ d x 20d Glucantime	32 Intervalo de idade: 8 – 74 anos	Não foram observadas alterações ECG que justifiquem suspensão do tratamento Frequente distúrbios da repolarização e aumento do intervalo QTc (não se menciona a percentagem)	173
20 mg/ kg/d Glucantime	40 LC Intervalo de idade: 18 – 60	2 – 3 pacientes com anormalidades na condução do ramo direito sem importância, 2 -3 pacientes com anormalidades na onda T transitórias	81
20 mg/kg/d x 21 d 20 mg/kg/d x 28 d Estibogluconato de sódio	65: 60 LC/ 5 LM 60 ECG analisados Idade média: 27 (Masculino) 23 anos (Feminino) Intervalo de idade: 17 - 81 anos	Anormalidades ECG: 32 / 60 (53%) QTc, media (erro padrão): ↑ 389 ± 3,1 (SEM) ms a 404 ± 2,9 ms 6 (10%) estiveram no limite para uma potencial toxicidade cardíaca 01 paciente idoso (81) + taquiarritmia ventricular (hipocalemia + morbidade cardiovascular), suspenso tratamento. LM tratamento ≥ 28 dias não efeitos secundários Aplanamento onda T 31/60 (52%) mudanças em 14 dias como media (3 -23 dias). 8 apresentaram onda T invertida ou bifásica. Bloqueio A-V 1º (1). Não observado mudanças no segmento ST	74

* LV: Leishmaniose visceral, LC: leishmaniose cutânea; LM: Leishmaniose mucosa

† pac.: pacientes

‡ seg.: segundo; ms: milissegundo

§ d: dias

|| D0 = Controle basal, D10 = controle da metade do tratamento

7.8. Densidade de incidência de lesões mucosas

Não foram diagnosticados durante os dois anos de seguimento pacientes com lesões mucosas, dado semelhante ao referido nos estudos no Rio de Janeiro, onde durante o seguimento de mais de quatorze anos não foram identificados casos de pacientes com lesões mucosas^{95, 97-98}, o que implica que a utilização de uma dose baixa não constituiria um fator de risco importante para o aparecimento de lesões mucosas, e talvez estivesse relacionado a outros fatores de risco descritos em outros estudos, tais como a presença de lesões acima da cintura; a presença de lesões múltiplas; tempo prolongado de duração da doença antes do diagnóstico; ser de gênero masculino, ter idade maior de 22 anos, e a presença de má nutrição^{32, 196-197}. No entanto, o poder para detectar eventos raros é limitado pelo número de pacientes acompanhados, já que para uma frequência relativa esperada de 3% de casos de leishmaniose mucosa, seria necessária uma amostra de 529 pacientes para detectar o evento de interesse com precisão de +/- 1% e 95% de confiança.

7.9. Perspectivas e limitações

Realizar ensaios clínicos em áreas endêmicas rurais distantes de centros de referência de maior complexidade e com dificuldade de acessibilidade geográfica, seguindo todo o rigor exigido nos grandes centros hospitalares na condução de ensaios clínicos randomizados¹⁹⁸⁻¹⁹⁹, constitui um grande desafio, tanto para os pesquisadores envolvidos quanto para os pacientes participantes do ensaio. A continuação será apresentada algumas limitações enfrentadas durante a realização deste trabalho com o objetivo de facilitar a interpretação dos resultados apresentados.

LIMITAÇÕES

Critérios de inclusão e exclusão nos ensaios clínicos

Uma grande quantidade de critérios de inclusão e exclusão nos ensaios clínicos prolonga o tempo para concluir os estudos e compromete a validade externa dos achados¹⁹⁸⁻¹⁹⁹. Neste ensaio só 25% do total de pacientes atendidos durante um ano no CRLCP foram incluídos, isto sem considerar que no planejamento do estudo foi contemplado que a confirmação parasitológica seria necessária após a inclusão.

Um de cada cinco pacientes foi excluído por se encontrar fora do intervalo de idade aceito para inclusão (7 a 50 anos), ensaios nestas áreas deveriam considerar intervalos de idade mais amplos para aumentar a validade externa dos resultados e para se ter uma aproximação mais prática que traduzisse a possível efetividade das drogas. Este fato é mais notório no caso da população idosa que seria beneficiária direta dos dados de eficácia/efetividade da dose baixa. Por outro lado, com os dados obtidos, existirá uma maior segurança no planejamento de ensaios clínicos na população de idosos.

Mascaramento

A escassez de pesquisadores disponíveis para trabalhar em áreas endêmicas torna difícil a prática de um mascaramento 100% eficaz em relação ao tratamento administrado ao paciente. Todos os esforços foram dedicados a não quebrar o mascaramento, mas em tese, houve oportunidades para que a pesquisadora responsável pelo acompanhamento clínico tivesse acesso involuntário à informação sobre a dose recebida pelos pacientes. A quebra do mascaramento poderia ter ocorrido durante toda a execução da pesquisa, pela observação acidental da administração do tratamento, ou pelo fato do paciente falar no momento do exame, ter acesso a receita do paciente, etc. O problema foi abordado, mantendo a área de tratamento fechada e trancada durante a administração do tratamento, e não permitindo a entrada de pessoas não autorizadas na área, inclusive pedindo para

que o paciente não comentasse com a pesquisadora sobre a dose que estava recebendo.

Considerando a grande quantidade de pacientes acompanhados concomitantemente, a pesquisadora responsável teve pouca chance de identificar o tipo de tratamento que os pacientes estavam recebendo já que esta tarefa foi realizada por outras pessoas, então poder-se-ia dizer que foi um ensaio com um esforço importante de mascaramento que manteve zelosamente a randomização. A realização deste exercício de mascaramento permitiu ter uma avaliação com menos viés na avaliação do desfecho primário, embora se trate a rigor de um ensaio aberto.

Tentou-se inicialmente que o mascaramento do desfecho final fosse garantido pela avaliação por meio da documentação fotográfica das lesões por um pesquisador independente, porém, infelizmente não conseguimos esta avaliação por falta de tempo do pesquisador responsável por esta atividade. O material aguarda esta avaliação que será objeto de análise específica.

Tamanho da amostra

A amostra incluída foi menor que a calculada inicialmente de 340 pacientes. Uma das causas para não completar o tamanho da amostra foi a disponibilidade de ampolas de Glucantime® que não foi suficiente para incluir a totalidade de pacientes. Neste caso, preferiu-se incluir unicamente 280 pacientes para evitar o problema de ter outra variável a controlar como seria um lote de medicamento diferente provavelmente com uma quantidade distinta de antimônio.

Por outro lado, a amostra foi calculada utilizando-se a fórmula para ensaios de não inferioridade com um nível de confiança de 95% bicaudal ¹²⁶, para a análise de não inferioridade poder-se-ia utilizar um nível de confiança de 90% para se obter 95% de confiança unicaudal, por se tratar de um estudo de não inferioridade e não de equivalência, o que implica em que a amostra calculada foi maior do que a necessária. No entanto, o poder do estudo, *a posteriori*, foi afetado pela elevada incidência de falha o que causou uma limitação menor na interpretação da precisão

dos resultados já que o intervalo estimado para a diferença de incidência de cura não incluiu o valor “zero”, mas teve o seu limite inferior menor que 15%.

Erros na aferição dos pesos dos pacientes incluídos

Um problema que se apresentou durante o desenvolvimento do trabalho foi na aferição do peso dos pacientes por parte do pessoal técnico de enfermagem encarregado desta tarefa. Este desvio de protocolo foi descrito nos resultados e em alguns casos foi de grande magnitude de até mais de 10 quilos de diferença entre o peso do dia da inclusão e o peso do controle do décimo dia, optando-se pela não modificação da dose que estava sendo administrada, após a simulação do pior cenário possível para as duas dosagens possíveis que revelou que na pior das hipóteses as doses reais administradas não sofreriam maior impacto por este erro.

Naqueles pacientes que receberam 15 mg/kg/d, a dose utilizada ainda se encontrava no intervalo recomendado pelo Ministério da Saúde entre 10 a 20 mg/kg/d³; e nos pacientes que receberam dose baixa a menor dose administrada foi 3,4 mg/kg/d. Não havendo um critério específico para o tratamento deste tipo de desvio de protocolo decidiu-se pela exclusão da análise dos pacientes que tinham uma diferença de peso de mais de 10 quilogramas, porém, este aspecto deve ser abordado mais a profundidade para se ter um parâmetro de tolerância definido *a priori* em futuras pesquisas, já que alguns pacientes apresentam alterações no peso durante o tratamento como descrito por Hueb¹⁷⁴.

Acompanhamento do tratamento

Não foram realizadas visitas rotineiras de acompanhamento aos estabelecimentos de saúde e aplicadores voluntários das diferentes regiões de procedência dos pacientes para a verificação da administração correta do tratamento, pela falta de logística e de pessoal que pudesse realizar esta tarefa assim como pelas condições climáticas adversas. Esta falta de seguimento trouxe como consequência em alguns casos à utilização de maiores ou menores doses que as indicadas e a administração

de todo o tratamento em 11 dias. Todos eles foram excluídos para a análise por protocolo, sendo considerados como falha na análise de intenção de tratamento.

Seis pacientes receberam mais de 20 doses, sendo que alguns conseguiram ampolas de Glucantime® adicionais na própria comunidade, este fato é relativamente frequente na comunidade; pacientes que não entram em protocolos de pesquisa não concluem o tratamento ao observar que as lesões “fecharam”. Desta forma é possível encontrar uma espécie de “estoque comunitário de Glucantime®” que deve ser abordado nas capacitações dos aplicadores voluntários e dos profissionais da rede pública de saúde.

Assim, quando alguém na comunidade tem um ferimento compatível com leishmaniose, é comum o “empréstimo” destas ampolas; ou quando um paciente está na espera do tratamento no CRLCP “vai adiantando seu tratamento”; e finalmente pacientes que terminam o tratamento prescrito no CRLCP de 20 dias ou 30 dias segundo seja o caso, e ainda a lesão “não fechou” também recorrem ao medicamento disponível na comunidade.

Com o objetivo de evitar esta circulação irregular de ampolas de Glucantime® na comunidade procedeu-se ao seu recolhimento durante as visitas domiciliares aos pacientes ou aplicadores voluntários, lamentavelmente não contávamos com espaço suficiente assim como a logística para destruir estas ampolas, algumas delas em aparente bom estado de conservação.

Todos os pacientes receberam após a administração da primeira dose, o total de ampolas calculado para os 20 dias de tratamento, para assim evitar que perdessem alguma aplicação caso não conseguissem comparecer ao CRLCP no dia marcado para o controle, porém esta medida trouxe como consequência que cinco pacientes recebessem uma dose adicional no próprio CRLCP, fato que aconteceu porque foi entregue para o paciente o tratamento total ao iniciar o tratamento e a dose do décimo dia não foi trazida para a aplicação no dia de controle, sendo aplicada como a vigésima primeira dose no centro de saúde onde foi aplicado o restante do tratamento.

Acompanhamento após tratamento

Outra grande limitação observada em áreas endêmicas é o seguimento de pacientes depois de terminado o tratamento, fenômeno agravado após a cicatrização das lesões, quando os pacientes consideram o cuidado posterior desnecessário. Considerando a peculiaridade que se apresenta no Estado da Bahia com grande número de dias de feriado, assim como a ocupação dos pacientes incluídos, a maioria trabalhadores rurais, que tem como único sustento o trabalho diário na roça incluindo trabalho aos sábados e domingos, o acompanhamento prolongado se torna mais difícil.

Além da dificuldade de acesso ao estabelecimento de saúde pela má qualidade das estradas, a falta de transporte público prejudica a adesão aos controles e também o desempenho dos profissionais de saúde da rede que também depende dos meios de transporte para se deslocar até o trabalho. A situação fica agravada durante a época das chuvas, quando a deterioração das estradas é uma regra. Certamente, estes aspectos influíram negativamente no estudo aumentando a quantidade de perdas durante o seguimento.

Tempo para a aferição do desfecho primário

Outro problema que se apresentou na avaliação da eficácia do tratamento no terceiro mês foi a discussão sobre o tempo de observação razoável para avaliar definitivamente o efeito do antimonial em relação à sua capacidade de induzir a cura. A observação de pacientes em processo avançado de cicatrização, três meses após o tratamento, foi frequente, apresentando eritema e uma camada de descamação superficial, porém, com uma evolução favorável com grande probabilidade de cicatrização nos meses seguintes.

Seguindo os critérios estritos do protocolo, o paciente que no terceiro mês apresentava falha, recebia uma segunda série de tratamento. Porém, alguns pacientes recusaram a oferta da segunda série de tratamento e no quarto mês apresentaram a cura clínica. Pelos motivos expostos, a revisão dos critérios aplicados ao período de observação após tratamento é necessário, pesando o

impacto do fenômeno de cura espontânea que pode ser maior com períodos prolongados de observação. No entanto, é importante considerar que os desfechos negativos observados precocemente devem ser considerados como relevantes, evitando assim a espera desnecessária pelo re-tratamento em pacientes que apresentam um perfil de prognóstico pobre.

Análise intermediária

No desenho inicial do ensaio clínico não foi considerada uma análise intermediária, se tivesse acontecido poderia detectar a maior quantidade de falhas nos pacientes que receberam dose baixa e desta forma terminar precocemente o estudo. Provavelmente seja necessária em futuros estudos a inclusão de uma análise intermediária tendo como foco o desfecho primário de falha terapêutica precoce.

