UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-Metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar

Juliana Borges Casqueiro

Salvador (Bahia), 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI - UFBA.

C342 Casqueiro, Juliana Borges

Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-Metilglucamina e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar/ Juliana Borges Casqueiro. – Salvador, 2012.

72f.

Orientadora: Prof. Dr. Jackson Maurício Lopes Costa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Medicina. 2. Leishmaniose Tegumentar. 3. Tratamento. I. Costa, Jackson Maurício Lopes. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808

Monografia

Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar

Juliana Borges Casqueiro

Professor-orientador: Jackson Mauricio Lopes Costa

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

Monografia: Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar. Juliana Borges Casqueiro.

Professor-orientador: Jackson Maurício Lopes Costa

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Aldina Barral, professora da FMB-UFBA nas disciplinas de Imunologia Celular e Imunopatologia; diretora do Departamento de Patologia e Medicina Legal (DPML-FMB).

- Ivonise Follador, professora da FMB-UFBA na disciplina de dermatologia; coordenadora do Ambulatório de Dermatologia pertencente ao Ambulatório Magalhães Neto (Complexo HUPES-UFBA).

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA.

Salvador - Bahia

2012

DEDICATÓRIA

A Dr. Jackson Costa, pelos ensinamentos clínicos e humanos;
a Thaizza Cavalcante, pela cumplicidade e companhia;
a Dr. Eduardo Lisbôa, pelo amor e paciência;
aos pacientes, por confiar-nos os seus segredos e seus bens maiores.

EQUIPE

- Jackson Maurício Lopes Costa, pesquisador Titular da Fundação Oswaldo Cruz, professor colaborador do curso de pós-graduação em Patologia Humana da Universidade Federal da Bahia/UFBA-FIOCRUZ.
- Juliana Borges Casqueiro, acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, bolsista pelo Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica CNPq PIBIC-FIOCRUZ no período de 2010-2012.
- Thaizza Cavalcante Correia, acadêmica de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, bolsista pelo Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica CNPq PIBIC-FIOCRUZ no período de 2010-atual.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ)
- Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - Bahia
- Departamento de Imunoparasitologia (LIP)
- Departamento Integrado de Microbiologia e Imunorregulação (LIMI)

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB-UFBA)

DIRETORIA REGIONAL DE SAÚDE - DIRES DE AMARGOSA (BAHIA)
- Programa Municipal de Farmácia Básica

CENTRO DE REFERÊNCIA DE CORTE DE PEDRA (BAHIA)
- Programa Municipal de Farmácia Básica

SUMÁRIO

I. Índice de Figuras **2**
II. Índice de Tabelas **2**
III. Resumo **3**
IV. Relevância **4**
V. Justificativa **8**
VI. Hipóteses do Estudo **9**
VII. Objetivos do Estudo **10**
VIII. Metodologia **10**
1. Tipo de Estudo 10
2. Área de Estudo 11
3. Aspectos Éticos 12
4. Critérios de Inclusão 12
5. Critérios de Exclusão 12
6. Critérios de Avaliação Clínica 13
7. Esquema Terapêutico Utilizado 14
8. Determinações Estatísticas da Amostra 14
9. Plano de Análise Estatística 15
10. Desenho do Estudo 15
11. Instrumento Utilizado no Ensaio Clínico 16
13. Indicadores 17
IX. Resultados **17**
1. Descrição Geral dos Pacientes 18
2. Características ao Exame Físico 20
3. Diagnóstico Laboratorial 21
4. Randomização Terapêutica 22
5. Características Clínicas 23
6. Avaliação Geral do Tratamento 25
7. Análise dos Desfechos Principais 29
8. Análises dos Eventos Adversos 32
9. Análise dos Exames Laboratoriais 34
10. Esquema de Eventos 37
X. Discussão **38**
XI. Summary **43**
XII. Referências Bibliográficas **44**

XIII. Anexos **49**
Anexo I. Cronograma das Atividades de Iniciação Científica 49
Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 50
Anexo III. Ficha Clínico-Epidemiológica 59
Anexo IV. Cópia do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) 66

I. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura I. Recomendações para tratamento da LTA segundo o Ministério da Saúde **8**
Figura II. Classificação da avaliação clínica ao longo de seis meses **13**
Figura 1. Distribuição da amostra populacional segundo procedência **19**
Figura 2. Distribuição das lesões cutâneas segundo localização **20**
Figura 3. Distribuição de efeitos colaterais segundo terapêutica **34**

II. ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Frequência das variáveis sociais e demográficas na amostra populacional **18**
Tabela 2. Distribuição da amostra populacional segundo sexo **19**
Tabela 3. Distribuição da amostra populacional segundo faixa etária **19**
Tabela 4. Distribuição total das lesões cutâneas **20**
Tabela 5. Frequência de achados clínicos ao exame físico **21**
Tabela 6. Diagnóstico laboratorial **22**
Tabela 7. Análise da homogeneidade entre os grupos segundo terapêutica **23**
Tabela 8. Características clínicas da amostra populacional segundo terapêutica **24**
Tabela 9. Avaliação geral da evolução dos pacientes **27**
Tabela 10. Análise global dos desfechos principais segundo terapêutica **30**
Tabela 11. Análise da associação de características clínico-laboratoriais com cura clínica **31**
Tabela 12. Análise comparativa de efeitos colaterais **33**
Tabela 13. Análise comparativa da incidência global de efeitos colaterais **33**
Tabela 14. Avaliação laboratorial pós-tratamento no grupo do isotionato de pentamidina **35**
Tabela 15. Avaliação laboratorial pós-tratamento no grupo do antimoniato **35**

III. RESUMO

Título: Estudo Comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina em Lesões Cutâneas da Leishmaniose Tegumentar.

Objetivos: O prognóstico da leishmaniose tegumentar (LTA) com o uso dos antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}) é, de modo geral, considerado bom, embora alguns casos tornem-se refratários. Infelizmente, não há marcadores de gravidade da doença ou de resposta terapêutica, limitando a utilização de formas de tratamento mais efetivas. Em alguns casos existe a necessidade de utilização de outras drogas, como a anfotericina B e as pentamidinas, consideradas 2ª escolha no tratamento das LTA. Em relação à possibilidade do uso de drogas alternativas tem-se as dificuldades para utilização de doses reduzidas. Este estudo tem como objetivo comparar o antimoniato-N-metilglucamina (dose padrão) e o isotionato de pentamidina (dose reduzida), buscando comparar eficácia terapêutica, taxas de cura e tempo necessário para este desfecho, incidência de efeitos colaterais, toxicidade e recidiva.

Metodologia: Ensaio terapêutico randomizado comparando o uso do antimoniato-N-metilglucamina *versus* o isotionato de pentamidina em pacientes portadores de LTA (forma cutânea), visto que os poucos estudos realizados com doses reduzidas desta medicação comprovaram resultados animadores. Realizado no CERDEJJC, localizado no município de Jiquiriçá (BA), com duração de 3 anos (2008-2011), contando com 180 pacientes.

Resultados: Os dados absolutos demonstraram maior regularidade do uso da medicação e maiores taxas de cura no grupo do glucantime. O grupo submetido à pentamidina apresentou maiores taxas de falha terapêutica, apesar de menores efeitos colaterais e toxicidade. As análises estatísticas ainda estão sendo realizadas.

Conclusão: É de fundamental importância a busca de novos esquemas terapêuticos com drogas comprovadamente leishmanicidas, principalmente quando as *Leishmanias* que circulam em determinados ambientes são conhecidas, como na região Sudoeste da Bahia, onde há predomínio de *L. V. braziliensis*. Com estes novos esquemas, reduziríamos a freqüência de abandono e a irregularidade no tratamento, fato verificado quando do uso do antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®).

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar, forma cutânea, diagnóstico, terapêutica, ensaio clínico randomizado, antimoniato-N-metilglucamina, isotionato de pentamidina.

IV. RELEVÂNCIA

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil (MS), entre 1970 a 2006 o número de casos de leishmaniose tegumentar (LTA) variou de 3.000 para 38.000 em todo o território nacional. A partir da década de 90 os casos apresentaram pequeno aumento, com grande variação anual. Entre 1995 e 2005, a LTA em humanos apresentou coeficiente de detecção (CD) oscilando de 10,45 a 22,94/100.000 habitantes. Ao longo deste período observou-se uma tendência ao crescimento, registrando os CD mais elevados nos anos de 1999-2003, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94/100.000 habitantes, respectivamente (COSTA, 2005). Na região Nordeste, os CD foram inferiores aos da região Norte e Centro-Oeste. Entretanto, verificou-se uma tendência de crescimento. Notou-se que os maiores CD corresponderam aos anos de 1997 (28,5/100.000 hab.), 1999 (32,5/100.000 hab.) e 2003 (30,8/100.000 hab.). Esta região, em 2003, contribuiu com o segundo maior número de casos registrados no país (28,8%), porém o risco da população adoecer foi de 24,4/100.000 hab., 1,4 vezes a média nacional (COSTA, 2005). Os estados que apresentaram os maiores CD foram: Maranhão (68,47); Ceará (39,43) e Bahia (28,15/100.000 hab.), estando suas populações com os maiores riscos de adoecer. Com relação à expansão geográfica, verificou-se um aumento gradativo no período de 1994 a 2001, quando 37,8% dos municípios apresentaram casos autóctones (COSTA, 2005).

Em relação à apresentação clínica da doença, tanto a forma cutânea como a mucosa devem-se a um produto da interação entre: multiplicação do parasita, resultados de suas degenerações e resposta imune do paciente (ZAJTCHUK *et al*., 1989). A doença surge após período de incubação variável, de alguns dias a semanas ou meses, começando sempre pela lesão cutânea, sendo a mucosa comprometida secundariamente. Inicialmente surge pequena lesão eritemato-papulosa no ponto da picada do flebótomo. Podendo ser única ou múltipla, esta evolui para pápulo-vesiculosa, pápulo-pustulosa e então para lesões úlcero-crostosas. Observa-se pequena ulceração com bordas elevadas e fundo recoberto por exsudato seroso ou seropurulento que sangra facilmente com trauma (MARSDEN; NONATA, 1975). Pode-se suspeitar de LTA em qualquer pessoa que desenvolva uma ou mais úlceras crônicas em áreas expostas da pele e que tenha epidemiologia compatível com a doença. Como por exemplo, ter visitado ou trabalhado recentemente em matas ou áreas rurais endêmicas. Após levantada a suspeita clínica de LTA em paciente com lesão cutânea ou mucosa, deve-se necessariamente submetê-lo a exames laboratoriais para a confirmação diagnóstica. Essa confirmação pode ser

feita pela pesquisa do parasita e/ou por métodos imunológicos (CUBA *et al*., 1987; GONTIGO *et al*., 2003).

Para o tratamento da LTA, as drogas de 1ª escolha são os antimoniais pentavalentes (Sb^{+5}), com duas apresentações comerciais: antimoniato-N-metil-glucamina/ Glucantime® e estibogluconato de sódio/Pentostam®, esta última não sendo comercializada no Brasil. Na forma cutânea a dose recomendada pela OMS para o uso de Glucantime® varia de 10-20mg Sb^{+5}/Kg/dia/20 dias. Se não houver cicatrização completa após duas semanas do término do tratamento, o esquema deverá ser repetido. Persistindo o insucesso, administra-se uma das drogas de 2ª escolha: anfotericina B ou pentamidina (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Os Sb^{+5} são drogas consideradas leishmanicidas, pois interferem no metabolismo oxidativo das formas amastigotas de *Leishmania*, acarretando inibição tanto da glicólise quanto da oxidação de ácidos graxos, processos primariamente localizados em organelas peculiares denominadas glicossomos. Esta inibição é acompanhada de uma redução na produção de ATP e GTP. Outros mecanismos podem estar envolvidos, como ligação inespecífica do antimônio aos grupos sulfidrílicos das proteínas dos amastigotas (CHULAY *et al*, 1988; MARSDEN, 1986; 1994; BERMAN, 1997). O prognóstico da forma cutânea com o uso dos Sb^{+5} é, de um modo geral, considerado bom, embora alguns casos tornem-se refratários à terapêutica tradicional. Infelizmente, não existem marcadores de gravidade da doença ou de resposta terapêutica, limitando a utilização de formas de tratamento mais efetivas (MARSDEN, 1985).

Diversos estudos demonstram amplo espectro de efeitos colaterais induzidos pelos antimoniais pentavalentes, dentre os quais: artralgia, mialgia, inapetência, náuseas, vômitos, sensação de plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, febre, fraqueza, cefaléia, tontura, insônia, choque pirogênico, edema, hepatite com aumento de transaminases e fosfatase alcalina, insuficiência renal aguda por alteração da liberação do hormônio antidiurético e toxicidade direta sobre as células tubulares, pancreatite e alterações dose-dependentes do eletrocardiograma (ECG) - tais como alteração da repolarização ventricular (inversão e achatamento da onda T), infradesnivelamento do segmento ST, aumento do intervalo QT (QTc), alterações isquêmicas e extrassístoles bigeminadas, polimorfas e polifocais. Arritmias fatais são raras, existindo poucos casos de morte súbita, provavelmente relacionados a arritmias ventriculares. Já foi descrito torsades de pointes coexistindo com

hipocalemia devido à tubulopatia transitória. O mecanismo da toxicidade cardíaca atribuída aos Sb^{+5} é obscuro (LIMA *et al.*, 2007).

Considerada uma das drogas de 2ª escolha, as pentamidinas apresentam-se como boa alternativa terapêutica desde 1941, quando ADAMS tratou uma criança portadora de calazar com sucesso; sendo, posteriormente, o isotionato de hidroxiestilbamidina (diisetionato de 2-hidroxi-4-4'-diamidino estilbeno) considerada como medicação de escolha no tratamento do calazar na África Oriental (LOURIE *et al*., 1939; MANSON-BAHR, 1959).

Sabe-se que as pentamidinas pertencem ao grupo das diamidinas aromáticas, compostos orgânicos caracterizados por possuírem uma cadeia alcano central inerte unida através de ligação éter ao grupo amidino polar terminal. A estrutura dos compostos diamidínicos varia no comprimento da cadeia central, com a ligação molecular e na substituição da posição de carbono dois. Apresenta-se sob duas formas de sais: o isotionato (di-B-hidroxietanosulfonato) e mesilato (di-B-hidroximetilsulfonato), ambas usadas em humanos (MURDOCK *et al*., 1983).

A ação das pentamidinas pode se diferenciar de acordo com o microorganismo contra os quais forem utilizados (SANDS *et al*., 1985). "*In vitro",* foram observados diversos mecanismos, tais como: interferência no transporte de aminoácidos; interferência na captação ou na função das poliaminas, inibição enzimática e da síntese de DNA e RNA, proteínas e fosfolipídeos, desta maneira interferindo na respiração aeróbica e anaeróbica dos tripanossomos (WARING, 1965; GALE *et al*., 1967; ALCHALABI *et al*., 1977; MESHNICK *et al*., 1984). A recomendação da pentamidina, de acordo com o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana de 2007 do Ministério da Saúde do Brasil, varia quanto ao número de aplicações para *L. guyanensis* e *L. brasiliensis*. Para o primeiro agente, recomendam-se três aplicações na droga na dose de 4mg/Kg/dia de 2-2 dias, enquanto que para o segundo agente recomenda-se dez aplicações na mesma dose.