Padronização para os critérios de inclusão e definição de cura clínica nos ensaios terapêuticos em leishmaniose cutânea

A falta de critérios padronizados para a realização de ensaios clínicos em leishmaniose cutânea dificulta o processo de comparação entre os diferentes estudos realizados no Brasil e no mundo. Os critérios de inclusão, exclusão, temporalidade para a medição dos desfechos primários, e a definição do desfecho final de cura ou falha são diferentes nas pesquisas desenvolvidas, inclusive dentro de mesmo grupo de pesquisa. O quadro 6 e 7 resumem os critérios de inclusão, e a definição de cura dos diferentes ensaios clínicos desenvolvidos no Núcleo de Medicina Tropical da UnB que mostra diferentes critérios dentro de uma mesma instituição ao longo de décadas.

Assim, neste ensaio foram observados pacientes, que no terceiro mês de acompanhamento apresentavam eritema e uma leve descamação como únicos sinais de atividade da lesão, porém, com uma evolução progressiva para a cura. Conforme os critérios do protocolo, estes pacientes foram considerados como tendo falha terapêutica e foi oferecida para eles uma segunda série de tratamento, perdendo a oportunidade de observar a temporalidade de cura sem uma segunda intervenção para cada uma das doses estudadas.

Quadro 6 - Critérios de inclusão nos projetos realizados em leishmaniose cutânea no Núcleo de Medicina Tropical – UnB. 1984 – 2009.

Autor	Idade de inclusão (anos)	Número máximo de lesões	Tempo de evolução	Tempo para a avaliação do desfecho	Antecedente de leishmaniose/ tratamento para leishmaniose
Llanos-Cuentas ²⁸	Livre	Livre	Livre	Livre	Livre
Costa ⁸⁵	Livre	Livre	Livre	Variável a depender da dose e o número de ciclos utilizados	Livre
Merchan-Hamann ⁸⁶	Crianças menores que pudessem receber IV, maiores sem contra-indicações	Livre, afastando a leishmaniose disseminada	≤ 6 meses	3 e 6 meses	Menos de 10 ampolas
Correia ¹⁷²	12 – 60	5 em locais distintos	≤ 6 meses	4 meses	-
Sánchez ⁸⁸	12 – 60	4 em locais distintos	< 6 meses	5 meses	Sem antecedente
Saldanha ²⁰⁰	07 – 60	4	1 - 6 meses	3 meses	6 meses sem outras drogas leishmanicidas diferente Sb ⁺⁵
Romero ²⁰¹	08 – 60	6	2 – 20 semanas	3 meses	Não
Hueb ¹⁷⁴	10 – 65	6	4 semanas – 6 meses	3 meses	Sem antecedente. 6 meses sem leishmanicidas
Ampuero	07 - 50	9	2 – 20 semanas	3 meses	Sem antecedente

Quadro 7 - Quadro comparativo das definições de cura clínica para leishmaniose cutânea utilizada nos diferentes ensaios clínicos no Núcleo de Medicina Tropical

Autor	Definição de cura clínica
Llanos-Cuentas ²⁸	<p>“1) Cura clínica completa; 2) Não recorrência das lesões, um ano depois do término do tratamento; avaliamos o valor do controle sorológico pós-tratamento.</p> <p>Com a finalidade de monitorizarão clínica de eficácia terapêutica, utilizamos a seguinte escala:</p> <p>a) M1: Melhora da lesão, de leve a moderada;</p> <p>b) M2: Franca melhora, porém sem regressão total da lesão (diminuição em mais de 50% de atividade da lesão)</p> <p>c) M3: Regressão total da lesão, embora ainda pequena infiltração ao tato”</p>
Costa ⁸⁵	<p>“Completa cicatrização da lesão, não desenvolvimento de novas lesões ao término da terapêutica, ausência de recidiva da lesão inicial”</p>
Merchan-Hamann ⁸⁶	<p>“Cicatrização total ou “cura”, quando a pele nova cobria totalmente a superfície anteriormente cruenta, frequentemente com hipo ou hiperpigmentação”</p>
Correia ¹⁷²	<p>“Quando havia pele nova íntegra, recoberto totalmente a úlcera, frequentemente acompanhado de hipo ou hiperpigmentação; Aqueles pacientes que, decorridos 4 meses após o tratamento, apresentavam lesões cutâneas em cicatrização total, sem sinais inflamatórios residuais e sem aparecimento de novas lesões cutâneas, nesse período”</p>
Sánchez ⁸⁸	<p>“Cura: quando se obteve reepitelização total sem nenhum sinal de infiltração ou descamação das bordas, ausência de adenite ou linfangite regional”</p> <p>“O critério de “cura” foi determinado clinicamente e definido por cicatrização total das úlceras sem nenhum sinal de infiltração das bordas, de descamação ou eritema das lesões e ausência de adenite ou linfangite regional nas primeiras 20 semanas (5 meses) de acompanhamento, permanecendo assim até um ano depois do início do esquema terapêutico”</p>
Saldanha ²⁰⁰	<p>“Reepitelização total da lesão, sem presença de edema, descamação ou eritema, associada à ausência de adenomegalia anatomicamente relacionada à cicatriz, observada durante o período de seguimento clínico de 110 dias (3 meses) após o tratamento”</p>
Romero ²⁰¹	<p>“Processo de cicatrização completa, caracterizado pela ausência de eritema, edema e descamação na presença de epitelização completa durante o período de 12 semanas após finalizado o tratamento”</p>
Hueb ¹⁷⁴	<p>“Presença de epitelização das lesões, com regressão total da infiltração e eritema, sem qualquer evidência de atividade em qualquer fase do seguimento clínico, dentro do período de 3 meses a partir da conclusão do esquema terapêutico. Ausência de linfadenopatia anatomicamente relacionada a cicatriz”</p>
Ampuero	<p>“Cicatrização total das lesões iniciais caracterizada pela epitelização completa e a ausência total de eritema, infiltração, descamação e adenite ou linfangite regional” definida durante a avaliação da visita de controle do terceiro mês.</p>

Processamento de amostras de laboratório

As amostras dos primeiros pacientes que foram incluídos no estudo foram processadas dois anos depois de serem coletadas, e um ano depois da inclusão dos últimos pacientes. Este tempo prolongado de armazenamento e de

descongelamento em três oportunidades no processo final de organização e transporte poderia ter prejudicado alguns valores das enzimas estudadas. Segundo referência do próprio laboratório que realizou os ensaios alguns valores podem ser menores ao valor real, recomendando um máximo de dois meses de armazenamento para a dosagem destas enzimas. Porém, como todas as amostras foram armazenadas, organizadas e processadas mantendo as mesmas condições de mascaramento, nossos resultados para a comparação das duas doses continuaram válidos.

Padronização para a avaliação dos eletrocardiogramas

A maioria dos estudos de efeitos secundários onde são avaliados ECG contam com dois observadores independentes, no caso de discordância se procura um terceiro avaliador para dirimi-la ⁷³⁻⁷⁴. No presente estudo não se contou com um número suficiente de cardiologistas para fazer as leituras, considerando o elevado número de traçados a serem avaliados. A primeira leitura dos traçados dos primeiros 150 pacientes incluídos foi realizado por três cardiologistas clinicas diferentes, um grupo de pacientes para cada uma, introduzindo uma fonte de viés de aferição por variação inter-observadores. Considerando as condições climáticas adversas com umidade relativa do ar muito elevada, os traçados sofreram deterioração, no entanto, a sua digitalização enquanto apresentavam qualidade adequada resolveu em parte o problema.

Nos últimos 130 pacientes não foi possível avaliar todas as variáveis eletrocardiográficas, sendo realizadas unicamente as medições dos intervalos QT e RR em todas as derivações para o cálculo da dispersão do QTc. Estas medidas têm uma maior exatidão porque foi utilizado paquímetro digital e foram feitas duas medidas por cada derivação, porém não tivemos uma avaliação sobre a toxicidade cardíaca detectada pelos outros parâmetros avaliados no primeiro grupo.

PERSPECTIVAS

Ensaio de efetividade versus ensaios de eficácia

Realizar um ensaio clínico numa área endêmica definitivamente aponta para a avaliação da efetividade e não da eficácia de um determinado tratamento. Este tipo de ensaios de efetividade refletem resultados que podem ser observados na realidade do dia a dia dos estabelecimentos de saúde. A maioria de relatos de ensaios clínicos em leishmaniose tegumentar realizados em áreas rurais podem ser categorizados como ensaios de efetividade e certamente devem ser considerados como pesquisas de alto valor para preconizar o uso de drogas para esta doença.

Laboratório em condições de campo

Contar com dois métodos de diagnóstico parasitológico para confirmar os casos de leishmaniose em áreas endêmicas tais como Corte de Pedra é essencial para aprimorar a definição de caso. A realização da cultura *in vitro* que pode ser avaliada na própria área, sem contar com equipamentos sofisticados além de um microscópio invertido, permite a inclusão segura da maior parte dos pacientes que cumprem os outros critérios de inclusão.

O número de pacientes excluídos após a realização das provas de confirmação parasitológica foi de oito, o que representa 2,9%, proporção bastante baixa comparado ao total de pacientes incluídos. Para evitar as perdas destes pacientes o ideal seria fazer as provas de confirmação pela PCR conforme o estudo vai avançando para abrir a possibilidade de substituição oportuna de pacientes confirmadamente negativos, permitindo a inclusão de uma estimativa de substituição por este motivo, no cálculo da amostra.

Adequação das doses de antimonial

Para iniciar um tratamento para leishmaniose em campo é necessário adaptar as doses calculadas às seringas que se comercializam no mercado. Isto facilita o

processo de administração pelos profissionais de saúde e pelos aplicadores voluntários da própria comunidade como realizado no presente estudo

Termo de consentimento ministrado por técnicos locais

A aplicação do TCLE por técnicos de própria área de estudo, facilita a compreensão do termo que em geral é bastante extenso, e às vezes contém alguns termos difíceis de serem compreendidos pela população. Ao servir-se para esta tarefa de pessoas da mesma cultura e do próprio contexto socioeconômico é facilitada a comunicação que permite que o candidato pergunte qualquer dúvida sobre a pesquisa e se sinta à vontade para recusar a proposta.

Neste estudo tivemos 31 pacientes que foram excluídos por recusa a participar do estudo, porém, pela quantidade de pacientes examinados e incluídos esta representa uma quantidade mínima comparado com outras causas de exclusão primária. As recusas se apresentaram principalmente no início do estudo aparentemente pela falta de familiaridade dos técnicos para explicar o TCLE.

Capacitação e especialização dos recursos humanos locais

Contar com pessoal capacitado em ensaios clínicos é fundamental para o desenvolvimento deste tipo de pesquisa. A capacitação específica deve abranger todos os profissionais, incluindo os médicos. Numa área onde há escassez de enfermeiros, a capacitação de técnicos de enfermagem e de pessoas locais com interesse em saúde permite elevar o nível do estudo. Em Corte de Pedra houve um esforço para a capacitação de técnicos de enfermagem para apoiar a pesquisa.

A maioria das unidades de saúde está concentrada nas áreas urbanas onde a LTA não representa um problema de saúde pública. Para visualizar esta situação podemos observar no Município de Presidente Tancredo Neves que conta com quatro Programas de Saúde da Família (PSF) localizados no eixo da BR 101 (todas estão em áreas urbanas), e 2 postos de saúde com uma auxiliar de enfermagem na área rural para cobrir uma área de 415 Km², e uma população aproximada de

20.000 habitantes. Esta situação expõe aos portadores de LTA a dificuldades para receber o tratamento. Esta dificuldade resulta na maioria das vezes em falta de adesão ao tratamento, o que traz como conseqüência a persistência das lesões e a criação de um cenário propício para o desenvolvimento de parasitos resistentes.

Neste contexto, surgem os “Aplicadores Voluntários” de Glucantime, pessoas da comunidade que baseados no princípio da solidariedade apóiam na administração do medicamento, evitando o abandono do tratamento por parte dos pacientes. Frente à presença destas pessoas com conhecimentos básicos de administração do antimonial, porém sem conhecimentos atualizados de biossegurança e detecção de sinais de alerta em caso de reações adversas foi preciso atualizar os seus conhecimentos para auxiliar na tarefa de aplicação da medicação antes de poder iniciar o ensaio clínico.

Finalmente, modalidades de uso da dose baixa por tempo mais prolongado (30 dias) deveriam ser investigadas, conforme relatado na experiência dos pesquisadores de Rio de Janeiro, já que foi demonstrado que há um efeito terapêutico relevante mesmo que inferior ao da dose padrão. O uso de doses menores em pacientes com contra-indicações de uso de doses plenas de 15mg/kg/dia pode ser útil e certamente causará um efeito terapêutico, porém, esse efeito poderá ser inferior ao da dose padrão. Ensaios clínicos nestes grupos populacionais devem ser realizados para validar estas recomendações. Porém, ao prescrever a dose baixa, deve ser considerado os outros fatores associados à falha precoce: ser do sexo feminino; apresentar lesões localizadas na região da cabeça e pescoço; e a presença de algum tipo de parasita intestinal antes de iniciar o tratamento; já que estes fatores estão associados a perfil de mau prognóstico.

De outro lado, a elevação das enzimas pancreáticas lípase e amilase também é relevante nos pacientes tratados com a dose baixa e neles também se faz necessário o acompanhamento estreito, principalmente durante a primeira metade do tratamento, tendo como foco os sinais de alarme tais como vômitos e dor abdominal para a interrupção da medicação e comparecimento à unidade de saúde que acompanha o tratamento. Estudar se a recomendação de maior ingesta de

líquidos durante o tratamento pode contribuir para a ausência evitar alterações nas provas de função renal.

Frente à possibilidade de variações na sensibilidade de *L. (V.) braziliensis* circulando em diferentes regiões ao antimoniato de meglumina é importante realizar estudos de sensibilidade de cepas procedentes de vários estados do Brasil donde a *L. (V.) braziliensis* é prevalente, para traçar um perfil de sensibilidade a nível nacional é poder fazer recomendações mais adequadas para a Gerência Técnica das Leishmanioses do Ministério da Saúde em relação à preconização do tratamento. De outro lado, devem-se padronizar critérios de inclusão, exclusão, definição de caso de leishmaniose e temporalidade para a aferição dos desfechos para a realização de ensaios clínicos em leishmaniose tegumentar em todo o território nacional.

Também, se devem realizar estudos que permitam determinar se uma redução da prevalência de parasitose intestinal nas populações afetadas pela leishmaniose permite melhorar a resposta terapêutica ao tratamento específico desta doença.

Recolher experiências em outros lugares do Brasil em relação ao trabalho com aplicadores voluntários de injeções e sistematizar estas experiências para que sejam reconhecidas pelos colégios profissionais como uma alternativa para o trabalho em áreas endêmicas, onde haja escassez de profissionais da saúde.

8. CONCLUSÕES

1. A eficácia da dose baixa de 5mg/kg/d de antimoniato de meglumina foi inferior à dose de 15mg/kg/dia no tratamento da leishmaniose cutânea localizada.
2. Os efeitos adversos foram menos frequentes e menos intensos nos pacientes que utilizam a dose baixa de antimoniato de meglumina.
3. Os fatores associados à falha durante o primeiro mês de acompanhamento são: a utilização de dose baixa, pertencer ao sexo feminino, ter lesões localizadas em cabeça e pescoço e a presença de co-infecção por helmintos. A falha terapêutica se apresenta mais precocemente nos pacientes tratados com a dose baixa de antimoniato de meglumina.
4. A recidiva após a cura foi um evento cuja raridade não permitiu a comparação entre os grupos estudados.
5. A adesão ao tratamento não foi diferente entre os grupos estudados.
6. A resposta ao re-tratamento com a dose convencional de antimoniato de meglumina nos pacientes que apresentaram falha terapêutica foi semelhante entre os grupos estudados.
7. O desenvolvimento de lesões mucosas foi um evento raro que não foi detectado em nenhum dos grupos estudados.

REFERÊNCIAS¹

¹ De acordo com o estilo Vancouver

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido



Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: Ensaio clínico randomizado. 2005 - 2007

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Meu nome é Julia Ampuero, sou médica do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, estou trabalhando em uma pesquisa com a doença chamada leishmaniose conhecida como "ferida brava" ou "pereba" que tem aqui na região e em vários outros lugares do Brasil e que é transmitida pela picada de um mosquito chamado "asa branca" ou "mosquito palha".

O (a) senhor (a) provavelmente tem esta doença, então é importante saber que tipo de micróbio tem na sua ferida, assim como as pessoas são diferentes, estes parasitos também são diferentes entre eles, sendo que um deles pode produzir a mesma ferida no nariz e a única forma de identificá-los é fazendo vários exames: primeiro, vamos medir a reação do "teste" no seu braço. A seguir após a aplicação de anestesia local, tiraremos a secreção que tem a ferida com uma agulha, assim como um pedacinho da pele ao redor da "pereba", caso você tenha íngua também será feito o mesmo exame com agulha para saber se o micróbio também se encontra nesses lugares. Todo este material será examinado na Universidade de Brasília.

Para tratar esta doença, usaremos um remédio chamado Glucantime, que se aplica na veia uma vez ao dia, por 20 dias. Este é o tratamento que normalmente se usa em todo o Brasil e é completamente gratuito. Com esta primeira série de tratamento nem todos curam. De cada cinco doentes três pessoas curam e dois continuam com a ferida, necessitando mais tratamento.

Esta pesquisa é para saber se, utilizando uma quantidade menor do medicamento, a ferida curaria do mesmo jeito que se usássemos a dose maior recomendada pelo Ministério da Saúde. A vantagem de tomar uma menor quantidade de medicamento é que produziria menos alterações no corpo. Então, se provarmos que com pouco medicamento podemos curar a doença, será melhor para todos os doentes, principalmente para idosos e crianças.

O (a) senhor (a) esta sendo convidado (a) para participar voluntariamente neste estudo. Se o (a) senhor (a) aceitar, será "sorteado" (a) para usar o medicamento na dose menor que estamos estudando, ou na dose maior que é recomendada pelo Ministério da Saúde. Todos os participantes deste estudo terão a mesma qualidade de atendimento médico. É importante para a pesquisa, que nem o (a) senhor (a) nem eu como a responsável do estudo, saibamos as doses que estará recebendo. Somente conheceremos as doses recebidas no final do estudo.

Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
– Núcleo de Medicina Tropical, Campus
Universitário Darcy Ribeiro – Brasília DF
Fones: (61) 3273 – 5008 FAX: (61) 3273 - 2811

Centro de Saúde Jackson Maurício Lopes Costa – 1
Corte de Pedra – Município Presidente Tancredo
Neves – Bahia. Tel: (73) 3553 - 5084



Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: Ensaio clínico randomizado. 2005 - 2007

Quando estiver em uso do medicamento deverá ter os seguintes cuidados:

- Comparecer todos os dias ao posto de saúde para receber seu tratamento, seguindo criteriosamente a orientação da enfermeira, que irá aplicar o medicamento.
- Tomar bastante líquidos para poder urinar normalmente, porque o remédio sai do corpo pela urina.
- Evitar o uso de outros medicamentos por conta própria.
- Lavar o ferimento com bastante água e sabão, mantendo a pereba sempre limpa e sem cascão, e utilizar uma proteção durante o trabalho.
- Manter o resguardo de bebidas alcoólicas.
- Durante o tratamento não pode engravidar, portanto deve utilizar algum método para prevenir a gravidez.

Se o (a) senhor (a) sentir alguma "queixa", como dores nos músculos, nos ossos, cansaço, falta de apetite, coceira, febre ou alteração no batimento do coração nos deverá informar imediatamente para poder lhe dar um tratamento. Caso você não possa vir ao Posto de Saúde de Corte de Pedra, pode comunicar o problema pelo telefone ou uma pessoa de sua família pode vir ao Posto de Saúde para nos informar. Você poderá fazer ligação a cobrar para o telefone 3553-5084 e nós procuraremos chegar até a sua casa para fazer o atendimento.

O (a) senhor (a) precisará ainda realizar um exame de sangue e fazer um exame do coração no início do tratamento, na segunda consulta, que será 10 dias depois de iniciado o tratamento, na terceira consulta que será 20 dias, no fim do tratamento, e na quarta consulta com 3 meses depois de finalizado o tratamento. Estes exames serão feitos para saber se o tratamento causou algum problema; se o problema for muito grave será suspenso o tratamento e depois de recuperado, iniciará um novo tratamento para a "pereba".

Ao completar o tratamento, o (a) senhor (a) deverá comparecer às consultas marcadas, que serão aos 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses. Em cada consulta será feito um exame clínico onde será revisada a cicatriz de sua ferida, e observaremos se tem aparecido outras peredas no seu corpo, tanto na pele quanto no seu nariz e boca. Se aparecer alguma ferida que possa ser uma "pereba" ou "ferida brava", nós indicaremos o tratamento que for necessário. Em cada consulta será informado (a) de todos os resultados dos exames realizados, ou a qualquer momento que você o solicite.

O (a) senhor (a) não vai pagar para fazer os exames, também não receberá pagamento. A sua participação ou a participação do seu (sua) filho (a) é voluntária e a recusa em participar não implicará nenhum prejuízo. Também, se o (a) senhor (a) desejar, em qualquer momento do tratamento, suspendê-lo por qualquer razão, a sua decisão será respeitada e não causará nenhuma alteração no acompanhamento médico que esteja recebendo.



Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: Ensaio clínico randomizado. 2005 - 2007

Durante a "divulgação" dos resultados deste trabalho o (a) senhor (a) não será identificado, sendo mantido o segredo absoluto. O material dos seus exames e as fichas clínicas serão armazenadas no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, e só serão utilizadas para os objetivos deste projeto.

Tanto os exames quanto o tratamento só poderão ser feitos se o (a) senhor (a) concordar em participar do estudo. Se concordar, por favor indique, assinando, ou colocando a impressão digital na folha a seguir. Você levará uma cópia deste documento assinado para sua casa, e uma cópia ficará no Posto de Saúde.

Caso o (a) senhor (a) tenha alguma dúvida, pode perguntar livremente, ou se deseja pensar ou consultar algum familiar para participar do estudo, está em seu direito, e tem toda liberdade para fazê-lo. Obrigado pela sua colaboração.

Eu,

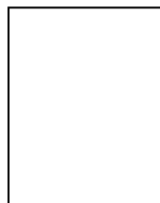
Nome do responsável em caso de menores de idade:

Grau de parentesco:

Data de nascimento ___/___/___ Idade CI

concordo em participar de forma voluntária da pesquisa após ter recebido todos os esclarecimentos.

Paciente ou o responsável



Data _____


Testemunha

Data _____

Julia Sonia Ampuero
Pesquisadora responsável

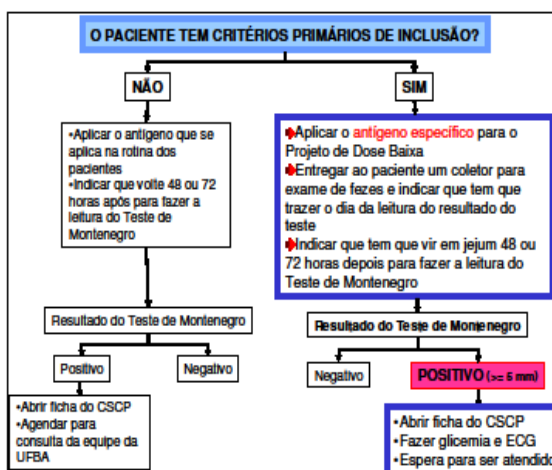
Data _____

APÊNDICE C – Critérios primários de inclusão e fluxograma na área de triagem de pacientes

 Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Vianna) braziliensis* em área endêmica da Bahia, Brasil: Ensaio clínico randomizado. 2006 - 2007

TRIAGEM INICIAL PARA A INCLUSÃO

- Pacientes de ambos os sexos com lesões compatíveis com leishmaniose cutânea
- 7 a 50 anos
- Sem antecedentes de leishmaniose
- Residência próxima ao CSCP – máximo de 6 horas, ida e volta, de Jipe –



APÊNDICE D – Ficha clínica do ensaio clínico

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DOSE BAIXA DE ANTIMONIAL PENTAVALENTE NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA POR *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS* EM ÁREA ENDÊMICA DA BAHIA, BRASIL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. 2006 – 2008

I. IDENTIFICAÇÃO DO INQUÉRITO

1. CÓDIGO DO INQUÉRITO:	
2. CÓDIGO LTCP:	
3. CÓDIGO DE INCLUSÃO	
4. DATA DE INCLUSÃO:	____ / ____ / 200__
5. MOTIVO DA EXCLUSÃO	

II. DADOS DE FILIAÇÃO

REGISTRAR O NOME COMPLETO (CONFERIR OS DADOS NA CARTEIRA DE IDENTIDADE)	APELIDO: COMO É CONHECIDO NA REGIÃO
A. NOME DO PACIENTE:	
B. NOME DO PAI (ESPOSA (O) NO CASO DE PACIENTES ADULTOS):	
C. NOME DA MÃE:	
D. ENDEREÇO ATUAL: _____ _____	
E. POVOADO/ FAZENDA	
F. MUNICÍPIO:	CÓDIGO:
G. PONTO DE REFERÊNCIA PARA CHEGAR À CASA: _____ _____ _____	
H. TEMPO DE MORADIA NESSE ENDEREÇO:	_____ anos/ _____ meses
I. TELEFONE DE CONTATO (ESPECIFICAR SE É FAMILIAR OU CONHECIDOS):	No.:
J. TEMPO QUE DEMORA PARA CHEGAR ATÉ O POSTO DE SAÚDE DE CORTE DE PEDRA PELA VIA HABITUAL:	HORAS __ __ MINUTOS __ __
K. NOME DO POSTO DE SAÚDE MAIS PERTO DE SUA CASA:	
L. NOME DA PESSOA QUE APLICA INJEÇÃO MAIS PERTO DE SUA CASA	

III. MARCAÇÃO DAS COORDENADAS GPS

M. GPS S:	N. GPS E:
O. No DO PONTO NO APARELHO:	P. RESPONSÁVEL DO REGISTRO:

IV. DADOS PESSOAIS DO PACIENTE

1. IDADE	IDADE EM ANOS COMPLETOS	__ __
2. DATA DE NASCIMENTO		__ __ / __ __ / __ __ __ __
3. SEXO	MASCULINO	<input type="checkbox"/> 1
	FEMININO	<input type="checkbox"/> 2
4. NUMERO DE ANOS DE ESTUDOS CONCLUÍDOS	NENHUM/ NÃO ESTUDO	<input type="checkbox"/> 0
	_____	__ __
	NÃO SABE/ SEM RESPOSTA	<input type="checkbox"/> 99
5. OCUPAÇÃO HABITUAL [PODE MARCAR DUAS ALTERNATIVAS]	AGRICULTOR	<input type="checkbox"/> 1
	ESTUDANTE	<input type="checkbox"/> 2
	DOMÉSTICA/ ATIVIDADES DO LAR	<input type="checkbox"/> 3
	COMERCIANTE	<input type="checkbox"/> 4
	NÃO TRABALHA	<input type="checkbox"/> 5
	OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>
	SEM RESPOSTA	<input type="checkbox"/> 9