O uso das pentamidinas nas leishmanioses, segundo estudos ultraestruturais relativos à infecção por *L. tropica* de um paciente antes e após terapêutica, mostrou modificações morfológicas no cinetoplasto, mitocôndria e ribossomos, com desintegração do cinetoplasto em uma rede filamentosa, alargamento mitocondrial com desaparecimento das cristas e diminuição do número de grânulos ribossomais (HENTZER *et al*., 1977; STECK *et al*., 1981). A *L. amazonensis*, em presença da pentamidina "i*n vitro"*, mostrou extensa ruptura da mitocôndria com fragmentação da membrana e crista e inibição da transformação de amastigota em promastigota (CROFT *et al*., 1982*)*. Quanto à farmacocinética da droga, têm-

se várias considerações: a forma de administração do medicamento pode ser endovenosa e intramuscular. Os níveis plasmáticos, após dose de 4mg/kg do sal isotionato, variam de 0,3-1,4μg/mL; o pico máximo alcançado pela droga ocorre cerca de 1 hora após injeção intramuscular, havendo pequeno aumento deste após doses sucessivas; a droga é excretada não metabolizada, com eliminação diária de cerca de 15% a 20%, a maioria nas primeiras 6 horas, sendo detectada na urina por 6 a 8 semanas após finalização da terapia; a excreção é predominantemente renal, sendo detectada ao nível tecidual em rins, fígado, baço, pulmões e virtualmente no cérebro, sendo o fígado o órgão de maior concentração da droga e o cérebro o de menor concentração (SNAPPER *et al*., 1951; WAALKES *et al*., 1970; CONTE *et al*., 1987; DONNELLY *et al*., 1988).

O fator limitante do uso da pentamidina é a sua toxicidade, sendo reversível quando administrada em baixas doses associada ao acompanhamento clínico e laboratorial, com a finalidade de se evitar possíveis complicações. É uma excelente droga para o tratamento de pneumonias causadas pelo *Pneumocystis carinii*, em casos de calazar resistentes aos Sb^{+5} e nas formas cutânea e mucosa da leishmaniose, com resultados satisfatórios. Poucos estudos voltados à terapêutica da LTA foram realizados nas Américas. Classicamente, a dose recomendada é de 4mg/kg/dia, por via intramuscular profunda, de 2 em 2 dias, recomendando-se não ultrapassar a dose total de 2g, uma vez que há relatos de indução de diabetes mellitus com dosagens superiores a esta.

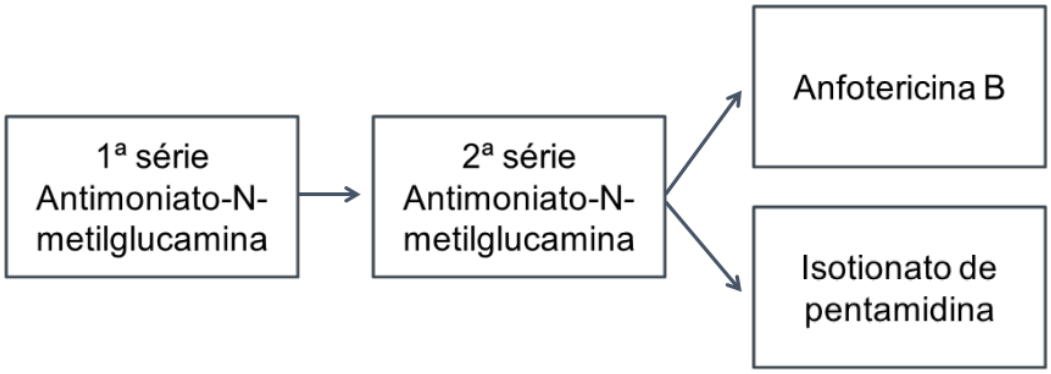
Devido à droga ter ação no metabolismo da glicose, pode haver hipoglicemia seguida de hiperglicemia quando do seu uso. O paciente deve ser orientado a alimentar-se anteriormente e permanecer em repouso 15 minutos antes e após as injeções. O mecanismo da resposta bifásica ainda não está esclarecido, havendo indução de citólise das células beta do pâncreas (COSTA, 1993).

Na Região Amazônica do Brasil e em outros países da América do Sul, utilizou-se o isotionato de pentamidina em pacientes com a forma cutânea da LTA causada por *L. V. guyanensis* na dose de 4mg/kg/dia via intramuscular profunda de 2 em 2 dias por 3 doses, atingindo dose total de 720mg, com excelentes níveis de cura clínica. Em relação aos efeitos colaterais, estes foram considerados mínimos segundo os autores. Estudos realizados em Brasília com pacientes que apresentavam lesões cutâneas por *L. V. braziliensis* e *L. L. amazonensis*, usando a mesma dose em pacientes acompanhados por 12 meses, obtiveram resultado semelhante ao Sb^{+5}. Quanto aos efeitos colaterais, os mesmos foram incipientes (TALHARI *et al*., 1985; PRADINAUD *et al*., 1985). Outro estudo realizado no Brasil,

comparando a eficácia do isotionato de pentamidina (4mg/kg/dia), três aplicações, IM, durante uma semana, e N-metilglucamina 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias, EV, apontou eficácia semelhante (71,05% e 73,17%, respectivamente) com a vantagem de redução do tempo de tratamento e menor toxicidade cardíaca no grupo pentamidina (PAULA *et al.*, 2003).

Na Região de Corte de Pedra (Bahia) foi utilizado isotionato de pentamidina em pacientes com lesões cutâneas por *L. V. braziliensis* na dose de 4mg/kg/dia intramuscular em dias alternados, com um total de 10 doses. Os resultados obtidos foram considerados razoáveis (CORREIA-FILHO, 1993). No Maranhão, tal droga foi utilizada em pacientes com leishmaniose cutânea difusa causada por *L. L. amazonensis*, na dose de 4mg/kg/dia via intramuscular profunda de 2 em 2 dias por 20 doses em 3 séries, com intervalos de 90 dias entre as mesmas. Os resultados foram considerados razoáveis pelos autores, pois um dos pacientes desenvolveu diabetes mellitus (COSTA *et al*., 1995).

Figura I. Recomendações para tratamento da forma cutânea da Leishmaniose Tegumentar Americana segundo Ministério da Saúde do Brasil (2007).



V. JUSTIFICATIVA

Diante dos problemas e limitações do uso dos Sb^{+5}, os resultados observados com a utilização do isotionato de pentamidina merecem ser melhor avaliados como alternativa terapêutica.

Estudos determinando a eficácia do isotionato de pentamidina como tratamento da LTA não permitiu a obtenção de resultados conclusivos pelo fato de o número de pacientes incluídos nos estudos não representarem uma amostra significativa para validação dos mesmos e por serem utilizados, na maioria dos casos, esquemas de longa ou curta duração.

A padronização e recomendação de uma modalidade de tratamento deverão ser respaldadas pelo reconhecimento de que serão obtidos os mesmos ou melhores resultados do que os esperados com a utilização do Glucantime® nas doses preconizadas pelo Ministério da Saúde. Assim, destaca-se a importância da realização de um estudo desta natureza, visando alcançar seus objetivos através de uma análise seqüencial e estruturada que estabeleça a influência do tratamento sobre a evolução clinica da lesão, além da ocorrência de potenciais efeitos colaterais.

O presente estudo constará de um ensaio terapêutico randomizado envolvendo pacientes com LTA (forma cutânea), comparando o uso do Glucantime® ao isotionato de pentamidina, visto que os poucos estudos realizados com baixas doses de pentamidina na LTA comprovaram resultados animadores. É de grande relevância a busca de novos esquemas terapêuticos com drogas comprovadamente leishmanicidas, principalmente quando as *Leishmanias* que circulam em determinados ambientes são conhecidas, como o que ocorre na região sudoeste da Bahia, onde há predomínio de *L. V. braziliensis*. Desta maneira, reduziríamos a freqüência de abandono e a irregularidade no tratamento, fato verificado quando do uso do Glucantime® (COSTA, 1986; SALDANHA *et al*., 1999).

VI. HIPÓTESES DO ESTUDO

Pretende-se com a realização deste estudo testar as seguintes hipóteses:

- H_0 = Não existe diferença de eficácia e tolerabilidade entre a utilização de Glucantime® ou Isotionato de Pentamidina em tempo de uso reduzido no tratamento da leishmaniose cutânea (LC);
- H_1 = O Isotionato de Pentamidina isoladamente em tempo de uso reduzido é mais eficaz que o Glucantime® no tratamento da LC;
- H_2 = O Isotionato de Pentamidina isoladamente em tempo de uso reduzido é menos tóxico que o Glucantime® no tratamento da LC.

VII. OBJETIVOS

Principal:

- Comparar a eficácia terapêutica na leishmaniose cutânea (LC) entre tratamento com o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) no esquema padrão *versus* isotionato de pentamidina em dose reduzida.

Secundários:

- Comparar o efeito terapêutico na LC do Glucantime® esquema padrão ao isotionato de pentamidina 4mg/kg/peso/ de 2 em 2 dias/5 doses, através da proporção de pacientes curados, baseando-se na evolução clinica dos mesmos;
- Comparar o efeito terapêutico do Sb^{+5} esquema tradicional ao isotionato de pentamidina dose reduzida através da avaliação do tempo de cura requerido para cada esquema proposto;
- Comparar os esquemas terapêuticos propostos quanto à incidência de efeitos colaterais, tanto locais como sistêmicos;
- Comparar as toxicidades cardíaca, renal e pancreática entre as duas modalidades terapêuticas;
- Comparar as taxas de recidiva ao tratamento nos tempos 6 e 12 meses

VIII. METODOLOGIA

1. Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico, aberto e controlado, randomizado. A escolha de um ensaio aberto foi em decorrência das medicações estudadas terem vias diferentes de administração – endovenosa (EV) e intramuscular (IM) - impossibilitando o mascaramento, uma vez que acarretaria problemas óbvios para os participantes, além de duração distinta (20 dias para o antimoniato pentavalente e 10 dias para o isotionato de pentamidina). Como o objetivo principal é avaliar a eficácia das medicações, observando cura e falha, não haveria justificativa para submetê-los a uma dupla administração (droga A ou placebo / droga B ou placebo), uma vez que ocorreria prejuízo para o desfecho objetivado. A avaliação foi

realizada de forma aberta, com retornos agendados dos pacientes e com avaliação por médicos e enfermeiros previamente treinados.

2. Área de estudo

O estudo foi realizado no município de Jiquiriçá, pertencente à região Sudoeste da Bahia, considerado área endêmica para LTA. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Centro de Referência do Vale do Jiquiriçá (CERDEJJC), localizado nesta cidade. O referido local é considerado referência para o atendimento dos pacientes procedentes dos municípios do Vale do Jiquiriçá. É coordenado pelo Dr. Jackson Maurício Lopes Costa, pesquisador da FIOCRUZ, que vem desenvolvendo estudos na área há 10 anos, visando o controle das patologias mais incidentes, como a LTA. Os pacientes com esta doença procedem da zona rural, local onde o saneamento básico é precário e que detém um índice de analfabetismo de 80% da população.

O CERDEJJC possui como infraestrutura: dois ambulatórios, laboratório especializado para os exames diagnóstico e acompanhamento dos pacientes. Tem-se como serviço de referência terciário o Hospital Municipal de Jiquiriçá e Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), pertencente à Universidade Federal da Bahia - UFBA.

Características do Município: localizado no Sudoeste da Bahia, distante 80Km do litoral e 270Km da capital - Salvador. Possui área de 2.113 km^2 e população geral de 14.115 habitantes distribuída em população urbana (6.207 hab.) e população rural (7.908 hab.). O clima é o tropical semiúmido, com temperatura média anual de 24°C, e índice pluviométrico de 1.500mm anuais. A vegetação predominante é a da floresta Atlântica semidestruída (PREFEITURA MUNICIPAL DE JIQUIRIÇÁ, DOCUMENTO MIMEOGRAFADO, 2008).

Pré-requisitos para a escolha do local de realização do ensaio terapêutico:

- Demanda mensal média igual ou superior a 10 pacientes;
- Infraestrutura física e laboratorial adequada para atender as necessidades do projeto, definidas a seguir:
- Equipe mínima qualificada para realização de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes por um período mínimo de seis meses após o termino do tratamento;
- Capacidade para isolar o agente utilizando métodos convencionais;
- Estudos prévios sobre o predomínio de uma espécie de *Leishmania*, realizado pela instituição.

3. Aspectos Éticos

O protocolo de estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/FIOCRUZ - Bahia, para avaliação e julgamento. Os pacientes foram informados sob o caráter experimental do estudo, explicando-lhes as vantagens e os possíveis riscos e assegurado o direito de interromper o tratamento quando desejarem. Em caso de menores de idade, a sua inclusão no estudo dependeu do consentimento escrito de seus representantes legais. Todos os pacientes receberiam tratamento assistido caso ocorresse algum tipo de complicação decorrente dos esquemas terapêuticos utilizados. Foi assinado pelo paciente um termo de consentimento informado para a participação no ensaio clínico, e o mesmo foi assinado por todos (Anexo 1). Foi garantido tratamento com o esquema terapêutico tradicional (Sb^{+5}) a todos os pacientes que não aceitaram participar do estudo, assim como o seu seguimento evolutivo pós-terapêutico.

4. Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade entre 12-60 anos; diagnóstico imunológico (intradermorreação de Montenegro +, ELISA para *Leishmania* +) e/ou parasitológico positivo (biópsia da borda da lesão);
- Clínica compatível com LC: lesão(ões) cutânea(s) ulcerada(s); sem antecedentes de tratamento especifico para LTA; número de lesões menor que 10(dez).
- Consentimento escrito para participar do estudo; consentimento escrito para realizar o teste anti-HIV quando for necessário; exame clínico sem alterações significativas de saúde geral; em caso de mulheres, não estar grávida; sem antecedentes de alcoolismo, consumo de drogas, anafilaxia e/ou alergias, doenças autoimunes, enfermidades crônicas, enfermidades agudas, tratamento psiquiátricos e/ou tratamento imunossupressor; exames complementares dentro dos parâmetros de normalidades.

5. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que apresentaram quaisquer condições em que o isotionato de pentamidina esteja contraindicado, como DM ou efeitos colaterais que os impeçam de continuar o uso da droga; tratamento prévio com Sb^{+5} ou drogas leishmanicidas nos últimos 06 meses; evidência clínica de alterações cardíacas; concomitância de tuberculose, hanseníase, câncer ou outra doença grave; história de alcoolismo; tratamento com corticosteróide ou outro imunossupressor; mulheres em idade fértil, com amenorréia sem

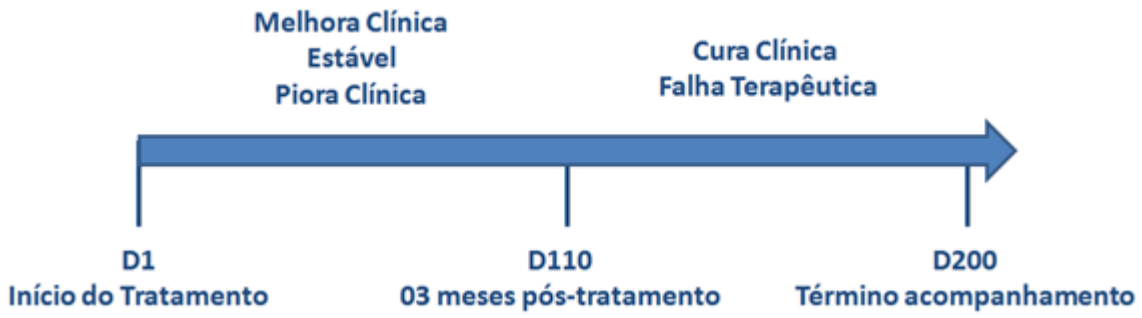
causa estabelecida ou com diagnóstico de gravidez confirmada clínica e/ou por exames laboratoriais; menores de 12 anos; maiores de 60 anos.

6. Critérios de avaliação clínica

Para avaliação da eficácia terapêutica (desfechos principais), incluiu-se como critério no controle de cura o seguinte parâmetro: observação clínica com seguimento periódico do paciente por 06 meses após o término do tratamento.