V. ANTECEDENTES PESSOAIS

6. DOENÇAS ANTERIORES	HIPERTENSÃO ARTERIAL	<input type="checkbox"/> 1
	DIABETES MELLITUS	<input type="checkbox"/> 2
	TUBERCULOSE	<input type="checkbox"/> 3
	DOENÇA DE CHAGAS	<input type="checkbox"/> 4
	PARASITOSE INTESTINAL	<input type="checkbox"/> 5
	LEISHMANIOSE	<input type="checkbox"/> 6
	OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>
	NENHUMA	<input type="checkbox"/> 88
	SEM RESPOSTA	<input type="checkbox"/> 99
7. PRESENÇA DE CICATRIZES ANTERIORES	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2 → 9
8. COMPATÍVEL COM LEISHMANIOSE?	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2
	NÃO CORRESPONDE	<input type="checkbox"/> 8
9. INTERNAÇÕES ANTERIORES	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2 → 11
10. ESPECIFICAR A CAUSA	_____	
	NÃO CORRESPONDE	<input type="checkbox"/> 8
	SEM RESPOSTA	<input type="checkbox"/> 9

11. USO ATUAL DE MEDICAMENTOS / ULTIMA SEMANA	<p>QUINIDINA <input type="checkbox"/> 1</p> <p>AMIODARONA <input type="checkbox"/> 2</p> <p>ANTIDEPRESSIVOS <input type="checkbox"/> 3</p> <p>QUINOLONAS <input type="checkbox"/> 4</p> <p>CETOCONAZOL <input type="checkbox"/> 5</p> <p>OUTROS: _____ <input type="checkbox"/></p> <p>NENHUM <input type="checkbox"/> 88</p> <p>SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 99</p>
12. ALERGIA A ALGUM MEDICAMENTO	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NÃO <input type="checkbox"/> 2 → 14</p>
13. ESPECIFICAR QUAL?	<p>_____</p> <p>NÃO CORRESPONDE <input type="checkbox"/> 8</p> <p>SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>
14. Você já fez algum teste no braço para saber se tinha leishmaniose (pereba)	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NÃO <input type="checkbox"/> 2 → 17 (F)</p>
15. Quando?	<p>____/____/____</p>
16. Lembra qual foi o resultado? MARCAR "NÃO CORRESPONDE" SE NÃO FEZ O EXAME	<p>POSITIVO <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NEGATIVO <input type="checkbox"/> 2</p> <p>NÃO CORRESPONDE <input type="checkbox"/> 8</p> <p>NÃO SABE/ SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>
17. Data de última menstruação:	<p>____/____/200__</p> <p>NÃO CORRESPONDE [HOMENS, MULHERES COM MENOPAUSA E CRIANÇAS] <input type="checkbox"/> 8</p> <p>SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>
18. Gravidez?	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NÃO <input type="checkbox"/> 2</p> <p>NÃO CORRESPONDE <input type="checkbox"/> 8</p> <p>SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>

VI. ANTECEDENTES FAMILIARES E EPIDEMIOLÓGICOS NO ÚLTIMO ANO (SEGUNDO A DATA DA ENTREVISTA)

19. Casos de leishmaniose na família no último ano	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NÃO <input type="checkbox"/> 2</p> <p>NÃO SABE /SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>
20. Casos de leishmaniose na vizinhança no último ano	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p> <p>NÃO <input type="checkbox"/> 2</p> <p>NÃO SABE /SEM RESPOSTA <input type="checkbox"/> 9</p>
	<p>SIM <input type="checkbox"/> 1</p>

21. Existência de animais domésticos com lesão suspeita de leishmaniose	NÃO	<input type="checkbox"/> 2
	NÃO TEM ANIMAIS DOMÉSTICOS	<input type="checkbox"/> 8
	NÃO SABE /SEM RESPOSTA	<input type="checkbox"/> 9

VII. DOENÇA ATUAL

22. SINTOMAS [PODE MARCAR MAIS DE UMA RESPOSTA]	ÚLCERA	<input type="checkbox"/> 1
	DOR NO LOCAL	<input type="checkbox"/> 2
	PRESENÇA DE ADENOMEGALIAS	<input type="checkbox"/> 3
	PRESENÇA DE SECREÇÃO	<input type="checkbox"/> 4
	OUTRAS _____	<input type="checkbox"/>

23. TEMPO DO APARECIMENTO DA PRIMEIRA LESÃO DE PELE: (CODIFICAR EM SEMANAS)	_____ meses / _____ semanas / _____ dias	I _ _ I
24. TEMPO DO APARECIMENTO DA PRIMEIRA ADENOMEGALIA (CASO APRESENTE): (CODIFICAR EM SEMANAS)	_____ meses / _____ semanas / _____ dias	I _ _ I
	NÃO APRESENTOU ADENOMEGALIA	<input type="checkbox"/> 88

VIII. FUNÇÕES BIOLÓGICAS NO ÚLTIMO MÊS (SEGUNDO REFERÊNCIA DO PACIENTE)

25. APETITE	NORMAL	<input type="checkbox"/> 1
	DIMINUÍDO	<input type="checkbox"/> 2
	INCREMENTADO	<input type="checkbox"/> 3
26. PESO	NORMAL	<input type="checkbox"/> 1
	DIMINUÍDO	<input type="checkbox"/> 2
	INCREMENTADO	<input type="checkbox"/> 3
27. SONO	NORMAL	<input type="checkbox"/> 1
	DIMINUÍDO	<input type="checkbox"/> 2
	INCREMENTADO	<input type="checkbox"/> 3

IX. EXAME FÍSICO

28. PESO	I _ _ I quilos I _ _ _ I gramas
29. ESTATURA (EM CENTÍMETROS)	I _ _ _ I cm
30. TEMPERATURA AXILAR	I _ _ . I _ _ I °C
31. PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	I _ _ _ I mm Hg
32. PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA	I _ _ _ I mm Hg
33. PULSO	I _ _ _ I batimentos por minuto
34. FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA	I _ _ I incursões respiratórias por minuto
35. INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO (DIÂMETRO 1)	I _ _ I mm
36. INTRADERMORREAÇÃO DE MONTENEGRO (DIÂMETRO 2)	I _ _ I mm
37. NÚMERO DE LESÕES	I _ _ I lesões

X. DESCRIÇÃO DAS LESÕES EM PELE

38. LESÃO 1 (DIÂMETRO 1)	I _ _ I mm
--------------------------	------------

39. LESÃO 1 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
40. LOCALIZAÇÃO LESÃO 1 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

41. LESÃO 2 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
42. LESÃO 2 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
43. LOCALIZAÇÃO LESÃO 2 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

44. LESÃO 3 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
45. LESÃO 3 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
46. LOCALIZAÇÃO LESÃO 3 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

47. LESÃO 4 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
48. LESÃO 4 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
49. LOCALIZAÇÃO LESÃO 4 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

50. LESÃO 5 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
51. LESÃO 5 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
52. LOCALIZAÇÃO LESÃO 5 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

53. LESÃO 6 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
54. LESÃO 6 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
55. LOCALIZAÇÃO LESÃO 6 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO]	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1

_____	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
_____	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
_____	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
_____	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

56. LESÃO 7 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
57. LESÃO 7 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
58. LOCALIZAÇÃO LESÃO 7 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

59. LESÃO 8 (DIÂMETRO 1)	_ _ mm	
60. LESÃO 8 (DIÂMETRO 2)	_ _ mm	
61. LOCALIZAÇÃO LESÃO 8 [ESPECIFICAR LOCALIZAÇÃO] _____ _____ _____	MEMBROS INFERIORES	<input type="checkbox"/> 1
	MEMBROS SUPERIORES	<input type="checkbox"/> 2
	TÓRAX/ ABDOME	<input type="checkbox"/> 3
	CABEÇA E PESCOÇO	<input type="checkbox"/> 4
	GLÚTEOS/ GENITAIS	<input type="checkbox"/> 5

62. PRESENÇA DE LESÕES SATÉLITES (PÁPULAS)	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2 → 64

63. ¿EM QUAL LESÃO? [PODE MARCAR MAIS DE UMA LESÃO]	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8

64. PRESENÇA DE ADENOMEGALIA	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2 → 66

65. ESPECIFICAR A LOCALIZAÇÃO (PODE MARCAR MAIS DE UMA LOCALIZAÇÃO)	CADEIA INGUINAL/ CRURAL	<input type="checkbox"/> 1
	CADEIA CERVICAL	<input type="checkbox"/> 2
	CADEIA AXILAR	<input type="checkbox"/> 3
	OUTROS: _____	<input type="checkbox"/>
	NÃO CORRESPONDE	<input type="checkbox"/> 8

66. PRESENÇA DE LINFANGITE	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2

67. EXAME CARDIOVASCULAR	NORMAL	<input type="checkbox"/> 1 → 70
	ANORMAL	<input type="checkbox"/> 2

68. ESPECIFICAR		
69. CONDUTA		
70. EXAME RESPIRATÓRIO	NORMAL ANORMAL	<input type="checkbox"/> 1 → 73 <input type="checkbox"/> 2
71. ESPECIFICAR		
72. CONDUTA		
73. EXAME ABDOMINAL	NORMAL ANORMAL	<input type="checkbox"/> 1 → 76 <input type="checkbox"/> 2
74. ESPECIFICAR		
75. CONDUTA		
76. EXAME DA MUCOSA NASAL E DA OROFARINGE	NORMAL ANORMAL	<input type="checkbox"/> 1 → FIM <input type="checkbox"/> 2
77. DESCREVER O TIPO E LOCALIZAÇÃO DA LESÃO		
<hr/> <hr/>		
78. CONDUTA		
<hr/> <hr/>		

82. EXAME DE FEZES MÊS 3	POSITIVO NEGATIVO	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 → 84
83. TIPO DE PARASITO MÊS 3 (PODE MARCAR MAIS DE UMA ALTERNATIVA)	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Trichuris trichiura</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> Ancilostomídeos <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Schistosoma mansoni</i> OUTROS. _____ NÃO CORRESPONDE	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 8

XII. TRATAMENTO [PREENCHER NO FINAL DO TRATAMENTO – D20]

84. PESSOA QUE APLICOU O TRATAMENTO (PODE MARCAR MAIS DE UMA ALTERNATIVA)	ENFERMEIRA DO CRLCP ENFERMEIRA DE OUTRO POSTO DE SAÚDE APLICADOR VOLUNTÁRIO	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
--	---	--

ESPECIFICAR O NUMERO DE APLICAÇÕES POR CADA TIPO DE PESSOAL [FONTE: COPIA DA FICHA DE CONTROLE DE TRATAMENTO SEM ESPECIFICAÇÃO DA DOSE]

85. ENFERMEIRA DO CSCP	_ _ INJEÇÕES
86. ENFERMEIRA DE OUTRO POSTO DE SAÚDE	_ _ INJEÇÕES
87. APLICADOR VOLUNTÁRIO	_ _ INJEÇÕES

88. NUMERO DE APLICAÇÕES INTRAMUSCULARES	_ _ INJEÇÕES
89. NUMERO DE APLICAÇÕES INTRAVENOSAS	_ _ INJEÇÕES

90. DATA DE FIM DE TRATAMENTO:	___/___/200___
--------------------------------	----------------

91. ¿O PACIENTE FEZ TRATAMENTO REGULAR? (FIM DO TRATAMENTO ENTRE 20 A 30 DIAS, INTERVALO ≤ 72 HORAS ENTRE AS DOSES)	SIM NÃO	<input type="checkbox"/> 1 → 94 <input type="checkbox"/> 2
92. ESPECIFICAR TRATAMENTO IRREGULAR		
93. CONDUTA		

94. LUGAR DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO OUTRO PS:		
95. PESSOA QUE ADMINISTROU O MEDICAMENTO VOLUNTÁRIO 1:		
96. PESSOA QUE ADMINISTROU O MEDICAMENTO VOLUNTÁRIO 2:		

XIII. EVOLUÇÃO DAS LESÕES

LTCP: _____ Nº INCLUSÃO: _____

97. DATA DE CONTROLE:	____/____/200__
98. NUMERO DE CONTROLE: D10 <input type="checkbox"/> 1 D20 <input type="checkbox"/> 2 M1 <input type="checkbox"/> 3 M2 <input type="checkbox"/> 4 M3 <input type="checkbox"/> 5 M6 <input type="checkbox"/> 6 M12 <input type="checkbox"/> 7 M18 <input type="checkbox"/> 8 M24 <input type="checkbox"/> 9	

99. (NoCONTROL _NoLES_VAR)	DIÂMETRO 1	DIÂMETRO 2	ÚLCERA ATIVA	EDEMA	DESCAMAÇÃO	ERITEMA	CICATRIZAÇÃO COMPLETA	APARECIMENTO DE LESÕES SATÉLITES	CURA
LESÃO 1	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 2	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 3	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 4	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 5	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 6	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 7	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 8	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
LESÃO 9	_ _ mm	_ _ mm	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2

UTILIZAR UMA FOLHA POR CADA CONTROLE. PREENCHER EM CADA FOLHA O CÓDIGO LTCP E O Nº DE INCLUSÃO

XIV. EFEITOS COLATERAIS CLÍNICOS

LTCP: _____ Nº INCLUSÃO: _____

100. EFEITOS ADVERSOS	D__ (Data: __/__/0__)		D__ (Data: __/__/0__)		D__ (Data: __/__/0__)		D__ (Data: __/__/0__)		D__ (Data: __/__/0__)	
	RESPOSTA ESPONTÂNEA	RESPOSTA DEPOIS DE LER A ALTERNATIVA	RESPOSTA ESPONTÂNEA	RESPOSTA DEPOIS DE LER A ALTERNATIVA	RESPOSTA ESPONTÂNEA	RESPOSTA DEPOIS DE LER A ALTERNATIVA	RESPOSTA ESPONTÂNEA	RESPOSTA DEPOIS DE LER A ALTERNATIVA	RESPOSTA ESPONTÂNEA	RESPOSTA DEPOIS DE LER A ALTERNATIVA
A. Inapetência (Falta de apetite)										
B. Náuseas										
C. Vômitos										
D. Pirose (azia)										
E. Dor abdominal										
F. Prurido (coceira)										
G. Febre (conferir)										
H. Tonteira										
I. Astenia (cansaço)										
J. Palpitação										
K. Insônia (falta de sono)										
L. Artralgia (dor dos ossos)										
M. Mialgias (dor muscular)										
N. Parestesias (formigamento)										
O. Rash (eritema)										
P. Outros (especificar)										
Q. Responsável do preenchimento										

XV. EFEITOS COLATERAIS LABORATORIAIS - HEMOGRAMA

CÓDIGO LTCP:	
CÓDIGO DE INCLUSÃO:	

XVI. EFEITOS COLATERAIS LABORATORIAIS – BIOQUIMICA SANGUINEA

101. CONTRO-LE	DATA	GLICEMIA mg/ dL	LÍPASE U/ I	AMILASE U/ I	TGO/ AST U/ I	TGP/ ALT U/ I	F. ALCALINA U/ I	CREATININA mg/ dL	URÉIA mg/ dL
DIA 1	___/___/0___								
DIA 10	___/___/0___								
DIA 20	___/___/0___								
MÊS 1	___/___/0___								
MÊS 2	___/___/0___								
MÊS 3	___/___/0___								

XVII. EFEITOS COLATERAIS ELETROCARDIOGRAFICOS

CÓDIGO LTCP:	
CÓDIGO DE INCLUSÃO:	

102. COM-TROLE	DATA	RITMO SINUSAL?	FREQÜÊN-CIA CARDÍACA	EIXO ELÉTRICO (SAQRS)	DURAÇÃO DE ONDA P (SEG)	INTERVALO PR (SEG)	AMPLITUDE ONDA P (mv)	DURAÇÃO QRS (SEG)	INTERVALO QT	INTERVALO RR	ALTERAÇÕES DO ST?	AMPLITUDE ONDA T (mv)	ALTERAÇÕES DA ONDA T?	PRESENÇA DE ARRITMIAS
DIA 1	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
DIA 10	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
DIA 20	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
MÊS 1	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
MÊS 2	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2
MÊS 3	___/___/0__	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2									SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2		SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2

ESPECIFICAR O TIPO DE ARRITMIA E NUMERO DE CONTROLE _____

XVIII. TRATAMENTO EM CASO DE FALHAS

103. DATA DE INÍCIO DO RE TRATAMENTO:	____ / ____ / 200 ____	
104. ESPECIFICAR RE TRATAMENTO E A DOSE UTILIZADA		
105. DATA DO FIM DE RE TRATAMENTO:	____ / ____ / 200 ____	
106. CUROU A LESÃO DEPOIS DO RE-TRATAMENTO (12 SEMANAS)?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	
107. DATA DE INÍCIO DO TRATAMENTO DE 2DA ESCOLHA:	____ / ____ / 200 ____	
108. ESPECIFICAR TRATAMENTO UTILIZADO		
109. DATA DO FIM DE TRATAMENTO:	____ / ____ / 200 ____	
110. CUROU A LESÃO DEPOIS DO TRATAMENTO (12 SEMANAS)?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	

XIX. RECIDIVAS

111. RECIDIVA DE LESÕES TRATADAS?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	
112. DATA DA RECIDIVA:	____ / ____ / 200 ____	
113. ESPECIFICAR O NUMERO DA LESÃO ANTERIOR		
114. ESPECIFICAR TRATAMENTO E A DOSE UTILIZADA		
115. CUROU A LESÃO DEPOIS DO TRATAMENTO?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	

XX. APARECIMENTO DE LESÕES MUCOSAS DURANTE OU APÓS O TERMINO DE TRATAMENTO

116. APARECIMENTO DE LESÕES MUCOSAS?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	
117. DATA DE APARIÇÃO DA LESÃO:	____ / ____ / 200 ____	
118. DESCREVER O TIPO E LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
119. GRAU DA LESÃO MUCOSA	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V	
120. ESPECIFICAR TRATAMENTO UTILIZADO		
121. CUROU A LESÃO MUCOSA DEPOIS DO TRATAMENTO?	SIM <input type="checkbox"/> 1 NÃO <input type="checkbox"/> 2	

XIX. DIAGNOSTICO LABORATORIAL

122. ISOLAMENTO DE <i>L. (V.) b.</i> EM CULTURA DE PELE.	POSITIVO	<input type="checkbox"/> 1
	NEGATIVO	<input type="checkbox"/> 2
123. ISOLAMENTO DE <i>L. (V.) b.</i> EM CULTURA DE GÂNGLIO.	POSITIVO	<input type="checkbox"/> 1
	NEGATIVO	<input type="checkbox"/> 2
	NÃO REALIZADO	<input type="checkbox"/> 8

124. PCR	POSITIVO	<input type="checkbox"/> 1
	NEGATIVO	<input type="checkbox"/> 2
125. ISOLAMENTO DE OUTRO TIPO DE <i>LEISHMANIA</i>	SIM	<input type="checkbox"/> 1
	NÃO	<input type="checkbox"/> 2
126. ESPECIFICAR QUAL?	_____	<input type="checkbox"/> 8
	NÃO CORRESPONDE	<input type="checkbox"/> 8

127. NOME DA PESSOA QUE PREENCHEU A FICHA:	
128. NOME DO SUPERVISOR QUE REVISOU A FICHA:	DATA: ____/____/200__
129. NOME DO RESPONSÁVEL PELA PRIMEIRA ENTRADA DE DADOS:	DATA: ____/____/200__
130. NOME DO RESPONSÁVEL PELA SEGUNDA ENTRADA DE DADOS:	DATA: ____/____/200__

EVOLUÇÃO CLÍNICA

LTCP: _____ Nº INCLUSÃO: _____

No CONTROLE / DATA	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA	PULSO	FREQÜÊNCIA RESPIRATÓ- RIA	T° AXILAR	PESO	OUTROS ACHADOS CLÍNICOS	TRATAMENTO RECEBIDO
DIA 10 __ / __ / 0__								
DIA 20 __ / __ / 0__								
MÊS 1 __ / __ / 0__								
MÊS 2 __ / __ / 0__								
MÊS 3 __ / __ / 0__								
MÊS 6 __ / __ / 0__								
MÊS 12 __ / __ / 0__								
MÊS 18 __ / __ / 0__								
MÊS 24 __ / __ / 0__								
Outra data __ / __ / 0__								

APÊNDICE E – Receitas desenhadas para controle do tratamento

Centro de Saúde de Corte de Pedra
União dos Moradores de Corte de Pedra
Núcleo de Medicina Tropical/ Universidade de Brasília

FICHA DE CONTROLE DE TRATAMENTO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DOSE BAIXA DE ANTIMONIOAL PENTAVALENTE NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA POR *Leishmania (Viannia) braziliensis* EM ÁREA ENDEMICA DA BAHIA, BRASIL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, 2006 – 2007

Nome do paciente _____
Data ____/____/200__ Idade _____ Peso (Kg) _____ LTCP _____
Código de Inclusão: _____
Rx. Antimoniato de Meglumina (Glucantime®) _____ ampolas
Aplicar lentamente na veia _____ (_____) ml
uma vez ao dia por 20 dias.
Médico (a) responsável _____

Senhor (a) aplicador (a) de injeções: o (a) paciente portador (a) desta receita necessita que seja aplicada a quantidade certa do antimonio de meglumina (conhecido como Glucantime®) de forma devagar para evitar problemas. Solicitamos que a aplicação seja realizada lentamente na veia em pelo menos três minutos. Cada injeção deverá ser realizada com uma seringa e agulha nova que deverão ser descartadas após a aplicação. No verso, o (a) senhor (a) poderá anotar as datas e a quantidade do medicamento aplicado a cada dia de forma que possamos saber se o paciente tomou o remédio regularmente.

Em casos excepcionais, o paciente poderá receber alguma dose de Glucantime® no músculo (intramuscular). O (a) senhor (a) deverá nos informar o dia que foi feita a aplicação e o motivo pelo qual foi trocada a via de administração, escrever esta informação na área de observações da folha de aplicação.

Agradecemos à sua colaboração e estamos a sua disposição para qualquer esclarecimento, e na espera de poder continuar trabalhando em forma conjunta.

Atenciosamente,
CSCP

Centro de Saúde de Corte de Pedra
União dos Moradores de Corte de Pedra
Núcleo de Medicina Tropical/ Universidade de Brasília

FICHA DE CONTROLE DE TRATAMENTO

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DOSE BAIXA DE ANTIMONIOAL PENTAVALENTE NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA POR *Leishmania (Viannia) braziliensis* EM ÁREA ENDEMICA DA BAHIA, BRASIL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, 2006 – 2007

Nome do paciente _____
Data ____/____/200__ Idade _____ Peso (Kg) _____ LTCP _____
Código de Inclusão: _____
Rx. Antimoniato de Meglumina (Glucantime®) _____ ampolas
Aplicar lentamente na veia _____ (_____) ml
uma vez ao dia por 20 dias.
Médico (a) responsável _____

Senhor (a) aplicador (a) de injeções: o (a) paciente portador (a) desta receita necessita que seja aplicada a quantidade certa do antimonio de meglumina (conhecido como Glucantime®) de forma devagar para evitar problemas. Solicitamos que a aplicação seja realizada lentamente na veia em pelo menos três minutos. Cada injeção deverá ser realizada com uma seringa e agulha nova que deverão ser descartadas após a aplicação. No verso, o (a) senhor (a) poderá anotar as datas e a quantidade do medicamento aplicado a cada dia de forma que possamos saber se o paciente tomou o remédio regularmente.

Em casos excepcionais, o paciente poderá receber alguma dose de Glucantime® no músculo (intramuscular). O (a) senhor (a) deverá nos informar o dia que foi feita a aplicação e o motivo pelo qual foi trocada a via de administração, escrever esta informação na área de observações da folha de aplicação.

Agradecemos à sua colaboração e estamos a sua disposição para qualquer esclarecimento, e na espera de poder continuar trabalhando em forma conjunta.

Atenciosamente,
CSCP

Centro de Saúde Juscelino Kubitschek, Cape Coast – Corte de Pedra – Município Presidente Tancredo Neves – Bahia.
Tel: (71) 3553-5151. Faxes: (71) 3553-5084

Centro de Saúde Juscelino Kubitschek, Cape Coast – Corte de Pedra – Município Presidente Tancredo Neves – Bahia.
Tel: (71) 3553-5151. Faxes: (71) 3553-5084

Centro de Saúde de Corte de Pedra
 União dos Moradores de Corte de Pedra
 Núcleo de Medicina Tropical/ Universidade de Brasília

Data	Numero da injeção	Quantidade em ml	Aplicador (a)
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10		
	11		
	12		
	13		
	14		
	15		
	16		
	17		
	18		
	19		
	20		

Retorno dia 10 de tratamento: Data ____/____/200__ Dia ____

Retorno dia 20 de tratamento: Data ____/____/200__ Dia ____

Observações:

Centro de Saúde Juscelino Kubitschek - Corte de Pedra - Município Presidente Tancredo Neves - Bahia
 Tel: (71) 3633 - 5151. Faxes: (71) 3633 - 5384

Centro de Saúde de Corte de Pedra
 União dos Moradores de Corte de Pedra
 Núcleo de Medicina Tropical/ Universidade de Brasília

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA DOSE BAIXA DE ANTIMONIAL. PENTAVALENTE NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA POR *Leishmania (Viannia) braziliensis* EM ÁREA ENDEMICA DA BAHIA, BRASIL. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO. 2006 - 2007

FICHA DE CONTROLE DE TRATAMENTO

Nome do paciente _____
 Data ____/____/200__ Idade _____ Peso (Kg) _____ LTCP _____

Código de Inclusão: _____

Rx. Antimonial de Meglumina (Glucantime®) _____ ampolas

Aplicar lentamente na veia _____ (_____) ml
 uma vez ao dia por 20 dias.

Médico (a) responsável _____

Senhor (a) aplicador (a) de injeções: o (a) paciente portador (a) desta receita necessita que seja aplicada a quantidade certa do antimonial de meglumina (conhecido como Glucantime®) de forma devagar para evitar problemas. Solicitamos que a aplicação seja realizada lentamente na veia em pelo menos três minutos. Cada injeção deverá ser realizada com uma seringa e agulha nova que deverão ser descartadas após a aplicação. No verso, o (a) senhor (a) poderá anotar as datas e a quantidade do medicamento aplicado a cada dia de forma que possamos saber se o paciente tomou o remédio regularmente.

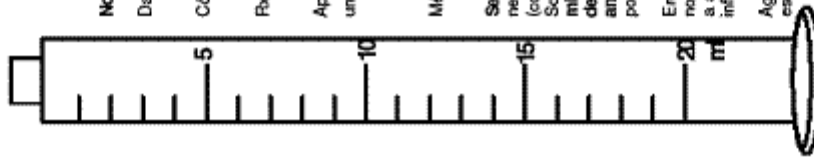
Em casos excepcionais, o paciente poderá receber alguma dose de Glucantime® no músculo (intramuscular). O (a) senhor (a) deverá nos informar o dia que foi feita a aplicação e o motivo pelo qual foi trocada a via de administração, escrever esta informação na área de observações da folha de aplicação.

Agradecemos à sua colaboração e estamos a sua disposição para qualquer esclarecimento, e na espera de poder continuar trabalhando em forma conjunta.