- **Cura clínica:** completa cicatrização da(s) lesão(ões); ausência de edema, eritema ou área de ulceração após um período de observação de 3 meses; não desenvolvimento de novas lesões após o 3° mês de acompanhamento; ausência de recidiva das lesões, durante o período de observação pós-tratamento.
- **Falha:** não ocorrer modificação das lesões após 3 meses do tratamento; persistência de sinais de atividade na lesão (edema, eritema); reativação da doença em lesões já cicatrizadas, após a(s) lesão(ões) original(is) ter(em) cicatrizada(s) após 03 meses de acompanhamento.
- **Melhora:** definida como presença de epitelização parcial ou com diminuição da infiltração, edema, eritema, associada ou não a tecido de granulação, com ou sem crostas, acompanhados durante 3 meses pós-tratamento.
- **Estável:** definida como ausência de melhora clinica, onde a lesão permanece sem mudanças, ou com melhora discreta em relação à avaliação anterior, durante 3 meses.
- **Piora:** definida como piora clinica, onde a lesão desenvolve sinais de piora em relação à avaliação anterior, ou com melhora discreta em relação à avaliação anterior, durante 3 meses pós-tratamento.

Figura II. Classificação da avaliação clínica ao longo de 06 meses pós-término do tratamento.



7. Critérios para avaliação do aspecto da lesão

A cada avaliação do paciente, após iniciado o tratamento, a sua lesão foi classificada da seguinte maneira de acordo com o seu aspecto:

- **Cura total:** lesão completamente cicatrizada sem sinais de atividade inflamatória (sem edema, eritema ou área de ulceração após tratamento);
- **Cura parcial:** lesão parcialmente cicatrizada ainda com sinais de infiltração ou área da lesão cicatrizada sem eritema inflamatório;
- **Úlcera ativa:** paciente com lesão em atividade (presença de sinais flogísticos), sem aspecto cicatricial.

8. Esquema Terapêutico Utilizado:

- Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) do laboratório AVENTIS
- Isotionato de Pentamidina (Pentacarinat) do laboratório WELLCOME

Trata-se de um estudo analítico, experimental, com acompanhamento de 02 coortes. Foram avaliados dois grupos (G1 e G2), conforme o cálculo amostral, aos quais se aplicou tratamento seguindo o esquema proposto abaixo:

- G1 - Isotionato de pentamidina 4mg/Kg/peso de 2 em 2 dias por 5 doses (10 dias);
- G2 - Glucantime® 15mg/Sb^{+5}/Kg/1x ao dia durante 20 dias;
- Os pacientes foram alocados em cada grupo aleatoriamente. O cálculo foi baseado considerando que o tempo de cicatrização seja de 30 dias em média no G1 e 35 dias em média no G2, com desvio padrão de 10 dias, admitindo-se um erro alfa (α) de 5% e um erro beta (β) de 20%.

9. Determinação estatística do tamanho da amostra

Considerações estatísticas: 180 pacientes alocados entre os grupos. Este tamanho da amostra foi baseado comparando-se os grupos de tratamentos com respeito à percentagem de cura na visita D110 (90 dias após tratamento). Um paciente foi considerado curado se apresentar completa cicatrização da lesão na avaliação D110. A hipótese nula de interesse é: Ho: Pa(t)=Pb(t); Versus a alternativa: H1:Pa(t) > Pb(t); onde Pa(t) é a probabilidade de estar curado no grupo de Pentamidina e Pb(t) é a mesma probabilidade no grupo Glucantime®. Para o cálculo do tamanho da amostra, a alternativa específica de interesse é que a melhor taxa de resposta da Pentamidina® seria de 65%, comparável à taxa de resposta do Glucantime®. Como

se trata de um estudo que propôs observar semelhança de resposta, uma resposta distinta foi considerada quando diferença de 20%. Adicionalmente, o cálculo foi baseado utilizando nível de significância de 0,05 (alfa) para comparar cada grupo tratado com Pentamidina ao controle tratado com Glucantime®, poder de 80%, e o número semelhante de pacientes em cada grupo. Neste número já está considerado um adicional de 10% como um potencial de perda de seguimento.

10. Plano de Análise Estatística

A análise estatística foi feita considerando a população total, definida como todos os pacientes que foram randomizados para o tratamento. Sumário estatístico e análise de eficácia foram realizados considerando a população de pacientes que tinham critérios de inclusão, ausência dos de exclusão, que foram submetidos às doses da medicação em estudo, e completaram a visita da semana. Com exceção da análise do alvo primário do estudo - percentagem de respondedores na população total - dados ausentes não serão utilizados em qualquer análise estatística. Todos os testes de comparação entre os grupos serão bicaudais a um nível de 0,0 (alfa = 0,05). A hipótese nula para todas as análises é que não existem diferenças entre os grupos de tratamento. Os sumários estatísticos, análises e uma lista dos pacientes serão fornecidos em apêndices separados. Lista separada para cada grupo de tratamento da amostra total será fornecida, assim como uma lista de pacientes não randomizados. Todos os sumários, análises estatísticas e listas de cada paciente foram completados utilizando o SPSS *Statistics* versão 16.0.

11. Desenho do Estudo

O estudo iniciou-se em agosto de 2008, com término em agosto de 2011, sendo delineado em apenas 01 fase.

12. Estudo clínico terapêutico:

Início: agosto de 2008, com o ensaio terapêutico à base de Glucantime® comparado com o isotionato de pentamidina, estendendo-se até agosto de 2011, constando do cadastro de 180 pacientes com LTA (forma cutânea) em atividade. O acompanhamento evolutivo após o ensaio terapêutico foi de 06 meses, tendo em vista a possibilidade de recidiva das lesões.

Todo paciente com lesão suspeita foi submetido a avaliação clínica e posteriormente a exames laboratoriais específicos (intradermorreação de Montenegro/IDRM, ensaio

imunoenzimático/ELISA, biópsia da borda da lesão para exame histopatológico, reação em cadeia de polimerase/PCR). Uma vez com diagnóstico imuno/parasitológico, foram então avaliados todos os critérios de inclusão. Após, foram alocados em um dos grupos para o tratamento proposto. Parte dos casos obtiveram registros fotográficos digitais da(s) lesão(ões) no início e após o término do esquema terapêutico.

Foi obedecido o seguinte cronograma de execução:

- Dia (0) – Inclusão de paciente no estudo; realização dos exames complementares específicos e inespecíficos;
- Dia (1) – Início da 1ª dose da medicação;
- Dia (10) – Realização de exames complementares e término do tratamento com pentamidina;
- Dia (20) – Término do esquema terapêutico com Sb^{+5} tradicional, realização dos exames complementares inespecíficos de controle e reavaliação clínica dos pacientes;
- Dia (50) - 2ª Coleta de material para realização do exame de glicemia em jejum pós-tratamento com pentamidina e avaliação clínica dos pacientes;
- Dia (80) - 3ª Coleta de material para realização do exame de glicemia em jejum pós-tratamento com pentamidina e avaliação clínica dos pacientes;
- Dia (110) - 4ª Coleta de material para realização do exame de glicemia em jejum pós-tratamento com pentamidina e avaliação clínica dos pacientes;
- Dia (140-200) - 5ª Coleta de material para realização do exame de glicemia em jejum pós tratamento com pentamidina, avaliação clínica do paciente e alta ambulatorial; Avaliação final do ensaio terapêutico.

13. Instrumento utilizado no Ensaio Clínico:

Para cada paciente foi aplicada ficha protocolo, constando:

- Identificação (nome, número do registro, idade, sexo, cor, apelido); dados epidemiológicos (local de nascimento, local provável de contágio, residência atual, tempo de moradia, ocupação); quadro clínico atual (número de lesões, localização e aspectos destas, comprometimento linfático, existência de infecção secundária);
- Exames laboratoriais (exames parasitológicos, imunológicos e complementares); data de aplicação do medicamento; dose por aplicação e dose total; efeitos colaterais;

diagnóstico laboratorial; data de alta ambulatorial, com quadro clínico e época de retorno.

14. Indicadores:

Medir o efeito dos tratamentos avaliados através de:

- Avaliação clínica das lesões: modificação do diâmetro das lesões e do grau de infiltração das lesões; medir o tempo necessário para cura clínica das lesões, uma vez iniciado o tratamento. Avaliação da cicatrização e/ou epitelização.
- Reações adversas sistêmicas: febre, mal estar geral, cefaléia, reações anafiláticas, alterações hepáticas, renais e alterações cardíacas; dor, edema, prurido, eritema, edema, ulceração e necrose.

IX. RESULTADOS

Dos 180 pacientes randomizados inicialmente, apenas 173 mantiveram-se no estudo. Apesar dos 07 incluídos apresentarem clínica e IDRM compatíveis com leishmaniose tegumentar forma cutânea, e a biópsia mostrar-se sugestiva desta mesma doença, houve diagnóstico posterior de outras etiologias, com cura proporcionada por outras medicações que não leishmanicidas.

As principais características sócio-demográficas dos 173 pacientes que foram incluídos no estudo estão descritas na tabela 1. Em relação à renda, 168(97,1%) dos pacientes informaram receber menos de 01 salário mínimo e apenas 05(2,9%) pessoas referiram receber 01 salário. A cor predominante foi parda, com 93(53,8%) indivíduos, seguindo-se da branca (23,7%) e da negra (22,5%). Em relação à ocupação, 151(87,2%) dos pacientes trabalhavam na lavoura e 134(77,5%) possuíam instalações sanitárias. Com relação à posse de animais domésticos, (134)88,4% dos pacientes relataram possuir animais, na sua maioria mais de 03 espécies (40,5%), sendo o cão a mais prevalente (7,5%), seguida de galinha (5,2%).

Tabela 1: Frequência das variáveis sociais e demográficas dos (n=173) pacientes tratados no CERDEJJC, Município de Jiquiriçá, Bahia.

Características	Frequência absoluta	Frequência relativa
Renda		
< 01 salário mínimo	168	97,1
01 salário mínimo	05	2,9
Cor		
Negra	39	22,5
Parda	93	53,8
Branca	41	23,7
Ocupação		
Lavrador	151	87,2
Outros	22	12,7
Instalações sanitárias		
Sim	134	77,5
Não	39	22,5
Posse de animais		
Sim	153	88,4
Não	20	11,6
Espécie animal		
Cão	13	7,5
Galinha	09	5,2
Porco	03	1,7
Jumento	03	1,7
02 espécies	55	31,8
≥ 03 espécies	70	40,5

1. Descrição geral dos pacientes estudados

Dos 173 pacientes incluídos no estudo, houve predomínio do sexo masculino (60,6%), sendo 39% do sexo feminino, conforme observado na tabela 2.

Tabela 2. Distribuição da população estudada, segundo sexo.

Sexo	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
Masculino	105	60,6	60,6	60,6
Feminino	68	39,4	39,4	100,0
Total	173	100,0	100,0	

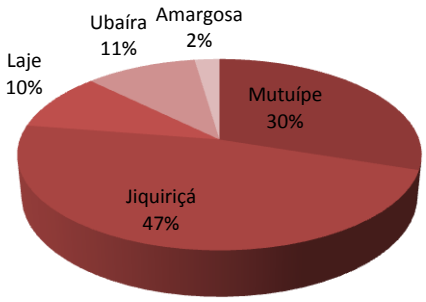
Em relação à faixa etária, a mais prevalente foi a compreendida entre 21-30 anos, seguindo-se do intervalo 12-20 anos, conforme demonstrado na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da população estudada, segundo faixa etária.

Faixa Etária	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
12-20	48	27,7	27,7	27,7
21-30	58	33,5	33,5	61,3
31-40	27	15,6	15,6	76,9
41-50	29	16,8	16,8	93,6
51-60	11	6,5	6,4	100,0
Total	173	100,0	100,0	

Quanto à procedência, 47% dos pacientes residiam no próprio município, seguido por Mutuípe, Ubaíra, Laje, Amargosa, como observado na figura 1. A procedência de outros municípios foi inferior a 0,5%. Em relação à localização domiciliar, 88,4% situava-se em zona rural, 101(58,3%) residiam com 1 a 3 familiares e 33% residiam com 4 a 6 familiares.

Figura 1. Distribuição da população estudada, segundo procedência.



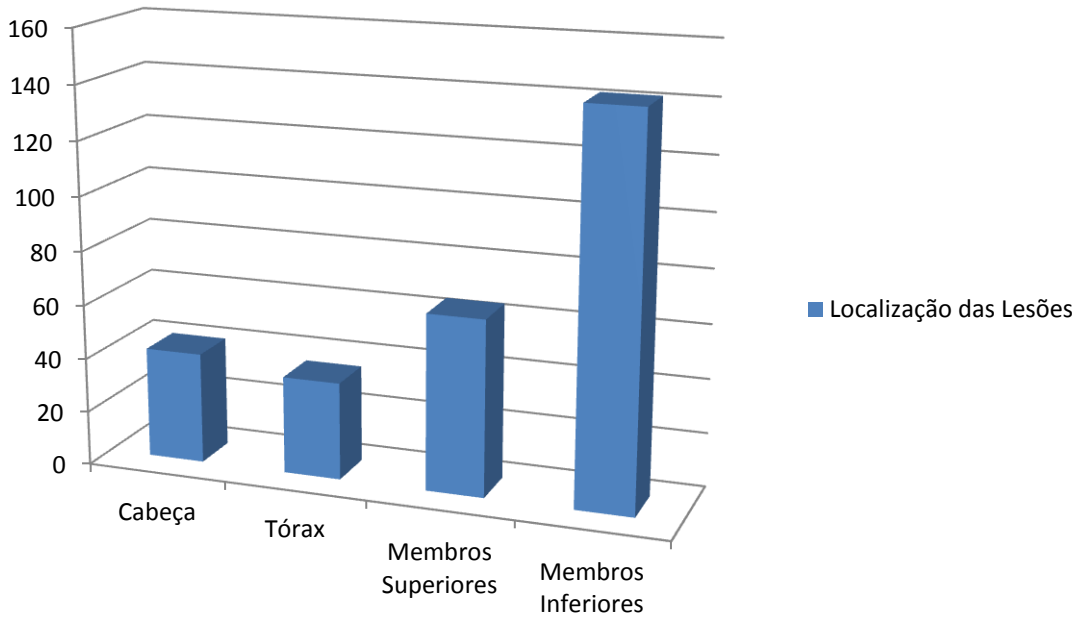
Os 173 pacientes apresentaram juntos um total de 284 lesões. A maioria dos pacientes (65,3%) apresentou lesão única, seguida de 19,1% que apresentou 02 lesões e 15,6% que apresentou 03 ou mais lesões (tabela 4).

Tabela 4. Distribuição da população estudada, segundo número total de lesões cutâneas.

Nº total de lesões	Frequência	Porcentagem	Porcentagem Válida	Porcentagem Cumulativa
01	113	65,3	65,3	65,3
02	33	19,1	19,1	84,4
03	18	10,4	10,4	94,8
04	04	2,3	2,3	97,1
05	01	0,6	0,6	97,7
06	02	1,2	1,2	98,8
09	02	1,2	1,2	100,0
Total	173	100,0	100,0	

A localização mais frequente das lesões foi em membros inferiores, com 142 ocorrendo neste seguimento corporal, seguindo-se dos membros superiores (65 lesões) e cabeça (41 lesões), como demonstrado na figura 2.

Figura 2. Distribuição das lesões cutâneas, segundo localização.



2. Características dos achados ao exame físico

Os principais achados ao exame físico estão demonstrados na tabela 5. Quanto à presença de linfonodomegalia, esta foi encontrada em 124 pacientes (71,7%). Em 81(57,9%) dos pacientes aquela se localizava em região inguinal, seguida da região axilar (13,6%). Em

relação à duração das lesões, 96(55,5%) dos pacientes procuraram tratamento com 01 mês do surgimento da lesão, 55(31,8%) com 02 meses e 22(12,7%) com tempo superior. O tipo de lesão mais prevalente foi a ulcerada, observada em 92,6% dos casos. Aproximadamente sete porcento (7,4%) apresentaram lesões não ulceradas, sendo que entre as 284 lesões dos 173 pacientes, alguns apresentaram ambos os tipos. A maioria das lesões tinha característica úmida (86,6%) ou seca (8,1%).

Tabela 5. Frequência dos achados ao exame físico dos pacientes tratados no CERDEJJC, Município de Jiquiriçá, Bahia.