Atenciosamente,

CSCP

Centro de Saúde Juscelino Kubitschek - Corte de Pedra - Município Presidente Tancredo Neves - Bahia
 Tel: (71) 3633 - 5151. Faxes: (71) 3633 - 5384



APÊNDICE F – Tabelas de tratamento


TABELA DE TRATAMENTO			
 <p style="font-size: small; text-align: center;">Eficácia e segurança da dose baixa de artemisinina para o tratamento da malária submicroscópica por <i>Plasmodium falciparum</i> em áreas endêmicas da Bahia, Brasil. Ensaio clínico randomizado, 2016 - 2017</p>			
<p>Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394</p> <p>Dose mínima: 4,7 mg/kg/d Dose máxima: 5,2 mg/kg/d</p>			
Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	
20	1,2	4,7	
21	1,4	5,2	
22	1,4	5,0	
23	1,4	4,8	
24	1,6	5,2	
25	1,6	5,0	
26	1,6	4,8	
27	1,8	5,2	
28	1,8	5,0	
29	1,8	4,9	
30	2,0	5,2	
31	2,0	5,0	
32	2,0	4,9	
33	2,2	5,2	
34	2,2	5,1	
35	2,2	4,9	
36	2,4	5,2	
37	2,4	5,1	
38	2,4	4,9	
39	2,4	4,8	


TABELA DE TRATAMENTO			
 <p style="font-size: small; text-align: center;">Eficácia e segurança da dose baixa de artemisinina para o tratamento da malária submicroscópica por <i>Plasmodium falciparum</i> em áreas endêmicas da Bahia, Brasil. Ensaio clínico randomizado, 2016 - 2017</p>			
<p>Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394</p> <p>Dose mínima: 4,7 mg/kg/d Dose máxima: 5,2 mg/kg/d</p>			
Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	
40	2,6	5,1	
41	2,6	5,0	
42	2,6	4,8	
43	2,8	5,1	
44	2,8	5,0	
45	2,8	4,9	
46	3,0	5,1	
47	3,0	5,0	
48	3,0	4,9	
49	3,2	5,1	
50	3,2	5,0	
51	3,2	4,9	
52	3,4	5,1	
53	3,4	5,0	
54	3,4	4,9	
55	3,6	5,1	
56	3,6	5,0	
57	3,6	4,9	
58	3,8	5,1	
59	3,8	5,0	



TABELA DE TRATAMENTO			
 <p style="font-size: small; text-align: center;">Eficácia e segurança da dose baixa de artemisinina para o tratamento da malária submicroscópica por <i>Plasmodium falciparum</i> em áreas endêmicas da Bahia, Brasil. Ensaio clínico randomizado, 2016 - 2017</p>			
<p>Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394</p> <p>Dose mínima: 4,7 mg/kg/d Dose máxima: 5,2 mg/kg/d</p>			
Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	
60	3,8	4,9	
61	4,0	5,1	
62	4,0	5,0	
63	4,0	5,0	
64	4,2	5,1	
65	4,2	5,0	
66	4,2	5,0	
67	4,4	5,1	
68	4,4	5,1	
69	4,4	5,0	
70	4,6	5,1	
71	4,6	5,1	
72	4,6	5,0	
73	4,8	5,1	
74	4,8	5,1	
75	4,8	5,0	
76	5,0	5,1	
77	5,0	5,1	
78	5,0	5,0	
79	5,2	5,1	

TABELA DE TRATAMENTO			
 <p style="font-size: small; text-align: center;">Eficácia e segurança da dose baixa de artemisinina para o tratamento da malária submicroscópica por <i>Plasmodium falciparum</i> em áreas endêmicas da Bahia, Brasil. Ensaio clínico randomizado, 2016 - 2017</p>			
<p>Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394</p> <p>Dose mínima: 4,7 mg/kg/d Dose máxima: 5,2 mg/kg/d</p>			
Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	
80	5,2	5,1	
81	5,2	5,0	
82	5,2	5,0	
83	5,4	5,1	
84	5,4	5,0	
85	5,4	5,0	
86	5,6	5,1	
87	5,6	5,0	
88	5,6	5,0	
89	5,8	5,1	
90	5,8	5,0	
91	5,8	5,0	
92	6,0	5,1	
93	6,0	5,0	
94	6,0	5,0	
95	6,2	5,1	
96	6,2	5,0	
97	6,2	5,0	
98	6,4	5,1	
99	6,4	5,1	



Efêdo e segurapça de dose-bola de antbionel penicilínico no tratamto de leptorreose crônica por *Leptospira (Gornal) icterohaemolysans* em área endêmica da Bahia, Brasil. *Trabalho científico* (arquivado). 2006 - 2007

TABELA DE TRATAMENTO

Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394

Dose mínima: 14,5 mg/kg/d Dose máxima: 15,6 mg/kg/d

Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d
20	3.8	14.8	40	7.8	15.2
21	4.0	14.9	41	7.8	14.9
22	4.2	14.9	42	8.0	14.9
23	4.4	14.9	43	8.2	14.9
24	4.6	15.0	44	8.4	14.9
25	4.8	15.0	45	8.6	14.9
26	5.0	15.0	46	8.8	14.9
27	5.0	14.5	47	9.0	15.0
28	5.4	15.1	48	9.2	15.0
29	5.6	15.1	49	9.4	15.0
30	5.8	15.1	50	9.6	15.0
31	6.0	15.1	51	9.8	15.0
32	6.2	15.1	52	10.0	15.0
33	6.4	15.2	53	10.0	14.7
34	6.6	15.2	54	10.0	14.5
35	6.8	15.2	55	11.0	15.6
36	7.0	15.2	56	11.0	15.3
37	7.2	15.2	57	11.0	15.1
38	7.4	15.2	58	11.0	14.8
39	7.6	15.2	59	11.0	14.6



Efêdo e segurapça de dose-bola de antbionel penicilínico no tratamto de leptorreose crônica por *Leptospira (Gornal) icterohaemolysans* em área endêmica da Bahia, Brasil. *Trabalho científico* (arquivado). 2006 - 2007

TABELA DE TRATAMENTO

Ampola x 5 ml (1 ml = 78,14 mg) - Lote 401394

Dose mínima: 14,5 mg/kg/d Dose máxima: 15,6 mg/kg/d

Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d	Peso	Quantidade ml	Dose mg/kg/d
60	12.0	15.6	80	15.0	14.7
61	12.0	15.4	81	16.0	15.4
62	12.0	15.1	82	16.0	15.2
63	12.0	14.9	83	16.0	15.1
64	12.0	14.7	84	16.0	14.9
65	13.0	15.6	85	16.0	14.7
66	13.0	15.4	86	17.0	15.4
67	13.0	15.2	87	17.0	15.3
68	13.0	14.9	88	17.0	15.1
69	13.0	14.7	89	17.0	14.9
70	14.0	15.6	90	17.0	14.8
71	14.0	15.4	91	17.0	14.6
72	14.0	15.2	92	18.0	15.3
73	14.0	15.0	93	18.0	15.1
74	14.0	14.8	94	18.0	15.0
75	14.0	14.6	95	18.0	14.8
76	15.0	15.4	96	19.0	15.5
77	15.0	15.2	97	19.0	15.3
78	15.0	15.0	98	19.0	15.1
79	15.0	14.8	99	19.0	15.0

APÊNDICE G – Documentação preparada para aplicadores voluntários I

**CENTRO DE SAÚDE DE CORTE DE PEDRA
UNIÃO DOS MORADORES DE CORTE DE PEDRA
SECRETARIA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE TANCREDO
NEVES**

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL/ UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**APOSTILA PARA APLICADORES VOLUNTÁRIOS DE
GLUCANTIME®**

MODULO 1

**ADMINISTRAÇÃO DE GLUCANTIME EM PACIENTES
PORTADORES DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**



CORTE DE PEDRA, SETEMBRO 2005

APÊNDICE H – Documentação preparada para aplicadores voluntários

II

**CENTRO DE REFERENCIA EM LEISHMANIOSE DR. JACKSON M.L.
COSTA**

UNIÃO DOS MORADORES DE CORTE DE PEDRA

**SECRETARIA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE
TANCREDO NEVES**

NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL/ UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

**APOSTILA PARA APLICADORES VOLUNTÁRIOS DE
GLUCANTIME®**

MÓDULO 2

**LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA
“PEREBA” – “FERIDA BRAVA”**



CORTE DE PEDRA, OUTUBRO 2007

APÊNDICE I – Classificação da gravidade dos efeitos secundários bioquímicos segundo tipo de análise bioquímica, de acordo com o CTCAE.

	Leve – Grau 1	Moderado-Grau 2	Severo - Grau 3	Risco de vida
Fosfatase alcalina	>VRS – 2.5 x VRS	>2.5 – 5.0 x VRS	>5.0 – 20.0 x VRS	>20.0 x VRS
TGP / ALT	>VRS – 2.5 x VRS	>2.5 – 5.0 x VRS	>5.0 – 20.0 x VRS	>20.0 x VRS
TGO / AST	>VRS – 2.5 x VRS	>2.5 – 5.0 x VRS	>5.0 – 20.0 x VRS	>20.0 x VRS
GGT	>VRS – 2.5 x VRS	>2.5 – 5.0 x VRS	>5.0 – 20.0 x VRS	>20.0 x VRS
Amilase	>VRS – 1.5 x VRS	>1.5 – 2.0 x VRS	>2.0 – 5.0 x VRS	>5.0 x VRS
Lipase	>VRS – 1.5 x VRS	>1.5 – 2.0 x VRS	>2.0 – 5.0 x VRS	>5.0 x VRS
Creatinina	>VRS – 1.5 x VRS	>1.5 – 3.0 x VRS	>3.0 – 6.0 x VRS	>6.0 x VRS
Uréia	>VRS – 1.5 x VRS	>1.5 – 3.0 x VRS	>3.0 – 6.0 x VRS	>6.0 x VRS

VRS= Valor de referência superior.

APÊNDICE J – Valores de referência do laboratório Sabin adaptado à classificação do CTCAE

Prova		Leve – Grau 1	Moderado-Grau 2	Severo - Grau 3	Risco de vida
Fosfatase alcalina U/L	≤ 12	> 390 - 975	> 975 - 1950	> 1950 - 7800	> 7800
	> 12	> 100 - 250	> 250 - 500	> 500 - 2000	> 2000
TGP / ALT U/L	M	> 40 - 100	> 100 - 200	> 200 - 800	> 800
	F	> 35 – 87,5	> 87,5 - 175	> 175 - 700	> 700
TGO / AST U/L	M	> 40 - 100	> 100 - 200	> 200 - 800	> 800
	F	> 35 – 87,5	> 87,5 - 175	> 175 - 700	> 700
GGT U/L	M	> 30 - 75	> 75 - 150	> 150 - 600	> 600
	F	> 24 - 60	> 60 - 120	> 120 - 480	> 480
Amilase U/L		> 125 – 187,5	> 187,5 - 250	> 250 - 625	> 625
Lipase U/L		> 60 - 90	> 90 - 120	> 120 - 300	> 300
Creatinina mg/dL	M	> 1,3 – 1,95	> 1,95 – 3,9	> 3,9 – 7,8	> 7,8
	F	> 1,1 – 1,65	> 1,65 – 3,3	> 3,3 – 6,6	> 6,6
Uréia mg/dL		> 43 – 64,5	> 64,5 - 129	> 129 - 258	> 258

VRS= Valor de referência superior

APÊNDICE K – Procedimentos operacionais padrão – POP

**CENTRO DE SAÚDE DE CORTE DE PEDRA
UNIÃO DOS MORADORES DE CORTE DE PEDRA
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL/ UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**

**Eficácia e segurança da dose baixa de antimonial pentavalente no
tratamento da leishmaniose cutânea por *Leishmania (Viannia)*
braziliensis em área endêmica da Bahia, Brasil: Ensaio clínico
randomizado**

**PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO
(POP)**

Janeiro - 2006

APÊNDICE L – Tabela para controle dos procedimentos que foram realizados em cada visita de seguimento

PROCEDIMENTOS NOS DIAS DE CONTROLE

Dia de controle	IDRM	Exame Clínico	Fotos das lesões	ECG	Glicemia	Lipasa, amilasa	AST, ALT, bilirrubina	Urela, creatinina	Cultura	Biopsia - PCR	Exame de fezes	Tratamento Albendazol	Tratamento outros parasitos	Tratamento Glucantime
Dia 1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dia 10		✓	✓	✓		✓	✓	✓						✓
Dia 20		✓	✓	✓		✓	✓	✓						✓
Mês 01		✓	✓	✓		✓	✓	✓					✓	
Mês 02		✓	✓						✓		✓			
Mês 03		✓	✓						✓	✓ ^d		✓ ^d		
Mês 06		✓	✓											
Mês 12		✓	✓											
Mês 24		✓	✓											
Outro dia ^c		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						

^a Será indicado o exame quando persistirem algumas alterações depois do controle do mês 02.

^b No caso de falha terapêutica ou recidiva se deveram realizar estes exames.

^c Todos estes exames serão feitos caso os pacientes apresentarem algum efeito adverso moderado a severo, a qualquer dia que o clinico pesquisador o considere necessário para decidir uma conduta com relação à continuidade do tratamento.

^d Tratamento condicional aos resultados da amostra de fezes

APÊNDICE M – Características clínicas de base dos pacientes excluídos para a análise por protocolo segundo esquema de tratamento. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Características	Grupo A (5 mg/kg/d)	Grupo B (15 mg/kg/d)	Valor <i>p</i>
	Excluídos (n=49)	Excluídos (n=51)	
Idade em anos, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	21 (15 – 31)	20 (15 – 29)	0,686
Sexo, n (%)			
Homens	35 (71,4)	40 (78,4)	0,419
IMC, media (DP)	20,9 (3,9) *	20,2 (3,0)	0,339
Presença de parasitos intestinais, n (%)	38 (77,6)	36 (72,0) [†]	0,525
Diâmetro maior da IDRМ em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	15 (13 – 18)	16 (14 – 20)	0,208
Pesquisa de <i>Leishmania sp.</i> , n (%)			
Cultura positiva de pele	39 (79,6)	33 (64,7)	0,097
Cultura positiva de gânglio ‡	04 (44,4)	05 (62,5)	0,637
Cultura positiva de pele e gânglio	39 (79,6)	34 (66,7)	0,146
kDNA – PCR positivo	40 (81,6)	44 (86,3)	0,527
Cultura ou kDNA – PCR positivo	45 (91,8)	47 (92,2)	1,000
Tempo de doença em pele em dias, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	44 (30 – 60)	30 (21 – 60)	0,350
Presença de adenomegalia, n (%)	41 (83,7)	40 (78,4)	0,504
Tempo de aparecimento da adenomegalia em dias, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅) §	42 (30 – 67)	33,5 (26,8 – 90)	0,543
Outros sintomas, n (%)			
Presença de secreção	35 (71,4)	34 (66,7)	0,607
Prurido	33 (67,3)	33 (64,7)	0,780
Dor local	33 (67,3)	31 (60,8)	0,494

Continua

Continuação

Características	Grupo A (5 mg/kg/d)	Grupo B (15 mg/kg/d)	Valor <i>p</i>
	Excluídos (n=49)	Excluídos (n=51)	
Número de lesões por paciente, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	01 (1 – 2)	01 (1 – 2)	0,312
Localização das lesões por paciente, n (%)			
Membros inferiores	38 (77,6)	37 (72,5)	0,564
Membros superiores	07 (14,3)	13 (25,5)	0,161
Tórax / abdome	03 (6,1)	06 (11,8)	0,488
Cabeça e pescoço	07 (14,3)	02 (3,9)	0,089
Glúteos / genitais	02 (4,1)	-	0,238
Diâmetro sagital das lesões em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	10 (5,3 – 17,8)	11 (4 – 19)	0,742
Diâmetro transversal das lesões em mm, mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	11 (6 – 19,8)	14 (5 – 22)	0,578
Número total de lesões, n (%)	88	79	
Área ulcerada por lesão em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅), n = 167 lesões	83,3 (23,6 – 275,1)	141,4 (18,9 – 301,6)	0,672
Área total ulcerada por paciente em mm ² , mediana (Q ₂₅ – Q ₇₅)	250,5 (101,3 – 475,6)	230,9 (95 – 510,5)	0,831
Presença de lesões satélites, n (%)	12 (24,5)	15 (29,4)	0,579

* n = 48.

† n = 50.

‡ Grupo A (n = 9), Grupo B (n = 8)

§ Grupo A (n = 39), Grupo B (n = 38)

APÊNDICE N – Características dos pacientes que apresentaram falha precoce* segundo dose recebida. Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia, Brasil. 2006 - 2007.

Dose recebida	No inclusão	Idade	Sexo	Localização das lesões	No de lesões	Área total da lesão no D0 (mm ²)	Dias até a falha	Característica da falha
5mg	10	17	F	MI	1	103,7	53	↑ > 100% da área da lesão
5mg	24	12	F	MS	1	62,8	50	↑ > 100% da área da lesão, aparecimento de nova lesão
5mg	28	20	M	Cabeça/ pescoço, MS,	3	703,7	49	↑ > 100% da área da lesão, aparecimento de novas lesões
5mg	36	22	M	Cabeça/ pescoço, MI	2	724,1	51	↑ > 100% da área da lesão
5mg	42	41	M	Tórax /abdome, MI	3	480,7	51	↑ > 100% da área da lesão,
5mg	48	19	M	Cabeça/ pescoço, Tórax /abdome	2	427,3	50	↑ > 100% da área da lesão após melhora
5mg	58	46	M	MS, MI	3	312,6	54	↑ > 100% da área da lesão
5mg	70	10	F	Tórax /abdome	1	69,12	50	↑ > 100% da área da lesão, aparecimento de lesões satélites
5mg	83	15	M	Tórax /abdome	1	33,0	52	↑ > 100% da área da lesão após melhora
5mg	84	19	F	MS	1	188,5	52	↑ > 100% da área da lesão
5mg	91	21	F	MI	3	933,8	54	↑ > 100% da área da lesão
5mg	99	26	F	MI	2	294,5	52	↑ > 100% da área da lesão
5mg	115	10	F	MI	2	516,0	55	↑ > 100% da área da lesão
5mg	125	33	M	MI	1	113,1	57	↑ > 100% da área da lesão
5mg	135	15	F	Cabeça/ pescoço, Tórax /abdome, MS	6	96,6	50	↑ > 100% da área das lesões após melhora
5mg	143	20	M	MI	1	173,6	50	↑ > 100% da área da lesão
5mg	149	12	F	MI	2	857,7	52	↑ > 100% da área da lesão
5mg	154	12	M	Cabeça/pescoço, Tórax/abdome, MI	5	446,9	50	↑ > 100% da área da lesão
5mg	156	41	F	MI	1	56,6	50	↑ > 100% da área da lesão
5mg	169	20	M	MS	1	122,5	51	↑ da área da lesão após melhora
5mg	180	37	M	MI	1	23,6	50	↑ > 100% da área da lesão
5mg	197	22	F	MS, MI	3	168,1	51	↑ > 100% da área da lesão após melhora
5mg	210	13	F	MI	1	1013,2	55	↑ > 100% da área da lesão após melhora
5mg	224	34	F	Cabeça/ pescoço	1	55,0	53	↑ > 100% da área da lesão, aparecimento de nova lesão
5mg	233	19	M	MI	1	333,8	55	↑ > 100% da área da lesão
5mg	248	13	M	Cabeça/ pescoço	3	464,2	57	↑ > 100% da área da lesão
15 mg	60	11	F	MI	1	86,4	50	↑ > 100% da área da lesão após melhora
15 mg	68	11	F	Tórax /abdome, MS, MI	5	166,5	50	↑ > 100% da área da lesão (1), piora após melhora (1)
15 mg	93	29	M	MI	1	31,4	54	↑ > 100% da área da lesão
15 mg	155	11	M	Cabeça/ pescoço, MS, MI	6	370,7	50	↑ > 100% da área da lesão
15 mg	198	18	M	MI	2	1135,7	54	↑ > 100% da área da lesão, aparecimento de novas lesões
15 mg	226	21	M	MS, MI	5	108,4	52	↑ > 100% da área da lesão após melhora
15 mg	280	35	F	MI	1	208,9	52	↑ > 100% da área da lesão

* 20 a 40 dias após o término do tratamento

ANEXOS

ANEXO A – Ficha clínica do Centro de Referência em Leishmaniose

Centro de Referência em Leishmaniose Dr. Jackson M. L. Costa - Corte de Pedra, PTN, BA

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR (CID 10: 55.1)

A. Parte Clínica

1. Data de preenchimento: _____ LTCP _____

2. Identificação _____ RG/CN _____

Nome: _____ Apellido: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Ocupação: _____ Educação: _____

Gravidez? Sim Não Duração da gravidez: _____ Método para prevenção da gravidez: _____

Local de nascimento: _____ Data de nasc: _____

Residência atual: _____

Tempo de Moradia: _____ Referência _____

Local de Contágio:

<i>Excluir o Paciente</i>	Doenças antecedentes?
N° de familiares em casa: _____	Diabetes Sim Não
N° com leishmaniose tegumentar <i>no passado e no presente</i> : _____	Hipertensão Sim Não
N° com leishmaniose tegumentar <i>durante o ano passado</i> : _____	Doença cardíaca Sim Não
Sintomas sistêmicos? _____	Doença renal Sim Não

Alguns hipersensibilidade a medicamento? Sim Não Qual medicamento? _____

Linfadenopatia: Sim Não Duração: _____ Localização: _____

3. Exame Físico

PA _____ / _____ P _____ R _____

T _____ °C Peso _____ (kg) / Altura _____ em _____

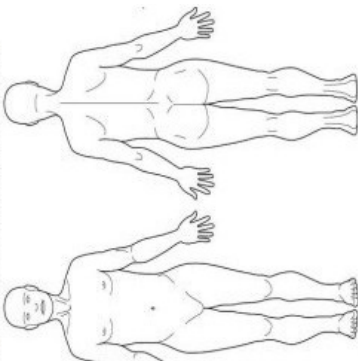
Lesão da pele: Sim Não **Disseminada:** Sim Não

N° lesões ulceradas: _____ Duração: _____

N° lesões não ulceradas*: _____ Duração: _____

N° cicatrizes antigas: _____ Duração: _____

*tipo de lesão: papulosa (), nodular (), verrucosa ()

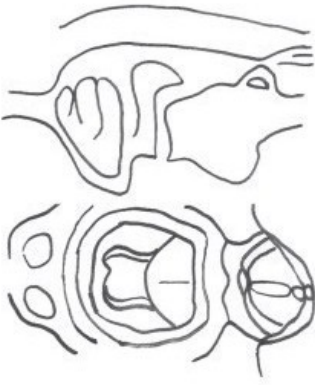


Data	Tratamento	Avaliação	Observação
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosa novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosa novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosa novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosa novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	

DESECHO FINAL (Data ____/____/____) Cura Falha Abandono

N total de séries para cura _____ Transferência para outro serviço Qual serviço? _____

Centro de Referência em Leishmaniose - Corte de Pedra LTCP



3. Exame Físico ORL (DATA ___/___/___)
 Lesões mucosas ativas: Sim Não Duração: _____
Envolvimento:
 Nasal () Bucal () Faríngea () Laringea ()
 Outros: _____
 Gravidade: Superficial Sim Não Profunda Sim Não
 Estágio da lesão mucosa: I () II () III () IV () V ()

Descrição do exame ORL: _____

B. Exames

1. Leishmaniose

1.	IDRM		CULTURA	
	Data	Leitura	Data	Resultado
1.				
2.				

Histopatologia: Sim Não Pos Neg PCR (fonte _____) Sim Não Pos Neg

2. Outros exames

PPD (Data ___/___/___; Leitura _____) ECG Normal? Sim Não _____

Glicemia _____ β-HCG Pos Neg HIV Pos Neg outros: _____

Parasitológico de fezes	Data	Espécies	Data	Tratamento
1ª amostra				
2ª amostra				
3ª amostra				

Centro de Referência em Leishmaniose - Corte de Pedra LTCP

C. Tratamento para leishmaniose

1. Terapêutica anterior com antimonial Sim Não Quando (ano) _____ N° dias _____ Dosagem _____
 Tratamento com outro medicamento? Sim Não Qual? _____
 2. Terapêutica atual
 Aplicador (a) do tratamento _____
 Agente de Saúde da área _____

Data	Tratamento	Avaliação	Observação
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	Entrou num estudo? Sim Não Qual? _____ _____ _____	
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosas novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	Uso regular do tratamento: Sim Não Data do fim do tratamento: _____ Presença de ciclos secundários: Não Sim Descrever: _____
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosas novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	
	Peso do paciente (kg) _____ Droga: _____ Dosagem diária (ml): _____ N° de dias: _____	<input type="checkbox"/> Cicatrização total <input type="checkbox"/> Cicatrização parcial <input type="checkbox"/> Úlcera ativa Tamanho _____ <input type="checkbox"/> Lesões cutâneas novas _____ <input type="checkbox"/> Lesões mucosas novas _____ <input type="checkbox"/> Linfonodo presente Sim Não Tamanho _____	

ANEXO B – Procedimentos para randomização

GraphPad Software ANALYZE, GRAPH AND ORGANIZE YOUR DATA **Announcing Prism 5 for Mac & Windows!** [Buy Now](#) [Free Demo](#)

GraphPad Products:

GraphPad Prism is a powerful combination of biostatistics: curve fitting (nonlinear regression) and scientific graphing in one comprehensive program. Easily organize, analyze and graph repeated experiments; pick appropriate statistical tests and interpret the results. *Windows or Macintosh.*

GraphPad InStat is a less cumbersome alternative to typical heavy-duty statistical programs. With InStat, even a statistical novice can analyze data in just a few minutes. Try InStat for statistics without all the fuss. *Windows or Macintosh.*

GraphPad StatMate calculates sample size, power and more. A perfect companion to InStat or Prism. *Windows or Macintosh.*

Master the principles of statistics and the scientific interpretation of statistical tests by reading [Intuitive Biostatistics](#), a text written by

Customer Support:

How to order: Pricing, multi-copy discounts, online purchasing for instant delivery – everything you need to know to purchase!

Support: Customer service and online technical support – quick answers database, learning examples, downloads and more.

Free Resources:

GraphPad QuickCalcs: Dozens of free online calculators for radioactivity calculations, detecting outliers, t tests, ANOVA post tests, and much more.

Resource Library: Articles and recommendations on data analysis, biostatistics and nonlinear regression.

What's New? Harvey Motulsky's blog with news about GraphPad programs, discussions about data analysis & curve fitting, and more.

GraphPad Software ANALYZE, GRAPH AND ORGANIZE YOUR DATA [PRISM](#) [InStat](#) [StatMate](#) **Try our free demos**

QuickCalcs Online Calculators for Scientists

1. Select category 2. Choose calculator 3. Enter data 4. View results

Choose the kind of calculator you want to use

- Categorical data**
Fisher's, Chi square, McNemar's, Sign test, CI of proportion, NNT (number needed to treat).
- Continuous data**
Descriptive statistics, detect outlier, t test, CI of mean/difference/ratio/SD, post tests.
- Statistical distributions and interpreting P values**
Calculate P from t, z, r, F or chi-square, or vice-versa. View Binomial, Poisson or Gaussian distribution. Correct a P value for multiple comparisons and Bayes.
- Random numbers**
Assign subjects to groups, simulate data.
- Chemical and radiochemical data**
Create and convert molar solutions, convert moles & grams, radioactivity calculations.

[Continue](#)

GraphPad Software ANALYZE, GRAPH AND ORGANIZE YOUR DATA [PRISM](#) [InStat](#) [StatMate](#) **Try our free demos**

QuickCalcs Online Calculators for Scientists

1. Select category 2. Choose calculator 3. Enter data 4. View results

Random number calculators

- Randomly assign subjects to groups.
- Simulate data by generating random numbers.
- Randomly select a subset of subjects.

[Continue](#)

All contents copyright © 2002 – 2005 by GraphPad Software, Inc. All rights reserved.