Características	Frequência absoluta	Frequência (%)
Presença linfonodomegalia		
Sim	124	71,7
Não	49	21,3
Local linfonodomegalia		
Inguinal	81	57,9
Axilar	19	13,6
Outros	40	28,5
Duração lesão (mês)		
01 mês	96	55,5
02 meses	55	31,8
≥ 03 meses	22	12,7
Tipo lesão		
Ulcerada	263	92,6
Não ulcerada	21	7,4
Característica lesão		
Úmida	246	86,6
Mínima	05	1,8
Seca	23	8,1
Outros	10	3,5

3. Diagnóstico laboratorial

A tabela 6 apresenta os resultados do diagnóstico laboratorial. Em relação ao IDRM, 163(96,4%) dos pacientes o apresentou positivo e (06)3,6% pacientes o apresentou negativo -

porém com clínica e epidemiologia positiva. Em relação à anatomia patológica, 37(21,4%) apresentaram características conclusivas de LTA (presença de amastigostas) e 135(78%) mostraram características sugestivas da doença (presença de alterações histopatológicas inespecíficas).

Tabela 6. Diagnóstico laboratorial dos pacientes atendidos no CERDEJJC, Município de Jiquiriçá, Bahia.

Características	Frequência absoluta	Frequência relativa
IDRM		
Positivo	163	96,4
Negativo	06	3,6
Total	173	100,0
Biópsia		
Característica	37	21,4
Sugestiva	136	78,6
Total	173	100,0

4. Randomização terapêutica

Conforme referido anteriormente, os 173 pacientes foram alocados de forma randomizada entre os 02 grupos de tratamento. Destes, 94(54,3%) foram submetidos à terapêutica com Glucantime (G2), enquanto que 79(45,7%) foram tratados com pentamidina (G1). Os resultados da análise da homogeneidade entre os grupos em relação às variáveis clínicas e referentes ao tratamento realizado demonstraram que os grupos são comparáveis entre si, não havendo diferença estatisticamente significante na distribuição das variáveis analisadas. O sexo masculino foi mais prevalente nos dois grupos, com 48(60,8%) em G1 e 56(59,6%) em G2. Quanto à cor, a parda foi mais prevalente, com 39(49,4%) em pentamidina e 54(57,4%) em Glucantime, seguida da cor branca em G1 (27,8%) e negra (22,3%) em G2. A média de idade foi de 28,6 anos com desvio padrão de 12,76 para Pentamidina, e de 30,5 anos com desvio padrão de 13,27 para Glucantime. Em relação ao possível local de infecção, dos pacientes alocados no grupo G1, 39(49,4%) residiam em Jiquiriçá, seguido de 15(19,0%) que residiam em Mutuípe. Dos pacientes pertencentes ao grupo G2, 38(40,4%) residiam em Mutuípe, seguido de 37(39,4%) que residiam em Jiquiriçá. Em relação à ocupação, o trabalho em lavoura também foi predominante entre os grupos, com 67(84,8%) que usaram

Pentamidina e 82(87,3%) que usaram Glucantime. A análise da homogeneidade entre os dois grupos terapêuticos encontra-se na tabela 7.

Tabela 7. Análise da homogeneidade entre os grupos submetidos à terapêutica com o Glucantime e Pentamidina em relação às características sócio-demográficas.

Variáveis	TERAPÊUTICA		
	Pentamidina (n=79)	Glucantime (n=94)	*p-valor*
Sexo	**n(%)**	**n(%)**	**0,94**
Masculino	48(60,8)	57(60,6)	
Feminino	31(39,2)	37(39,5)	
Cor da pele			**0,44**
Branco	22(27,8)	19(20,2)	
Pardo	39(49,4)	54(57,4)	
Negro	18(22,8)	21(22,3)	
Idade média (anos)	**28,6(±12,76)**	**30,5(±13,27)**	**0,55**
12-20	25(31,6)	23(24,4)	
21-30	24(30,3)	34(36,2)	
31-40	15(19,0)	12(12,8)	
41-50	11(14,0)	18(19,2)	
51-60	04(5,1)	07(7,4)	
Local infecção			**0,008**
Jiquiriçá	39(49,4)	37(39,4)	
Mutuípe	15(19, 0)	38(40,4)	
Ubaíra	11(13,9)	06(6,4)	
Laje	11(13,9)	12(12,8)	
Amargosa	03(3,8)	01(1,1)	
Ocupação			**0,53**
Lavrador	67(84,8)	82(87,3)	
Outros	12(15,2)	12(12,7)	

5. Características clínicas

A tabela 8 apresenta as principais características clínicas e laboratoriais da amostra. O número de lesões apresentada pelos pacientes foi, na maior parte dos casos, de apenas 01 lesão, com 54(68,3%) dos pacientes do G1 e 59(62,8%) pacientes do G2. Das 132 lesões encontradas nos 79 pacientes de G1, a maioria localizava-se em membros inferiores (47,7%).

No G2, das 152 lesões presentes nos 94 pacientes, a maioria localizou-se neste mesmo segmento corporal (52,0%).

Em relação à área (tamanho) da lesão, o grupo mais prevalente de lesão foi aquele medindo entre 1,1-3,0cm, com média de 2,13cm em 76,9% dos pacientes do G1, e média de 2,16cm, em 69,2% pacientes do G2, mostrando valores bem próximos entre os grupos; seguindo-se de lesões entre 3,1-5,0cm em 11,6% e 18,7% dos pacientes do Gl e G2, respectivamente. Os membros superiores foram o segundo local mais acometido por lesões em ambos os grupos.

O tempo médio de evolução das lesões, no momento da inclusão no estudo, foi de 1,6 meses, com desvio padrão igual para os dois grupos. As lesões eram úmidas em sua maioria, e essa característica foi predominante em ambos os grupos. A IDRM foi positiva em 75(94,9%) dos pacientes do grupo de Pentamidina e em 92(97,9%) do grupo de Glucantime.

Tabela 8. Características clínicas dos pacientes incluídos no ensaio segundo terapêutica.

Variáveis	TERAPÊUTICA		
	Pentamidina (n=79)	Glucantime (n=94)	*p-valor*
Nº de lesões	**n(%)**	**n(%)**	**0,28**
01	54(68,3)	59(62,8)	
02	16(20,3)	17(18,1)	
≥03	09(11,4)	18(19,1)	
Localização lesão			**0,29**
Cabeça	24(18,2)	17(11,2)	
Tórax	16(12,1)	20(13,1)	
Membros superiores	29(22,0)	36(23,7)	
Membros inferiores	63(47,7)	79(52,0)	
Área lesão Média (SD)	**2,13(±0,94)**	**2,16(± 1,15)**	**0,20**
< 1,0 cm	09(6,8)	09(5,9)	
1,1 – 3,0 cm	114(86,4)	124(81,6)	
3,1 – 5,0 cm	09(6,8)	17(11,2)	
5,1 – 7,0 cm	00(0,0)	02(1,3)	
Tempo doença Média (SD)	**1,6(±1,01)**	**1,64(± 0,9)**	**0,74**
01 - 02 meses	70(89,6)	81(91,1)	
03 - 04 meses	08(9,1)	05(6,7)	
≥05 meses	01(1,3)	02(2,2)	
Característica lesão			**0,80**
Úmida	66(79,5)	72(75,0)	

Mínima	03(3,6)	05(5,2)	
Seca	11(13,3)	12(12,5)	
Outros	03(3,6)	07(7,3)	
IDRM			**0,25**
Sim	75(94,9)	92(97,9)	
Não	04(5,1)	02(2,1)	

6. Avaliação geral do tratamento

A evolução dos pacientes em relação ao tempo de acompanhamento está descrita na tabela 10. A avaliação da regularidade do tratamento foi feita no 20° dia (D20), uma vez que este foi o tempo necessário para finalizar as aplicações de ambas as medicações (isotionato de pentamidina necessitou de 05 aplicações e Glucantime de 20 aplicações).

A tabela 10 demonstra valores cumulativos para Avaliação do Tratamento (Regular, Irregular e Abandono). No 20° dia de tratamento (D20), 64(81%) dos pacientes do G1 referiram uso regular da medicação (não houve interrupção das aplicações) e 85(90,4%) referiram o mesmo no G2. Nove pacientes faltaram à consulta e 10 abandonaram o estudo neste período, impossibilitando a avaliação da regularidade nestes 19 casos. Ao final de 03 meses pós-término do tratamento (D110), um total de 12 pacientes abandonaram o estudo - 06(7,6%) pacientes do G1 e 06(6,3%) pacientes do G2.

Os dados da tabela 10 referentes à Avaliação Clínica demonstram os desfechos principais (cura clínica e falha terapêutica). Anteriormente aos 03 meses de avaliação pós-tratamento, os desfechos principais não foram analisados (uma vez que classificação em “cura clínica” ou “falha terapêutica” somente pode ser feita após este período – ver **critérios de avaliação clínica**). Assim, no grupo submetido à pentamidina (G1) avaliados no D20 (já finalizado o uso da medicação), 48(60,8%) apresentaram melhora clínica, 15(19%) mantiveram-se estáveis, 05(6,3%) apresentou piora e 11(13,9%) não retornaram para a consulta neste momento. No 3º mês pós-tratamento (D110), 25(31,7%) dos pacientes do G1 apresentaram cura clínica, 32(40,5%) falha terapêutica e 08(10,1%) não compareceram à avaliação. Os demais mantiveram-se com melhora clínica ou estáveis. Em relação ao grupo submetido ao Glucantime (G2) avaliados em D20 (finalizado o uso da medicação), 70(74,5%) apresentaram melhora clínica, 12(12,8%) mantiveram-se estáveis, 04(4,2%) apresentaram piora clínica e 08(8,5%) não retornaram para a consulta neste momento. No 3º mês pós-tratamento (D110), 51(54,2%) apresentaram cura clínica, 19(20,2%) falha terapêutica e 09(9,6%) não retornaram à consulta. Os demais mantiveram melhora ou estabilidade clínica.

Dados referentes ao surgimento de novas lesões demonstraram que a maioria dos pacientes que referiu estes achados durante todo o período analisado (exceção em D80) foram aqueles submetidos ao Glucantime (G2), num total de 19(20,2%). Em G1 e G2, novas lesões surgiram num total de 03(3,8%) e 08(10,1%) pacientes, respectivamente, ao longo dos 110 dias de avaliação. A tabela 10 mostra estes mesmos pacientes ao longo do período citado (a não coincidência destes valores na tabela equivalem ao não retorno de todos os 03 e 08 pacientes para nova consulta em cada D).

Dados referentes ao **Aspecto Clínico das Lesões** (ver critérios de classificação) ao longo das avaliações também está descrito na tabela 10. No D20, 34(43%) apresentaram cura parcial e 30(33%) mantiveram úlcera ativa no grupo da pentamidina (G1). No grupo do Glucantime (G2), estes valores foram de 48(51,1%) e 30(31,9%), respectivamente. No D110, coincidente aos desfechos principais, 25(31,7%) apresentaram cura total e 32(40,5%) mantiveram úlcera ativa no grupo G1. Estes valores foram 51(54,2%) e 19(20,2%) no G2, respectivamente. Todos os outros pacientes não incluídos nestas classificações, tanto em G1 quanto em G2, mantiveram lesões características de cura parcial na avaliação de 3 meses pós-tratamento (D110).

Os dados referentes à Conduta, demonstrados na tabela 10, oferecem informações acerca da realização de nova série com Glucantime naqueles pacientes considerados falha terapêutica. Trinta e um(39,2%) dos pacientes do G1 e 20(21,2%) do G2 foram submetidos a tal conduta. Entretanto, destes 20 casos do G2, 02 foram submetidos a uma nova série de Glucantime associada à Pentoxifilina.

Tabela 9. Avaliação geral da evolução dos pacientes do ensaio terapêutico tratados no CERDEJJC, Município de Jiquiriçá, Bahia

Tempo de Evolução	10 dias (D10)		20 dias (D20)		1 mês (D50)		2 meses (D80)		3 meses (D110)	
	Pen	Sb^{+5}	Pen	Sb^{+5}	Pen	Sb^{+5}	Pen	Sb^{+5}	Pen	Sb^{+5}
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Avaliação do tratamento										
Regular	_	_	64(81,0)	85(90,4)	_	_	_	_	_	_
Irregular	04(5,1)	01(1,1)	04(5,0)	01(1,0)	_	_	_	_	_	_
Falt. cons.	02(2,5)	03(3,2)	06(7,6)	03(3,2)	01(1,2)	02(2,1)	01(1,2)	02(2,1)	02(2,5)	03(3,2)
Abandono	03(3,8)	04(4,2)	05(6,4)	05(5,4)	05(6,3)	06(6,3)	06(7,6)	06(6,3)	06(7,6)	06(6,3)
Avaliação clínica										
Cura	_	_	_	_	_	_	_	_	25(31,7)	51(54,2)
Melhora	46(58,2)	67(71,3)	48(60,8)	70(74,5)	47(59,5)	63(67,0)	44(55,7)	66(70,2)	09(11,4)	12(12,8)
Estável	28(35,5)	20(21,3)	15(19,0)	12(12,8)	09(11,4)	12(12,8)	02(2,5)	02(2,1)	05(5,3)	03(3,2)
Piora	_	_	05(6,3)	04(4,2)	17(21,5)	11(11,7)	26(32,9)	18(19,2)	_	_
Falha	_	_	_	_	_	_	_	_	32(40,5)	19(20,2)
sa*	05(6,3)	07(7,4)	11(13,9)	08(8,5)	06(7,6)	08(8,5)	07(8,9)	08(8,5)	08(10,1)	09(9,6)
Aspecto da lesão										
Cura total	_	_	04(5,1)	08(8,5)	09(7,6)	26(27,7)	19(24,0)	44(46,8)	25(31,7)	51(54,2)
Cura parc.	28(35,5)	35(37,2)	34(43,0)	48(51,1)	37(56,1)	38(40,4)	25(31,7)	22(23,4)	14(17,7)	18(19,1)

Úlc. Ativa	46(58,2)	52(55,3)	30(38,0)	30(31,9)	23(34,8)	22(23,4)	28(34,4)	20(21,3)	32(40,5)	19(20,2)
sa*	05(6,3)	07(7,5)	11(13,9)	08(8,5)	06(1,5)	08(8,5)	07(8,9)	08(8,5)	08(10,1)	09(9,5)
Nova lesão										
Sim	03(3,8)	08(8,5)	02(2,5)	04(4,3)	01(1,0)	04(4,3)	02(2,5)	01(1,0)	00(00)	02(2,1)
Não	71(89,9)	79(84,0)	66(83,5)	82(87,2)	72(76,6)	82(87,2)	70(88,6)	85(90,5)	71(89,9)	83(88,3)
sa*	05(6,3)	07(7,5)	11(14,0)	08(8,5)	06(6,4)	08(8,5)	07(8,9)	08(8,5)	08(10,1)	09(9,6)
Conduta										
Expectante	74	87	59	74	52	53	44	35	50	33
Série Sb^{+5}	_	_	05	03	12	07	09	07	05	01
Sb^{+5} + Pentox	_	_	_	01	_	_	_	_	01	_
Cura	_	_	04	08	09	26	19	44	25	51
sa*	05	07	11	08	06	08	07	08	08	09

Legenda:

sa*: Sem avaliação (abandono ou falta à consulta)

7. Análise dos desfechos principais - cura clínica e falha terapêutica

A tabela 10 expõe o resultado da análise dos desfechos principais (cura clínica e falha terapêutica) entre o grupo submetido à pentamidina comparada ao Glucantime. Dos 173 pacientes, 161 finalizaram o tratamento, sendo 73(95,0%) pacientes alocados no G1 e 88(93,6%) pacientes alocados no G2.

A incidência de cura clínica foi superior nos pacientes tratados com Glucantime, num total de 51(54,3%), enquanto que entre os pacientes tratados com pentamidina, 25 (31,6%) apresentaram o mesmo desfecho. Em relação à incidência de falha terapêutica, esta foi superior no grupo da pentamidina, com 32(43,8%) casos. No G2, este desfecho ocorreu em 19(21,6%) casos. Seis (7,6% e 6,4%, respectivamente) abandonos ocorreram no G1 e G2 ao longo de 110 dias (até 3 meses pós-tratamento).

Tabela 10. Análise dos desfechos principais entre os grupos do isotionato de pentamidina comparado ao Glucantime® no tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) durante 03 meses.

Avaliação Clínica	TERAPÊUTICA	
	Pentamidina (n=79)	Glucantime ® (n=94)
	n (%)	n (%)
Finalizaram acompanhamento (3meses):	73(92,4)	88(93,6)
- Incidência de Cura Clínica	25(34,2)	51(57,9)
- Incidência de Falha	32(43,8)	19(21,6)
Abandono:	06 (7,6)	06 (6,4)

8. Análise exploratória da associação entre características clínico-laboratoriais e desfechos principais - cura clínica e falha terapêutica.

Na tabela 11 foram incluídos os pacientes com o desfecho principal segundo o sexo. Em relação às taxas de cura, o masculino demonstrou superioridade em ambos os grupos. No G1, 16(33,3%) dos 48 homens apresentaram cura clínica após três meses de evolução. No G2, 35(61,4%) dos 57 homens também a apresentaram neste mesmo período. As taxas foram mais elevadas no grupo tratado com Glucantime®. Em relação ao sexo feminino, 09(29,0%) das 31 mulheres do G1 e 16(43,2%) das 37 mulheres do G2 apresentaram cura clínica em três meses. As taxas também foram superiores, assim como no sexo masculino, no grupo submetido ao Glucantime®.

Em relação às taxas de falha terapêutica no sexo masculino, 23(47,9%) dos 48 homens do G1 e 07(12,3) dos 57 homens do G2 cursaram com este desfecho. As maiores taxas para este sexo, portanto, mostraram-se naqueles submetidos ao isotionato de pentamidina. No sexo feminino, 09(29,0) das 31 mulheres do G1 e 12(32,4) das 37 mulheres do G2 cursaram com falha após três meses de evolução. Assim, as maiores taxas, ao contrário do sexo masculino, foram naquelas submetidas ao Glucantime®.

A tabela 11 demonstra também os desfechos principais segundo cor de pele. No G1, as maiores taxas de cura se deram na cor negra (38,9%), enquanto no G2 se deram na cor parda (55,5%). Em relação às taxas de falha terapêutica, no G1 as maiores ocorreram na cor branca (50,0%) e no G2 ocorreram também nesta (26,3%).

Em relação ao desfecho principal segundo idade, também exposto na tabela 11, as maiores taxas de cura no G1 foram naqueles de 31-40 anos (53,3%), enquanto que no G2 estas ocorreram naqueles de 21-30 anos (60,7%). Considerando todas as faixas etárias, as maiores taxas de cura se deram no grupo submetido ao Glucantime. Em relação às taxas de falha terapêutica, no G1 as maiores se deram entre 41-50 anos (54,5%) e no G2, entre 31-40 anos (33,3%). Para todas as faixas etárias, as taxas de falha terapêutica foram maiores no grupo submetido ao isotionato de pentamidina, com exceção do intervalo 31-40 anos – idade na qual as taxas foram semelhantes no G1 e no G2 (33,3%).

Em relação ao desfecho principal segundo média de duração da lesão ao se buscar atendimento médico (referida ao paciente na primeira consulta – D0), para o G1 e o G2, as maiores taxas de cura se deram naqueles com tempo superior (1,46 mês em G1 e 1,70 mês em G2). Para o número de lesões, as maiores taxas de cura se deram naqueles com menor quantidade, tanto para G1(média de 1,52 lesão) quanto para G2 (média de 1,70 lesão). Para a área da lesão, curaram mais aqueles que apresentavam tamanhos menores, também em G1(média de 1,76cm) e G2(média de 1,87cm).

Em relação ao desfecho principal segundo localização da lesão, as maiores taxas de cura se deram naqueles com lesões em tórax, tanto em G1(33,3%) quanto em G2(77,8%). As taxas de falha terapêutica foram maiores entre aqueles com lesão em cabeça em G1(46,1%) e em membros superiores em G2(20,0%).

A análise de desfechos principais segundo IDRM mostrou que naqueles que apresentaram leitura negativa, as taxas de falha terapêutica foram semelhantes em G1(50,0%) e G2(50,0%).

Tabela 11. Análise da associação de características clínico-demográficas e laboratoriais com a cura clinica, em pacientes do estudo.

	TRATAMENTO			
	Pentamidina		Glucantime ®	
Característica	Cura (n=25)	Falha(n=32)	Cura(n=51)	Falha(n=19)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sexo				
Masculino	16(64,0)	23(71,9)	35(68,6)	07(36,8)
Feminino	09(36,0)	09(28,1)	16(31,4)	12(63,2)
Cor da pele				
Branca	04(16,0)	11(34,4)	10(19,6)	05(26,3)
Parda	14(56,0)	16(50,0)	30(58,8)	09(16,4)
Negra	07(28,0)	05(16,6)	11(21,5)	05(23,8)
Idade Média (anos)	**27,7±10,5**	**30,0±13,7**	**28,8±11,1**	**31,7±17,4**
12-20	09(36,0)	09(28,1)	11(21,6)	03(13,0)
21-30	05(20,0)	10(31,3)	22(43,1)	07(20,5)
31-40	08(32,0)	05(15,6)	07(13,7)	04(33,3)
41-50	03(12,0)	06(18,7)	08(15,7)	03(16,7)
> 50	00(0,0)	02(6,3)	03(5,9)	02(28,5)
Duração lesão				
Média (mês)	1,46±0,72	1,39±0,70	1,70±1,14	1,67±0,69
N° lesão				
Média	1,52±1,12	1,72±1,55	1,70±0,99	2,0±1,88
Área da lesão				
Média (cm)	1,76±1,10	2,11±0,73	1,87±1,01	2,45±1,72
Local lesão				
Cabeça	04	06	03	01
Tórax	02	01	07	01
Membro superior	03	05	14	05

Membro inferior	16	20	35	12
IDRM				
Positivo	25(100,0)	30(93,7)	50(98,0)	18(94,7)
Negativo	00(0,0)	02(6,3)	01(2,0)	01(5,3)

9. Análise comparativa dos eventos adversos nos grupos de estudo

A tabela 12 demonstra as frequências globais dos eventos adversos apresentados em cada grupo de tratamento. Foi questionado aos pacientes na avaliação do D10 e D20 sobre o surgimento de efeitos colaterais durante ou após o término da medicação. No D10 o G1 já havia finalizado o tratamento (isotionato de pentamidina – 05 aplicações IM) e, somente no D20 o G2 igualmente o fez (Glucantime – 20 aplicações EV).

No G1, dos 74 pacientes que retornaram para a consulta em D10, 36(48,7%) referiram efeitos colaterais. O mais comum foi náuseas e/ou vômitos, referido por 15(41,6%) dos 36(100,0), seguido por artralgia(33,3%) e mialgia(27,7%). Anorexia(16,6%) foi o menos referido. Em D20, cerca de 10-15 dias após o término da medicação neste grupo, 09(13,2%) dos 68(100,0) pacientes que retornaram para consulta referiram efeitos colaterais, sendo mialgia(26,3%) o mais relatado e náuseas e/ou vômitos(10,5%) o menos relatado.

No G2, dos 87 pacientes que retornaram para a consulta em D10, 33(37,9%) referiram efeitos colaterais. O mais comum foi artralgia(17,1%), seguido de anorexia(15,6%). O menos referido foi náuseas e/ou vômitos(9,6%), juntamente a dor abdominal(9,6%). Em D20, artralgia e mialgia foram igualmente comuns, sendo referidos por 11(26,6%) dos 86(100,0) pacientes que retornaram para consulta neste dia. Náuseas e/ou vômitos(4,8%) foi o menos relatado .

No G1, 45 pacientes apresentaram algum evento adverso entre o início do tratamento e o vigésimo dia de avaliação, sendo que no D10 foram 48,7% dos pacientes e no D20, a incidência diminuiu para 13,2%, possivelmente porque o tratamento já havia terminado há 10 dias. No G2, 54 pacientes referiram efeitos colaterais, 37,9% no D10 e 24,4% no D20.

Em relação ao tipo de evento adverso, verificou-se que, no D10 a anorexia foi mais presente em pacientes que usaram Glucantime, e náuseas e vômitos esteve mais presente em quem fez uso de pentamidina. Os demais efeitos adversos tiveram incidência semelhante entre os grupos. No D20 maior número de pacientes que usaram Glucantime, apresentaram

artralgia. No grupo do isotionato de pentamidina mais pacientes referiram dor abdominal, náuseas e vômitos. Os demais efeitos foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 12: Análise comparativa da incidência dos efeitos colaterais entre os dois grupos do ensaio terapêutico, no D10 e D20 tratados no CERDEJJC, Município de Jiquiriçá, Bahia.

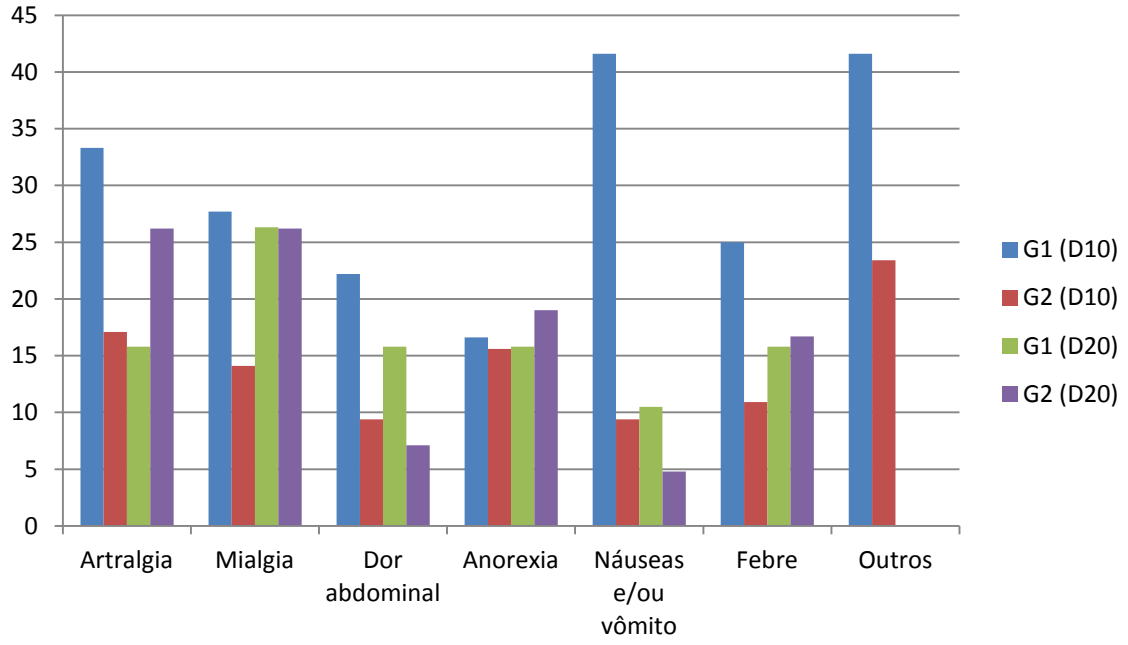
EFEITOS COLATERAIS	TERAPÊUTICA			
	Pentamidina		Glucantime Sb^5	
	D 10	D 20	D10	D20
Efeitos colaterais	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**	**n(%)**
Sim	36(48,7)	09(13,2)	33(37,9)	21(24,4)
Não	38(51,3)	59(86,8)	54(62,1)	65(75,6)
Quais				
Artralgia	12(33,3)	03(15,8)	11(17,1)	11(26,2)
Mialgia	10(27,7)	05(26,3)	09(14,1)	11(26,2)
Dor abdominal	08(22,2)	03(15,8)	06(9,4)	03(7,1)
Anorexia	06(16,6)	03(15,8)	10(15,6)	08(19,0)
Náuseas e/ou vômito	15(41,6)	02(10,5)	06(9,4)	02(4,8)
Febre	09(25,0)	03(15,8)	07(10,9)	07(16,7)
Outros	15(41,6)	_	15(23,4)	_

Tabela 13. Análise comparativa da incidência global de eventos adversos referidos ou questionados, para os pacientes do estudo.

EFEITOS COLATERAIS (D20)	TERAPÊUTICA	
	Pentamidina 09(13,2)	Glucantime 21(24,4)
Quais		
Artralgia	03(15,8)	11(26,2)
Mialgia	05(26,3)	11(26,2)
Dor abdominal	03(15,8)	03(7,1)
Anorexia	03(15,8)	08(19,0)
Náuseas e/ou vômito	02(10,5)	02(4,8)
Febre	03(15,8)	07(16,7)
Outros	_	_

No gráfico a seguir encontram-se os valores absolutos de efeitos colaterais para os dois grupos, no décimo (D10) e vigésimo (D20) dias de tratamento.

Figura 3. Distribuição de efeitos colaterais em D10 e D20, segundo terapêutica.



10. Análise comparativa das alterações em exames laboratoriais

A quantidade de pacientes que não retornaram com resultados de exames pós-tratamento foi elevada. Uma amostra de 25 pacientes em cada grupo (que retornaram com todos os exames solicitados) foi analisada. A seguir encontram-se as tabelas 14 e 15, referentes à distribuição dos pacientes segundo valores de referências dos exames laboratoriais.

Dos 25 pacientes que retornaram com os resultados após-tratamento do isotionato de pentamidina, 01(4,0%) apresentou alteração nos exames de bioquímica (uréia), com nível levemente acima do valor de referência. Dos 25 pacientes tratados com Glucantime, foram vistas as seguintes alterações: 01(4,0%) apresentou alteração em TGO e TGP e 02(8,0%) apresentaram alteração em amilase. A elevação nos níveis de TGO/TGP foi em duas vezes o valor de referência e a amilase elevou-se em três vezes.

Tabela 14. Avaliação das análises laboratoriais de 25 pacientes após tratamento com isotionato de pentamidina, segundo valores de referência.

Exames laboratoriais	Pentamidina		
	< VR(n)	VR(n)	> VR(n)
Hemograma			
Hemoglobina	01	22	02
Leucócitos	_	25	_
• Neutrófilos	_	25	_
• Eosinófilos	02	22	01
Plaquetas	_	25	_
Bioquímica			
Uréia	_	24	01
Creatinina	_	25	_
TGO	_	25	_
TGP	_	25	_
Amilase	01	24	_

Legenda: < VR = inferior aos valores de referência; VR = dentro dos valores de referências; >VR = superior aos valores de referência; n = número de pacientes com tal resultado.

Tabela 15. Avaliação das análises laboratoriais de 25 pacientes após tratamento com Glucantime, segundo valores de referência.

Exames laboratoriais	Glucantime		
	< VR	VR	> VR
Hemograma			
Hemoglobina	_	25	_
Leucócitos	_	25	_
• Neutrófilos	_	25	_
• Eosinófilos	02	20	03
Plaquetas	_	25	_
Bioquímica			
Uréia	_	25	_
Creatinina	_	25	_
TGO	_	24	01

TGP	_	24	01
Amilase	_	23	02

Legenda: < VR = inferior aos valores de referência; VR = dentro dos valores de referências; >VR = superior aos valores de referência; n = número de pacientes com tal resultado.

Segue resumo dos eventos ao longo de 110 dias de acompanhamento dos pacientes com LTA incluídos no estudo.

ESQUEMA DE EVENTOS

Avaliação	Datas 2010-2011																											
	S		E																									
Dias do Estudo	**0**		**0**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**20**	**30**	**60**	**90**	**180**	**360**
Consentimento Informado	x																											
Avaliação dos Critérios de Inclusão e Exclusão	x																											
Dados Demográficos, Fatores de Risco, Tratamentos Anteriores, etc.	x		x																									
Dados Vitais / Exames Físicos	x		X	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Outros Diagnósticos	x		X																									
Medicações			X																									
Tto com Glucantime			X	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x					
Tto com Pentamidina	x		X		x		X		x		x		x															
Medicação Concomitante	x		X	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x					
Avaliação de Efeitos Colaterais			X	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x					
Sinais e Sintomas	x		X	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x
Avaliação Laboratorial																												
Biópsia			X																									
IDRM			X																									
Bioquímica			X									x											x	x	x	x	x	x
Hematologia			X									x											x	x	x	x	x	x
Teste de Gravidez			X																									

RANDOMIZAÇÃO

S = seleção dos pacientes; E = entrada; 30= visita de 30 dias após tto; 60= visita de 60 dias após tto; 90= visita de 90 dias após tto; 180= visita de 180 dias após o tto; 360= visita de 360 dias após o tto.