GraphPad Software
ANALYZE, GRAPH AND ORGANIZE YOUR DATA

QuickCalcs Online Calculators for Scientists

1. [Select category](#) 2. [Choose calculator](#) 3. **Enter data** 4. [View results](#)

Randomly assign subjects to treatment groups

Randomly choose a group for each subject

Assign subjects to each of groups. Repeat times.

Randomly shuffle subjects within groups

Shuffle the order of subjects within each of groups.

All contents copyright © 2002 – 2005 by GraphPad Software, Inc. All rights reserved.

QuickCalcs Online Calculators for Scientists

1. [Select category](#) 2. [Choose calculator](#) 3. [Enter data](#) 4. **View results**

Assign subjects to groups

Each column shows the assignments for a block. For example, the third column for the second row (not counting headings) shows the group assignment of the second subject of the third block.

Subject #	Block 1	Block 2	Block 3	Block 4	Block 5
1	A	A	B	A	A
2	B	A	B	B	B
3	A	B	B	B	B
4	B	B	A	B	B
5	B	A	A	B	A
6	A	A	B	B	B
7	B	B	A	B	A
8	A	A	B	B	A
9	B	B	A	A	A
10	A	B	B	B	B
11	B	A	A	A	B
12	A	B	A	B	B
13	A	B	B	A	A
14	B	B	A	A	A
15	B	B	A	A	A
16	B	A	B	A	A
17	B	A	B	A	A
18	A	A	B	A	B
19	A	A	A	B	B
20	A	B	A	A	B

ANEXO C – Cópia da receita para avaliação mascarada

16.928 - 120

Centro de Saúde de Corte de Pedra
União dos Moradores de Corte de Pedra
Núcleo de Medicina T **de Brasília**

Data	Número da injeção	Aplicador (a)
05-05-06	1	Lola
06-05-06	2	Michelle
07-05-06	3	Ballina
08-05-06	4	Ung. P. Santa
09-05-06	5	El. ASSIS
10-05-06	6	El. ASSIS
11-05-06	7	El. ASSIS
12-05-06	8	El. ASSIS
13-05-06	9	El. ASSIS
14-05-06	10	El. ASSIS
15-05-06	11	Neusa
16-05-06	12	Jonis - P.S.W.G.
17-05-06	13	El. ASSIS
18-05-06	14	El. ASSIS
19-05-06	15	El. ASSIS
20-05-06	16	El. ASSIS
21-05-06	17	El. ASSIS
22-05-06	18	El. ASSIS
23-05-06	19	El. ASSIS
24-05-06	20	Lola

Retorno dia 10 de tratamento: D: _____ Dia _____

Retorno dia 20 de tratamento: Data ___ / ___ / 200__ Dia _____

Observações: todo IV

Centro de Saúde Jackson Mauricio Lopes Costa – Corte de Pedra – Município Presidente Tancredo Neves – Bahia.
Tel: (73) 3553 – 5151. Telefax: (73) 3553 – 5084

ANEXO D – Informe do Laboratório LAQIA do controle de qualidade do medicamento utilizado

17/07/2004 17:01 061-3146550

COVEV

PAGE 01



LAQIA - LABORATÓRIO DE ANÁLISES QUÍMICAS INDUSTRIAIS E AMBIENTAIS

Reg. CRQ 5º. 4.164

Setor de Química Industrial e Ambiental

Depto. de Química/CCNE – Universidade Federal de Santa Maria

LAUDO ANALÍTICO: 159/04

Santa Maria, 22 de julho de 2004.

INTERESSADO: AVENTIS PHARMA LTDA.

Av. Marginal do Rio Pinheiros, 5.200

Edif. Atlanta - Morumbi

05.693-000 - São Paulo, SP

Tel. (11)3759.6462; 3759.8846 (a/c Dr. Juvaldo Rigo) - Fax: (11)3759.6498

DATA DE RECEBIMENTO: 09/07/2004 (Lote 401394 de 05/2004 - Val. 04/2009)

MATERIAL DE ANÁLISE: Amostras de Glucosar[®] injetável (50 ampolas de 5 mL contendo 1 g de princípio ativo). A(s) amostra(s) fo(i)(ra)m coletada(s) e entregue(s) pelo interessado.

Resultados	Lote 401394
Alumínio (mg/L):	0,17 ± 0,04
Arsênio (mg/L):	< 0,2
Cádmio (mg/L):	< 0,1
Chumbo (mg/L):	< 0,2
Cromo (mg/L):	0,17 ± 0,04
Cobre (mg/L):	0,20 ± 0,03
Manganês (mg/L):	0,18 ± 0,03
Níquel (mg/L):	< 0,1
Zinco (mg/L):	< 0,1
Antimônio trivalente (mg/mL):	2,75 ± 0,30
Antimônio pentavalente (mg/mL):	75,39 ± 0,79
Antimônio total (mg/mL):	78,14 ± 0,73

- valores representam a média e o desvio-padrão de três replicatas para cada amostra (total de dez amostras)
- determinações feitas por espectrometria de absorção atômica e por ICP-OES

Prof. Dr. Érico M. M. Flores

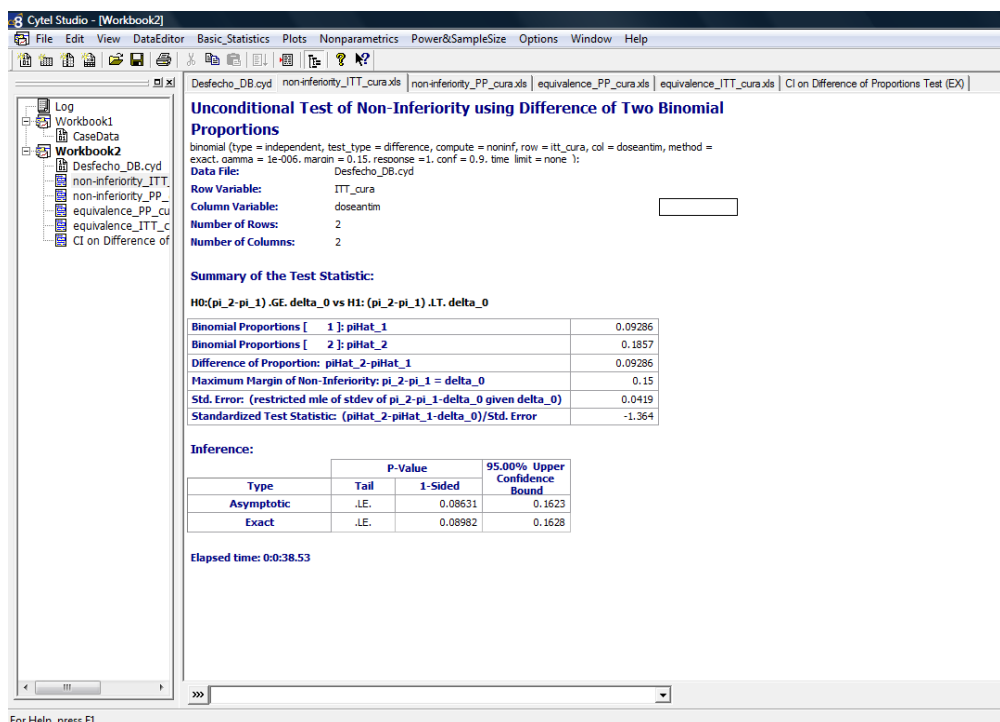
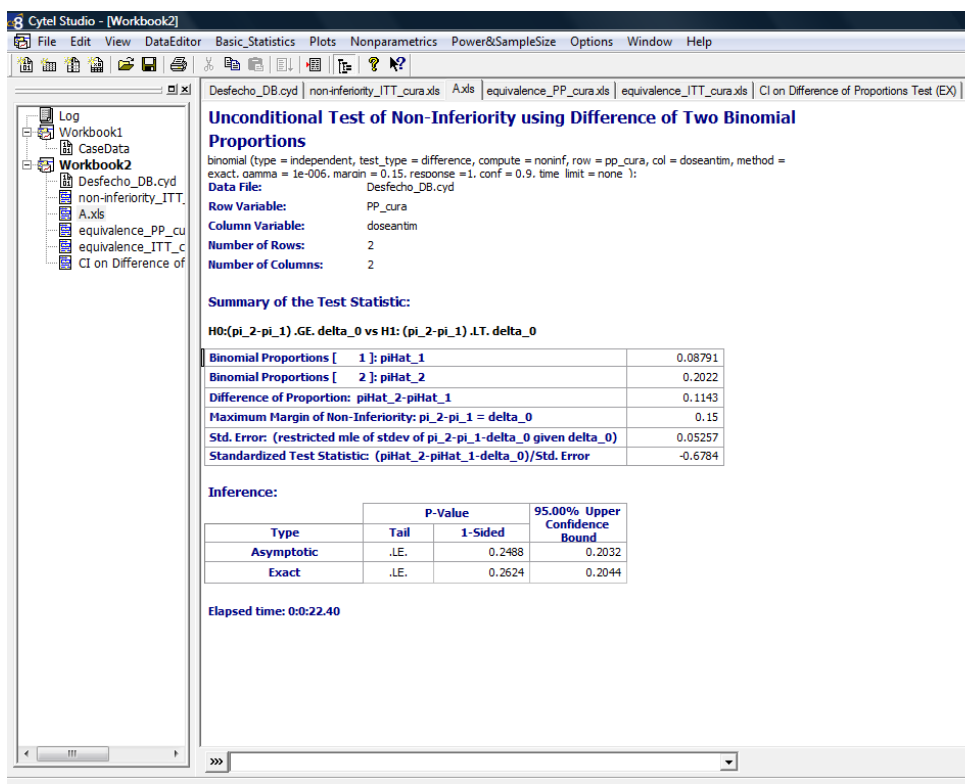
Químico Industrial - CRQ 5ª. Região nr. 052004/9

LAQIA - LABORATÓRIO DE ANÁLISES QUÍMICAS INDUSTRIAIS E AMBIENTAIS - Reg. CRQ 5º. 4.164
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA - Depto. de Química/CCNE - Setor de Química Industrial e Ambiental
Campus - Camobi - 87 105-900 Santa Maria, RS ☎ (0xx55) 220.8122 - 220.8064 (R) / Fax)

ANEXO E – Valores de referência normais e métodos utilizados nas provas bioquímicas pelo laboratório SABIN. Brasília 2008.

Prova bioquímica	Método	Masculino	Feminino	Criança ≤ 12 anos
Transaminase oxalacética TGO (AST)	Cinético Optimizado U.V.	15 a 40 U/L	13 a 35 U/L	
Transaminase piruvica TGP (ALT)	Cinético Optimizado U.V.	10 a 40 U/L	07 a 35 U/L	
Gama Glutamil Transferase	Cinético Colorimétrico	2 a 30 U/L	1 a 24 U/L	
Creatinina	Colorimétrico (Jaffe)	0.60 - 1.30 mg/dL	0.50 - 1.10 mg/dL	
Fosfatase alcalina	Cinético Optimizado UV.	27 a 100 U/L		75 a 390 U/L
Uréia	Colorimétrico Enzimático	13 a 43 mg/dL		
Amilase	Cinético PNP	20 a 125 U/l		
Lipase	Enzimático colorimétrico	Inferior a 60 U/L		

ANEXO F – Resultados do teste de não-inferioridade utilizando o programa StatXact da análise por-protocolo e intenção-de-tratar.



ANEXO G – Carta de aprovação pelo CEP

Processo n.º
 Fls. n.º
 Rubrica



Universidade de Brasília – Faculdade de Medicina
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP-FM/UnB
 Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-900 – Brasília, DF
 Telefone: (61) 307-2520

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: **CEP-FM 007/2004**

Título: **“Ensaio clínico controlado: eficácia de dose baixa de antimonial pentavalente no tratamento da Leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (vianna) braziliensis*, em área endêmica da Bahia, Brasil”**

Pesquisador responsável: **Elza Ferreira Noronha**

Documentos analisados: **Folha de rosto, carta de encaminhamento, projeto de pesquisa, bibliografia pertinente, termo de consentimento.**

Data de entrada: **28/01/2004**

Proposição do(a) Relator(a):

(X) Aprovação

() Aprovação com pendências

() Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: **03/03/2004**

Data da aprovação do projeto pelo CEP-FM/UnB: **03/03/2004**

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua **Reunião 02/2004**, realizada em 03/03/2004, decidiu **APROVAR**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

Observação:

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
2. O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília-DF, 04 de março de 2004.


Dr.ª Nanci Costa da Silva
 Coordenadora do CEP-FM/UnB
 Em Exercício

ANEXO H – Registro do ensaio

Clinical Trial: Safety and Efficacy of Low-Dose Pe...

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Home Search Listings Resources Help What's New About

Linking patients to medical research
Developed by the National Library of Medicine

Safety and Efficacy of Low-Dose Pentavalent Antimony for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis

This study is currently recruiting patients.
Verified by University of Brasilia April 2006

Sponsors and Collaborators:	University of Brasilia Health Surveillance Secretariat, Ministry of Health, Brazil
Information provided by:	University of Brasilia
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT00317980

Purpose

The purpose of this study is to determine whether low-dose pentavalent antimony is equally effective when compared to the standard-dose regimen in patients with cutaneous leishmaniasis. The study will be done in a field clinic in the state of Bahia, Brazil.

Condition	Intervention	Phase
Cutaneous Leishmaniasis	Drug: Meghmine antimoniate	Phase IV

[MedlinePlus](#) related topics: [Leishmaniasis](#)

Study Type: Interventional
Study Design: Treatment, Randomized, Single Blind, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study

Official Title: Phase IV Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Low-Dose Pentavalent Antimony Compared to the Standard Dose in Patients With Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania (Vianna) Braziliensis

Listo Internet | Modo protegido: activado 100%