X. DISCUSSÃO

A ampla presença da leishmaniose tegumentar americana (LTA) na região cacaueira localizada no Vale do Jiquiriçá (sudeste da Bahia), área de desenvolvimento deste estudo, juntamente com a necessidade de busca de melhores opções de tratamento para esta doença – que acomete tantas pessoas dessa região – foi a principal razão para este trabalho.

Para realizar o tratamento da LTA as pessoas afetadas procuram centros de tratamento que não raro encontram-se no município vizinho ou no próprio município. Porém, a quilômetros de distância dos locais onde residem. E geralmente não há transporte disponível para o local. Portanto, o deslocamento destas pessoas se dá de maneira difícil, acarretando dano físico (desgaste por conta de longas caminhadas sob o sol), econômico (gastos com transportes para chegarem aos destinos), social e psicológico (as lesões ocasionadas pela doença são estigmatizantes para muitos).

Além de todas as dificuldades encontradas na busca por atendimento médico, a terapêutica de primeira escolha em nosso país, o Glucantime, possui administração parenteral por 20 dias. Assim, estes pacientes, que não têm postos de saúde, PSFs ou unidades de programas semelhantes próximos às suas residências, deslocam-se diariamente para receberem a medicação. Não há perspectivas próximas de medicação via oral ou imunização, deixando aos médicos poucas opções de tratamento. Desta forma, a necessidade de drogas mais eficazes e com tempo de administração mais curto é imensa, uma vez que reduziria as dificuldades enfrentadas pelas populações comumente afetadas, além de prover menos desconforto físico.

Os antimoniais trivalentes (Sb III), tártaro emético, foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna em 1912. Sob a forma de antimoniais pentavalentes (SbV), são drogas utilizadas desde 1945. Os antimoniais pentavalentes persistem como medicamento de primeira escolha para o tratamento da LTA, estando longe de ser a terapêutica ideal devido às inúmeras desvantagens que acarreta (LIMA *et al*., 2007). Ensaios clínicos com diversos medicamentos têm sido descritos na literatura, com o objetivo de demonstrar maior eficácia e menor toxicidade em relação aos antimoniais pentavalentes. O isotionato de pentamidina foi a droga de escolha para nosso estudo, o mesmo tendo sido utilizado em pacientes nunca tratados antes ou que apresentaram resistência ao tratamento com antimoniais pentavalentes, realizado há tempo superior a seis meses (TAKHUR *et al*., 1991; SOTO-MENCIPE *et al*., 1993).

Este estudo, entretanto, não só tomou como meta o estabelecimento de nova terapêutica para a LTA. Possibilitou aos seus envolvidos ampliar experiências com populações carentes, desprovidas não somente de bens materiais, mas de atenção, cuidado, paciência, ouvidos com desejo de escutar suas palavras. Permitiu-nos, estudantes de medicina, dar enfoques além de patologias. Contribuiu para nos tornar um pouco mais Humanos na trajetória tão dura, fria e seca que a medicina costumeiramente direciona.

O objetivo principal deste trabalho foi comparar a eficácia entre o Glucantime e a pentamidina no tratamento da leishmaniose tegumentar, em sua forma cutânea. O diagnóstico de LTA foi baseado inicialmente na avaliação clínica associada a um teste cutâneo de hipersensibilidade tardia (IDRM) positivo. A confirmação diagnóstica por visualização do parasita foi realizada através de exame histopatológico.

A análise estatística demonstrou homogeneidade entre os grupos quanto às variáveis: sexo, idade, possível local de infecção, número, características, localização e áreas de lesões, tempo de evolução e positividade para IDRM. Os dados obtidos ao longo do período de avaliação de 110 dias permitiu-nos as seguintes conclusões sociodemográficas: a grande maioria dos acometidos pela LTA, como já sabido há muito, são pessoas de classe baixa-muito baixa, geralmente com renda mensal inferior a 01 salário mínimo. A cor de pele mais afetada foi a parda; a principal ocupação referida foi a de lavrador (trabalhadores rurais); muitos não possuíam instalações sanitárias em suas residências ou nos arredores desta; grande parte referiu possuir animais em seus domicílios (cães e/ou galináceos foram os mais prevalentes). A maioria foi proveniente das cidades de Jiquiriçá e Mutuípe.

Em relação ao perfil da população analisada, a maior parcela afetada foi do sexo masculino; de idade entre 12-30 anos (maior taxa economicamente ativa); geralmente possuíam 01 lesão na primeira avaliação, comumente de característica ulcerada, úmida, de tamanho entre 1-3cm, com duração igual ou inferior a 01 mês, mais frequentemente acometendo membros inferiores. Grande parte apresentou linfonodomegalia (inguinal foi a mais encontrada), IDRM positivo e biópsia apenas sugestiva de LTA (ausência de amastigotas).

Em relação à randomização, esta foi realizada através do programa Epi Info, suscitando distribuição entre os grupos tratados com Pentamidina (G1) e Glucantime (G2). Desta forma, 79 pacientes foram submetidos àquela droga e 94 a esta. Entre os paciente do G1, considerando-se “cura clínica”, a maioria que cursou com este desfecho foram aqueles do sexo masculino; cor parda; idade entre 12-20 anos; duração da lesão ≤ 1 mês; tamanho entre

1-3cm; lesão única; aspecto úmido; localização em MMII. Todos apresentaram IDRM positivo. Para este mesmo desfecho, no G2, os perfis mais encontrados também foram sexo masculino; cor parda; duração da lesão ≤ 1 mês; tamanho entre 1-3cm; lesão única; aspecto úmido; localização em MMII. Entretanto, diferentemente do G1, o intervalo de idade que apresentou maiores taxas de cura foi a entre 21-30 anos. Um (01) dos 51 pacientes clinicamente curados deste grupo apresentava IDRM negativo.

Costa (1986), em estudo realizado na região de Corte de Pedra (Bahia), descreveu a ocorrência de cura de 92,3% em pacientes tratados com Glucantime (20mg/ SbV/ kg/ dia) por um período de 10 dias. Porém, para se chegar a este índice, a maioria dos pacientes tiveram que receber uma segunda série da medicação. Em outro trabalho descrito por Costa *et al*., realizado na mesma região em 1988, o uso de Glucantime (8mg/ SbV/kg/ dia) por 10 dias demonstrou taxa de cura de 40% com única série desta medicação, ocorrendo elevação para 90% após 3 séries.

Em relação ao desfecho "falha terapêutica", a maior ocorrência no G1 deu-se em pacientes com lesões de maior extensão (diâmetro médio de 1,87cm), duração mais prolongada (1,7 mês) e número de lesões > 01. No G2, este desfecho foi mais frequente entre o sexo feminino, e assim como no G1, quando as lesões possuíram maior extensão (média de 2,45cm), maior duração (1,6 mês) e maior número (média de 02 lesões). A maioria dos pacientes que obtiveram IDRM negativo na avaliação inicial (D0) evoluíram com falha terapêutica.

A sensibilidade e especificidade do teste IDRM foi analisada em um estudo de COSTA *et al.* (1996), mostrando valores correspondentes a 92,5% e 90.9%, respectivamente, considerado positivo uma enduração a partir de 5mm. Pacientes que apresentaram IDRM negativos apresentaram maior incidência de falha (COSTA *et al.;* 1996).

Em relação aos efeitos colaterais referidos por ambos os grupos, quase metade dos pacientes (48,7%) de G1 relataram este desfecho em D10. O mais referido foi náusea, associadas ou não a vômitos. No G2, 37,9% relataram este mesmo desfecho em D10. Entretanto, diferentemente de G1, artralgia, mialgia e anorexia foram os mais referidos, estando geralmente associados. Número superior de pacientes do G2 apresentaram novas lesões ao longo do tratamento (8 (8,5%) no G2 contra 03(3,7%) no G1). No que se refere às alterações laboratoriais, apenas no G2 houve aumento nos níveis séricos de TGO, TGP e amilase.

Correia-Filho *et al*. (1996), em um estudo comparativo, avaliou a eficácia do antimoniato de metilglucamina, o isotianato de pentamidina e sulfato de aminosidine no tratamento da forma cutânea de LTA causada por *L.(V) brasiliensis.* Neste estudo não foi encontrada diferença entre os tratamentos. Após o período de um ano de acompanhamento dos pacientes, a incidência de cura encontrada foi superior a 90% e a freqüência de efeitos colaterais graves não foi observada em nenhum dos esquemas realizados.

No nosso estudo também não foram observados eventos adversos graves em nenhum dos esquemas propostos. Entre os pacientes que fizeram uso de pentamidina, nenhum desenvolveu hiperglicemia durante ou após o tratamento. Alguns estudos mostram que a toxicidade das diamidinas aromáticas é um fator limitante do seu uso. Hipoglicemia e hiperglicemia foram relatadas em diversos estudos, (BERMAN, 1997). Em 1995, em trabalho realizado por Costa *et al*., foi relatado um(01) caso de diabetes mellitus em decorrência do tratamento de um paciente com LTA por pentamidina.

Análises estatísticas referentes à significância dos resultados obtidos para o Glucantime e pentamidina ainda estão em processo. Desta maneira, ainda não foram comparadas a eficácia terapêutica entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime®) no esquema padrão *versus* isotionato de pentamidina em dose reduzida – objetivo principal deste estudo.

Existem grandes dificuldades de comparação entre antimoniatos e pentamidina através de resultados obtidos entre os autores, uma vez que os estudos realizados com LTA não têm padronização quanto ao tempo de acompanhamento após tratamento. Em nosso estudo, as dificuldades implicadas no deslocamento dos pacientes ao centro de referência (CERDEJJC) também acarretaram repercussões na avaliação ao retorno, impedindo regularidade do seguimento para alguns casos. As perdas após três meses de acompanhamento pós-tratamento (D110) foram grandes, já que quando em fase de melhora ou curados, muitos pacientes evadem do centro. Pelos mesmos motivos, o número de pacientes que realizaram exames laboratoriais após término do tratamento foi reduzido.

A busca por medicações com maior eficácia, menor toxicidade, acarretando menores efeitos adversos e desconforto ao paciente, de fácil utilização, grande segurança e baixo custo faz-se urgentemente necessária, uma vez que as drogas disponíveis até o momento encontram-se muito aquém destas qualidades e a LTA surge como endemia crescente. Com o reduzido interesse farmacêutico na produção de drogas com estes traços, espera-se determinar qual

reúne maiores vantagens dentre as que se encontram atualmente no mercado. Esta é a razão deste estudo.

XI. SUMMARY

Title: A comparative study between the N-methyl glucamine antimonate (Glucantime +5) and pentamidine isethionate in american cutaneous leishmaniasis.

Background: The prognosis of cutaneous leishmaniasis (CL) with the use of pentavalent antimony (SbV) is usually considered good, although some cases become refractory. Unfortunately, there are not markers of disease severity or response to treatment, limiting the use of more effective forms of treatment. In some cases the use of other drugs such as amphotericin B and pentamidine, considered 2nd choice in the treatment of CL, is required.

Objective: This study aims to compare the N-methylglucamine antimoniate (standard dose) and pentamidine isethionate (low dose), trying to compare therapeutic efficacy, cure rates and time required for this outcome, incidence of side effects, toxicity and recurrence.

Metodologia: Therapeutic randomized trial comparing the use of antimony-N-methylglucamine versus pentamidine isethionate in patients with CL, since few studies carried out with lower doses of this drug have shown promising results. The study occurred on CERDEJJC, located in the municipality of Jiquiriçá (BA), with duration of 3 years (2008-2011). The sample size was 180 patients.

Results: The absolute data demonstrated greater regularity of medication use and higher rates of healing in the group of glucantime. The group submitted to pentamidine showed higher rates of treatment failure, although minor side effects and toxicity. Statistical analyzes are still being held.

Conclusion: More research is needed to elucidate new therapeutic regimens with proven antileishmanial drugs, especially when leishmanias circulating in certain environments are known as the Southwest region of Bahia, where there is a predominance of *L. V. braziliensis*. With these new schemes, would reduce the frequency of neglect and irregularity in treatment, as observed when using the N-methylglucamine antimoniate (Glucantime ®).

Keywords: Cutaneous leishmaniasis, diagnosis, treatment, randomized, N-methylglucamine antimoniate, pentamidine isethionate.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams ARD. Studies in chemotheraphy. XXVI. A case of indian Kala-azar treated with 4:4'-diamidono diphenoxypentane. Ann Trop Med Parasito; 35:53-54, 1941.
2. Alchalabi K, Gutterridge WE. Presence and properties of thymidylate sinthetase in trypanosomatids. Biochem Byophis Acta; 481:71-79, 1977.
3. Bafica A, Oliveira FO, Freitas LAR, Nascimento EG, Barral A. American Cutaneous Leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-metilglucamine antimoniate plus Pentoxifiline. Int J Dermatol; 42:2003-2007.
4. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis; 24:684-703, 1997.
5. Castilho TM, Camargo LM, Mcmahon-Pratt D, Shaw JJ, Floeter-Winter LM. A real-time polymerase chain reaction assay for the identification and quantification of American Leishmania species on the basis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Trop Med Hyg; 32:122-32, 2008.
6. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumina antimoniate. Trans R Soc Trop Med Hyg; 82:69-72, 1988.
7. Conte JE, Upton jr. RA, Len ET. Pentamidine pharmacokinetics in patientes with AIDS with impaired renal function. J Infect Dis; 156:885-890, 1984.
8. Correia-Filho D. Estudo comparativo entre o antimoniato de meglumina, isotionato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por Leishamania (Viannia) braziliensis (LVb). Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília, Brasília-DF, 1993.
9. Costa JML. Estudo clínico epidemiológico de um surto epidêmico de leishmaniose tegumentar americana em Corte de Pedra-BA. Dissertação de Mestrado, Universidade de Brasília. Brasília, 1986.
10. Costa JML. O uso clínico das pentamidinas (isotionato de pentamidina) com especial referência nas leishmanioses. Rev Acta Amaz; 23:163-172, 1993.

11. Costa JML, Moraes MSC, Saldanha ACR, Barral A, Burattini MN. Diabetes mellitus associated with pentamidine isethionate in diffuse cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop; 28:405-407, 1995.
12. Costa JML. Estudo da leishmaniose cutânea difusa no estado do Maranhão, Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares. Rev Soc Bras Med Trop; 31:401-403, 1998.
13. Costa JML. Epidemiologia das leishmanioses no Brasil. Gaz Méd Bahia; 75:3-23, 2005.
14. Costa JML, Nascimento EG, Cayres IR, Machado JG, Silva FEV, Gusmão CMPC, Machado CC, Barral A, Saldanha ACR. Ensaio terapêutico com isotionato de pentamidina na leishmaniose tegumentar (forma cutânea) causada por Leishmania braziliensis: eficácia e tolerância (in prelo).
15. Croft SL, Brazil RP. Effects of pentamidine isethionate ultrastructural and morphology of Leishmania mexicana amazonensis in vitro. Ann Trop Med Parasito; 76:37-43, 1982.
16. Cuba-Cuba C, Llanos-Cuentas EA, Barreto AC, Maganhães AV, Lago EL, Reed SG, Marsden PD. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of Leishmania braziliensis braziliensis transmission. I. Laboratory diagnosis. Rev Soc Bras Med Trop; 17:161-67, 1984.
17. Cuba CAC, Netto EM, Marsden PD, Rosa AC, Llanos-Cuentas EL, Costa JML. Cultivation of Leishmania braziliensis braziliensis from skin ulcers in man under field conditions. Trans R Soc Trop Med Hyg; 80: 456-457, 1986.
18. Donnelly H, Bernard EM, Rothokotter H, Gold JWM, Armstrong D. Distribution of pentamidine in patientes with AIDS. J Infect Dis; 157:985-989, 1988.
19. Fundação Nacional de Saúde. Guia de Controle de Leishmaniose Tegumentar Americana, 2000.
20. Gale EF, Folkes JP. Actions of pentamidine on the metabolism of staphylococcus aureus. Biochem Biophis Acta; 144:467-470, 1967.
21. Gontijo B, Carvalho ML. Leishmaniose Tegumentar Americana. R Rev Soc Bras Med Trop; 36:71-80, 2003.
22. Hendricks L, Wright M. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis by in vitro cultivation of saline aspirates in Schneider's Drosophila medium. Am J Trop Med Hyg; 28: 962-964, 1979.

23. Kim MK, Lee JL, Cho HS, Bae SH, Ryoo HM, Lee SH, Hyun MS. The hematologic response to anti-apopitotic cytokine therapy: results of pentoxifiline, ciprofloxacin, and dexamethasone treatment for patients with myelodysplastic syndrome. J Korean Med Sci; 21:40-45, 2006.
24. Lessa H, Machado P, Lima F. Sucessful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifiline plus antimony. Am J Trop Med Hyg; 65:87-89, 2001.
25. Lima EB, Motta JOC, Porto C, Sampaio RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. An Bras Dermatol; 82(2):111-24, 2007.
26. Lourie EM, Xorke W. Studies in chemotherapy. XXI. The trypanocidal action of Certain aromatic diamidines. Ann Trop Med Parasito; 33:289-304, 1939a.
27. Lowry OH, Rosenbrough MI, Fara AL, Dall RS. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem; 193: 265-275, 1951b.
28. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick AN, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba CAC, Marsden PD. Histopalogia da leishmaniose tegumentar por Leishmania braziliensis braziliensis - Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. Rev Inst Med Trop Sao Paulo; 28:253-62, 1986.
29. Marsden PD, Nonata RR. Mucocutaneous leishmaniasis. A review of clinical aspects. Rev Soc Bras Med Trop; 9:309-26,1975.
30. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. Rev Soc Bras Med Trop; 18:187-198, 1985.
31. Marsden PD. Mucosal Leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg; 80:859-76,1986.
32. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) braziliensis L(V)b in Três Braços, Bahia–Brazil. Rev Soc Bras Med Trop; 27:93-101,1994.
33. Meshnick SR, Cerami A. Host parasite interface: biochemistry. Tropical and Geographic Medicine. New York. McGraw-Hill, 119-124, 1984.
34. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de controle e vigilância da leishmaniose tegumentar americana, 2007.
35. Murdock JK, Keystone JS. Two forms of pentamidine. CMAJ; 128:508, 1983.
36. Oliveira TS, Capp-Neto M, Martins BJA, Rodrigues HA, Antonino RMP, Magalhães AV. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 95:477-482, 2000.
37. Oliveira CI, Bafica A, Oliveira F, Favali CBF, Correa T, Freitas LAR, Nascimento EG, Costa JML, Barral A. Clinical utility of polimarase chain reaction-based detection

of Leishmania in the diagnosis of american cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis;. 37: 2003.

38. Paula CDR, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo de eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da Leishmaniose tegumentar americana. Rev Soc Bras Med Trop; 2003;36:365-71.
39. Pessoa SB, Pestana BR. A intradermorreação de Montenegro nas campanhas sanitárias contra leishmaniose. Arq Hig Sao Paulo; 6:124-37, 1941.
40. Pradinauld R, Girardeau J, Saint-Marie, D. Pentamidina – Excelente terapêutica na leishamaniose cutânea. Esquema de tratamento idealizado na Guiana Francesa em dose única. An Bras Dermatol; 6:385-387, 1985.
41. Ribeira de Paula CD, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metilglucamina 20mgSb^{+5}/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. Rev Soc Bras Med Trop; 38:365-371, 2003.
42. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifyline in the tretment of cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol; 45:819-821, 2006.
43. Saldanha ACR, Romero GAS, Merchan-Hamann E, Magalhães AV, Macedo VO. Estudo comparativo entre estilbogluconato de sódio BP 88^{R} e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. Rev Soc Bras Med Trop; 32: 383-387, 1999.
44. Sampaio RNR, Soares SKP, Rosa AC, Netto EM, Magalhães AV, Marsden PD. Tratamento com pentamidina de seis casos da forma mucosa da leishmaniose tegumentar. An Bras Dermatol; 6: 439-442, 1988.
45. Sands M., Kron MA, Bronw RB. Pentamidine: a review. Rev Infect Dis; 41:187-194, 1985.
46. Snapper L, Lieben R, Greenspan E, Schneid D. Determination of stilbamidine and a hydroxystilbamildine, deposited in parenchymatous organs and tumours. Canc J; 4:1246, 1951.

47. Steck EA, Kinnamon KE, Rane DS, Hanson WL. Leishmania donovani, Plasmodium berghei, trypanosoma rhodesiense: Antiprotozoal effects of some amidine types. Exp Parasitol; 52:404-413, 1981.
48. Waalkes TP, De-Vita BT. The determination of pentamidine (4-4'-dia-midinophenoxypentane) in plasma, urine and tissue. J Lab Clin Med; 78:871-878, 1970.
49. Walton BC, Shaw JJ, Lainson R. Observations on the in vitro cultivation of Leishmania braziliensis. J Parasitol; 63: 118-1119, 1977.
50. Waring MJ. The effects of antimicrobial agents on ribonucleic acid polymerase. Mol Pharmacol; 1:1-13, 1965.
51. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis. Geneva, WHO, 1990. 158p (Technical Report Series 793).
52. Zajtchuk JT, Casler JD, Martins-Netto E, Grogl M., Neafie RC, Hessel CR., Magalhães AC, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis in Brazil. Laryngoscope; 99:925-39, 1989.

XIII. ANEXOS

Anexo I. Cronograma de Atividades da Iniciação Científica

CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Etapas	2008-2011												
	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago
Pesquisa bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cadastro dos pacientes			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Acompanhamento clínico			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Coleta de material			x	x	x	x	x	x	x				
Exames específicos e complementares			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Análise parcial dos dados						x						x	
Evolução dos pacientes			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Apresentação relatórios parciais/final												x	

Anexo II. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
Título do Projeto: Estudo comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar
Investigador Principal: Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa
Telefones: Local de Trabalho: 71-31 76 23 51 - Residencial 71-33 47 64 23
Você está participando de algum outro estudo clínico? _____ Sim _____Não

Sua Participação é Voluntária

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

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

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

Objetivos do Estudo

- Você está sendo convidado/a para participar de um estudo de pesquisa cujo nome é "Estudo comparativo entre o Antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime^{+5}) e o Isotionato de Pentamidina® em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar", tendo como objetivo tratar a leishmaniose tegumentar conhecida como "ferida brava". Nós esperamos estabelecer qual é a mais segura e ótima dose de Pentamidina que deve ser usada no tratamento da leishmaniose tegumentar "ferida brava", comparando com o Glucantime®, ambas são drogas consideradas leishmanicidas (drogas que matam o parasita *Leishmania*, responsável pela doença ferida brava), atuando em fases diferentes do metabolismo do parasita (fases do ciclo de vida) do mesmo;
- **Estudos anteriores já demonstraram que a Pentamidina tem poder leishmanicida com diversos esquemas terapêutico, incluindo o que nós pretendemos realizar, o que estes estudos foram criticados, foi em sua amostra de pacientes, sempre com pequenos grupos, impossibilitando uma conclusão definitiva sobre sua eficácia. Com o nosso estudo deveremos ter um numero de pessoas satisfatório para termos certeza quanto à importância da dose e tempo de tratamento com este medicamento;**
- **As drogas usadas neste estudo para tratar a ferida brava são as mesmas drogas que você usaria para tratar esta doença caso não estivesse participando deste estudo. O Glucantime® com esta dose, é considerada 1ª escolha no tratamento da leishmaniose tegumentar e a Pentamidina® de 2ª escolha (na impossibilidade do uso da 1ª, devemos usar a 2ª medicação). Não sabemos ainda, qual a melhor dose e**

o melhor tempo de tratamento com a Pentamidina® na leishmaniose tegumentar no Brasil, tendo em vista que o esquema preconizado pelo Ministério da Saúde é o mesmo utilizado no Continente Africano. Portanto, a dose que usaremos é a indicada pelo Ministério da Saúde, porém, o tempo de uso da mesma é menor, correspondendo à dose considerada experimental (não foram ainda aprovadas pelo consenso brasileiro).

- **Você foi selecionado/a para participar deste estudo, porque em você houve diagnostico de leishmaniose tegumentar (ferida brava) e precisa iniciar o tratamento da doença.**
- **Esta pesquisa irá estudar 180 pessoas com o diagnóstico de ferida brava na região do Vale do Jiquiriça (Região Sudoeste do estado da Bahia) e todos serão recrutados no Centro de Referência em Doenças Endêmicas do Vale do Jiquiriça/CERDEJJC (localizado no Município de Jiquiriça).**

Duração do Estudo

- Nós estimamos que este estudo irá durar 2 anos; cada pessoa participará ativamente por 14 meses; cada pessoa que estiver no grupo do Glucantime® e da Pentamidina® visitará o CERDEJCC nos dias combinados no cronograma do estudo (datas marcadas pelo serviço responsável pela pesquisa). Nestas visitas, será avaliado clinicamente (exame da ferida e sua evolução após o tratamento) e haverá coleta de 10ml de sangue (corresponde a 1 colher de sopa) antes de iniciar o tratamento, no término do tratamento para ambos os grupos (grupo de Pentamidina® e Glucantime®) e em outras datas conforme orientação do médico responsável pela pesquisa Dr. Jackson Costa.

Procedimentos

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

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

- Um exame clínico será realizado para ter certeza de que você não tem nenhum problema clínico ou dos nervos e que você preenche ou não os critérios para participar deste estudo;
- Se você for mulher, realizará um teste de gravidez antes de ser incluída no estudo e em ocasiões em que exista a suspeita de gravidez. Durante o curso deste estudo você deve concordar em usar um método para evitar a gravidez;
- Após você ser escolhido de acordo com os critérios de inclusão do estudo e aceitar participar, se todos os exames e resultados estiverem dentro dos limites do normal, você será randomizado (sorteado) para iniciar o esquema com Glucantime® ou Pentamidina (tratamento para a leishmaniose tegumentar). Isso quer dizer que você tem igual chance de entrar para qualquer um dos grupos listados abaixo. Você não poderá escolher em qual grupo deverá ficar (grupo que usará Glucantime® ou grupo da Pentamidina), mas após o sorteio você e seu médico saberão em que grupo você será tratado;
- Uma vez por mês (a cada 4 semanas por 3 meses) você visitará o ambulatório para realizar avaliação clinica para confirmar que você está clinicamente curado e que não está tendo nenhum efeito adverso às medicações;
- Todos os resultados dos exames laboratoriais lhe serão fornecidos caso você solicite. As visitas no ambulatório durarão aproximadamente 1 hora. Você pode ser solicitado a vir ao ambulatório mais freqüentemente, caso seja necessário (apresentar efeitos colaterais a alguma das medicações usadas).
- Ao completar 6 meses após ter tomando as medicações, você será informado que seu tratamento foi completado e deverá ser acompanhado por um período de 12 meses, pela equipe coordenada por Dr. Jackson Costa.

Gravidez

- **Se você é uma mulher sexualmente ativa, será necessário que durante sua participação neste estudo você use um método anticoncepcional eficiente para prevenir que um feto seja exposto a uma medicação potencialmente perigosa e de risco para a criança;**
- **Se você estiver grávida, você talvez não possa participar deste estudo. Você deve entender que se estiver grávida, ou ficar grávida durante o estudo, ou se estiver amamentando, você ou seu bebê podem ser expostos a um risco tanto para você como seu filho.**
- **Para confirmar que você não está grávida, você realizará um teste de gravidez antes de iniciar este estudo. Você deve concordar, em evitar relações sexuais ou usar pelo menos dois dos métodos anticoncepcionais (um dos quais tem que ser o uso da camisinha) julgado eficiente por esta equipe de pesquisa e que não interferirá com este estudo (exemplo: camisinha e pílula anticoncepcional).**

- **Você deve entender que uma gravidez pode ocorrer a despeito do uso correto de um método anticoncepcional. Sendo assim, você deverá notificar seu médico no CERDEJJC o mais rápido possível, caso você perceba que tenha ocorrido falha no método anticoncepcional ou se você ficar grávida. Em qualquer uma dessas situações você pode vir a ser retirada do estudo.**

Responsabilidades do Paciente

Você deve:

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

Saída Prematura ou Retirada Precoce do Estudo

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

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

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

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

Riscos, Desconforto e Inconveniências.

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

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

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

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

- Febre; e
- Falência do funcionamento do rim.

Riscos de drogas para o tratamento da leishmaniose tegumentar

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

Sudorese (Suor)	Vômitos	Febre
Parestesia (Formigamento)	Síncope (Desmaio)	Fenômenos Alérgicos
Dispnéia (Falta de ar)	Letargia (Sonolência)	Confusão Mental
Tontura	Taquicardia (Coração acelerado)	Dor no local da injeção
Salivação	Prurido (Coceira)	Outros
Cefaléia (Dor de cabeça)	Gosto amargo na boca	Urinar frequentemente
Náuseas (Enjôo)	Anorexia (Falta de Apetite)	Ter sede intensa

Riscos causados pela coleta de sangue

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

Riscos relacionados com gravidez

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

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

Benefícios

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

ALTERNATIVAS PARA A PARTICIPAÇÃO

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

Direitos do Voluntário

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

Confidencialidade

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

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

Considerações Financeiras

Pagamento

- Você não receberá nenhum pagamento para participar deste estudo;

Custos

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

Patrocinador

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

Informações para Contato

- Caso você precise mudar a data de sua consulta médica, por favor, entre em contato com a enfermeira no telefone: (71) 31762351;
- Caso você venha a ter questões sobre este estudo ou no caso de danos relacionados à pesquisa, você deve contatar o diretor do estudo, Dr. Jackson Mauricio Lopes Costa nos telefones: (71) 33476423 ou (71) 31762351.
- Caso você ache que esteja apresentando algum problema causado pela sua participação neste estudo telefone para a enfermeira no telefone: (71) 33 47 64 23;
- Caso você tenha dúvidas sobre “os direitos dos pacientes em pesquisas” você poderá procurar Dr. Fernanda Grassi, coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/CPqGM-FIOCRUZ-Bahia, no telefone (71) .

Compensação por Danos Relacionados à Pesquisa

- Todas as formas de diagnóstico médico e tratamento - feitos de rotina ou experimentais – tem algum risco de causar danos à saúde. A despeito de todas as precauções que estamos tomando, você pode ainda assim desenvolver complicações por estar participando deste estudo. Caso alguma complicação aconteça, o diretor deste estudo e o grupo de pesquisa do CPqGM lhe ajudará a receber o tratamento

médico apropriado mas este estudo não fornecerá assistência financeira para pagar tratamentos médicos adicionais ou custear outras necessidades do participante. Ao assinar este documento você não estará renunciando aos seus direitos legais caso você sofra alguma injúria por participar deste estudo.

- O CERDEJJC lhe fornecerá o atendimento médico imediato gratuitamente. Além da assistência médica mencionada acima. Você não estará renunciando ou abrindo mão de qualquer direito legal de obter indenização por danos eventuais ao assinar este termo de consentimento.

AUTORIZAÇÃO

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

_____	_____	_____
Nome do voluntário (datilografado ou impresso)	Assinatura do voluntário	Data
_____	_____	_____
Representante legal do voluntário	Assinatura do Representante legal	Data

_____

Descreva qual o relacionamento do representante legal com o paciente

Pessoa que Obteve o Consentimento

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

_____	_____
Assinatura da pessoa que obteve o consentimento	Data

PROGRAMA DE CONTROLE DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
LT Jiquiriçá

FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

DATA DE PREENCHIMENTO: ___/___/____ **N^{O} DE REGISTRO:** _____

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____ Apelido: _____

Data Nascimento: __/__/___ Sexo: ____ Cor: _____ Ocupação: _____ Peso: _____

Local de Nascimento: _____

Local Provável de contágio: _____

Residência atual: _____

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

Onde: _____ Há quanto tempo: _____ meses

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

2. ANTECEDENTES MÉDICOS

Já teve LT	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Foi tratado	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Natureza do tt^{o}	(1) Tópico	(2) Sistêmico	(9) NSI

Droga Usada: _____ Dose: _____

Ano de tt^{o}: _____ Onde foi tratado: _____

3. ANTECEDENTES FAMILIARES

Número de familiares em casa (Excluir paciente): _____

Número de familiares que tiveram LT: _____

Nome: _____ Idade: _____

Ano da doença: _____ Localidade: _____

Grau de parentesco com o caso index: _____

Nome: _____ Idade: _____

Ano da doença: _____ Local: _____

Grau de parentesco com o caso index: _____

4. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

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

Quantas pessoas residem no domicílio: _____ N^{0} de cômodos:_____

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

Caso sim:

(1) Dentro domicilio	(2) Fora do domicilio	(3) Fora domicilio/ comum vários domicílios	(9) NSI
Cria animais no quintal	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI

Caso sim, qual (is):

Galinha	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Cavalo	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Porcos	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Cabras	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Carneiros	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Jumentos	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Cães	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI
Outros	(1) Sim	(2) Não	(9) NSI

Qual (is):

Renda familiar mensal	( ) < 1	( ) 1 a 2	( ) 3 a 4

5. **HISTÓRIA CLINICA**

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

6. **EXAME FÍSICO**

a) Presença de Linfonomegalia: (1) Sim (2) Não

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

Tamanho do gânglio (cm) _____

b) Lesão de Pele: (1) Sim (2) Não

N^0 total de lesão(ões): _____ Localização(ões): *marcar na figura abaixo*

N^0 lesão(ões) ulceradas: _____ Tamanho (cm): *marcar na figura abaixo*

Duração: _____ (meses)

Característica(s): (1) úmida (2) vegetante (3) mínima (4) seca (5) disseminada (6) verrucoíde (7) outras

N^0 de lesão(ões) não ulcerada(s): _____ Duração: _____ (meses)

Localização(ões): _____ Tamanho (cm): _____

Cicatriz antiga: (1) Sim (2) Não (9) NSI N^0 total:_____ Duração _____ (meses)

Localização(ões): _____Tamanho (cm): _____

c) Lesão Mucosa: (1) Sim (2).Não

Formas:

(1) tardia (2) primária (3) indeterminada (4) contígua (5) concomitante (6) Outras

c1) Mucosa Nasal Ativa: (1) Sim (2) Não

Queixas nasais: (1) Dor (2) Secreção (3) Sangramento (4) Crostas (5) Ferimento (6) Deformidade (7) Outras

Tipo de lesão: (1) Infiltração (2) Ulceração (3) Erosão (4) Hiperemia (5) Edema

Localização *(marcar na figura abaixo)*: (1) Septo anterior (2) Cabeça de concha inferior (3) Outras

c2) Lesão Mucosa Cicatricial: (1) Sim (2) Não

Tipo: (1) Cicatriz atrófica (2) Retração cicatricial (3) Perfuração (4) Destruição parcial (5) Destruição total

Localização *(marcar na figura abaixo)*: (1) Septo anterior (2) Cabeça da concha inferior (3) Outras

c3) Lesão em Mucosa Bucal: (1) Sim (2) Não

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

Localização*(marcar na figura abaixo)*: (1) Palato (2) Lábios (3) Úvula (4) Faringe (5) Laringe (6) Cordas Vocais (7) Gengiva

c4) Outras Mucosas Acometidas: (1). Sim (2). Não

Caso sim, qual(ais): _____

d) Protusão abdominal: (1) Sim (2) Não

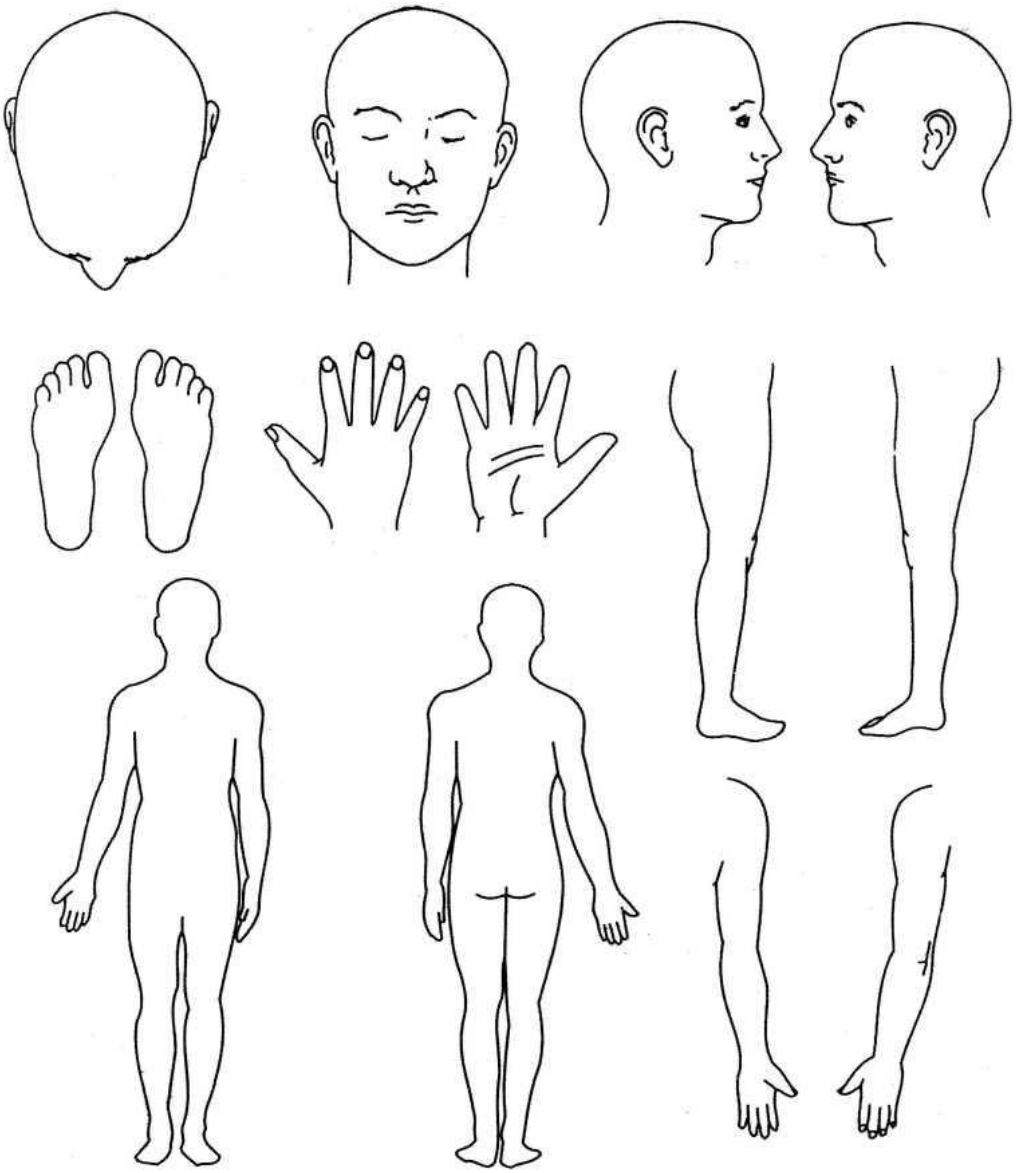
e) Hepatomegalia: (1) Sim (2) Não

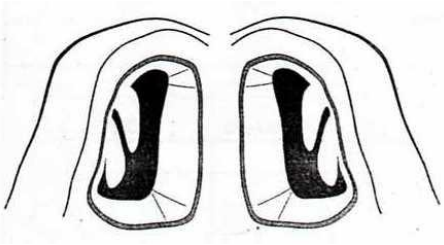
Caso sim: _____ cm do RCD e_____ cm do Apêndice Xifóide

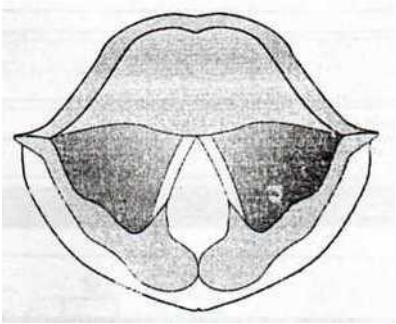
f) Esplenomegalia: (1) Sim (2) Não

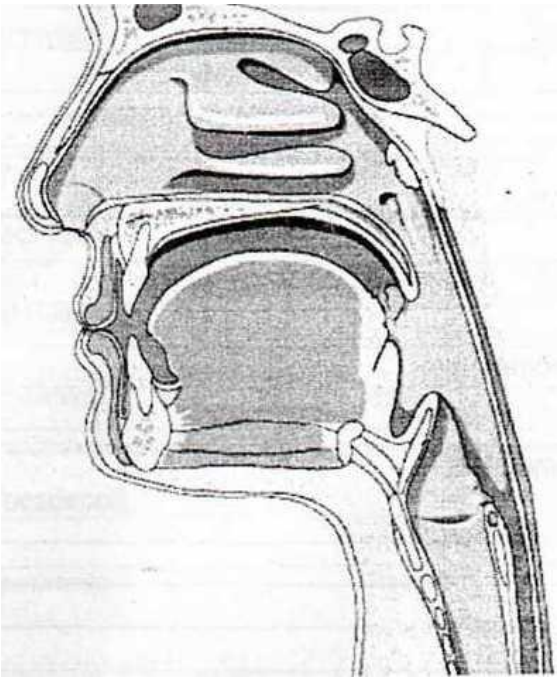
Caso sim: _____ cm do RCE

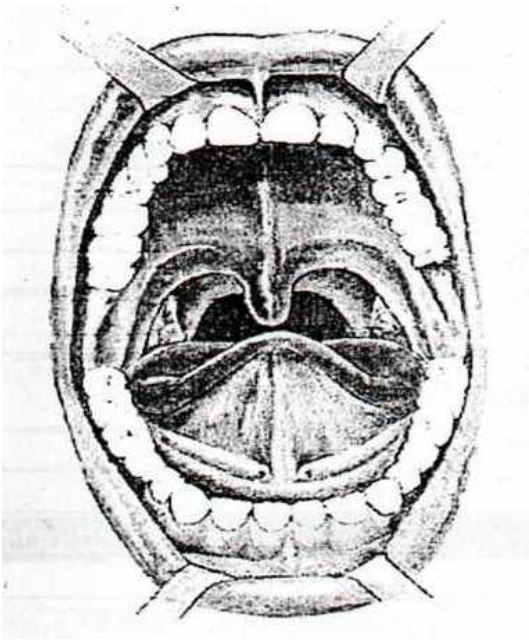
LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES











7. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

a) EXAMES IMUNOLÓGICOS

IDRM (1) Positivo (2) Negativo

Sorologia (1) ELISA Absorbância: _____ (2) IFI Título: _____

b) BIÓPSIA: (1) Sim (2) Não *Laudo Anexo:* (1) Sim (2) Não

c) FOTO: (1) Sim (2) Não

8. TRATAMENTO

Terapêutica atual: _____

Data Início: _____/_____/_____

9. EVOLUÇÂO (1)

DIA 10

Data: ____/____/____

Avaliação do tratamento: (1) Tratamento regular (2) Tratamento irregular (9) NSI

Efeitos colaterais (1) Sim (2) Não (9) NSI

Em caso de efeitos colaterais: (1) Artralgia (2) Mialgia

(3) Dor Abdominal (4) Anorexia

(5) Náuseas (6) Vômitos

(7) Palpitações (8) Febre

(9) outros : _____

Avaliação clínica: (1) Cura Clinica (2) Melhora Clinica (3) Falha terapêutica (9) NSI

Aspecto da lesão: (1) Cicatrização Total (2) Cicatrização Parcial (3) Úlcera Ativa: _____cm

Achados na(s) lesão(ões): (1) Edema (2) Eritema (3) Infiltração (4) Descamação (9) NSI

Aparecimento de nova(s) lesão(ões) de pele: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Aparecimento de Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Conduta: (1) Expectante (2) Continuar tto. (3) Reiniciar tto com a mesma droga

(4) Iniciar tto com outra droga (5) Introdução de Azitromicina (6) Uso de outros antibióticos (_____)

(7) Rever diagnóstico

Data da próxima avaliação: _____/_____/_____

Observações: .....

.....

.....

.....

10. EVOLUÇÂO (2)

DIA 20

Data: ____/____/____

Avaliação do tratamento: (1) Tratamento regular (2) Tratamento irregular (9) NSI

Efeitos colaterais (1) Sim (2) Não (9) NSI

Em caso de efeitos colaterais: (1) Artralgia (2) Mialgia

(3) Dor Abdominal (4) Anorexia

(5) Náuseas (6) Vômitos

(7) Palpitações (8) Febre

(9) outros : _____

Avaliação clínica: (1) Cura Clinica (2) Melhora Clinica (3) Falha terapêutica (9) NSI

Aspecto da lesão: (1) Cicatrização Total (2) Cicatrização Parcial (3) Úlcera Ativa: _____cm

Achados na(s) lesão(ões): (1) Edema (2) Eritema (3) Infiltração (4) Descamação (9) NSI

Aparecimento de nova(s) lesão(ões) de pele: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Aparecimento de Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Conduta: (1) Expectante (2) Continuar tto. (3) Reiniciar tto com a mesma droga

(4) Iniciar tto com outra droga (5) Introdução de Azitromicina (6) Uso de outros antibióticos (_____)

(7) Rever diagnóstico

Data da próxima avaliação: _____/_____/_____

Observações: .....

.....

.....

.....

11. EVOLUÇÃO (3)

1 MÊS

Data: ____/____/____

Avaliação clínica: (1) Cura Clinica (2) Melhora Clinica (3) Falha terapêutica (9) NSI

Aspecto da lesão: (1) Cicatrização Total (2) Cicatrização Parcial (3) Úlcera Ativa: _____cm

Achados na(s) lesão(ões): (1) Edema (2) Eritema (3) Infiltração (4) Descamação (9) NSI

Aparecimento de nova(s) lesão(ões) de pele: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Aparecimento de Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Conduta: (1) Expectante (2) Continuar tto. (3) Reiniciar tto com a mesma droga

(4) Iniciar tto com outra droga (5) Introdução de Azitromicina (6) Uso de outros antibióticos (_____)

(7) Rever diagnóstico

Data da próxima avaliação: _____/_____/_____

Observações: _____

_____

_____

12. EVOLUÇÃO (4)

2 MESES

Data: ____/____/____

Avaliação clínica: (1) Cura Clinica (2) Melhora Clinica (3) Falha terapêutica (9) NSI

Aspecto da lesão: (1) Cicatrização Total (2) Cicatrização Parcial (3) Úlcera Ativa: _____cm

Achados na(s) lesão(ões): (1) Edema (2) Eritema (3) Infiltração (4) Descamação (9) NSI

Aparecimento de nova(s) lesão(ões) de pele: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Aparecimento de Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Conduta: (1) Expectante (2) Continuar tto. (3) Reiniciar tto com a mesma droga

(4) Iniciar tto com outra droga (5) Introdução de Azitromicina (6) Uso de outros antibióticos (_____)

(7) Rever diagnóstico

Data da próxima avaliação: _____/_____/_____

Observações: _____

_____

_____

_____

13. EVOLUÇÃO (5)

3 MESES

Data: ____/____/____

Avaliação clínica: (1) Cura Clinica (2) Melhora Clinica (3) Falha terapêutica (9) NSI

Aspecto da lesão: (1) Cicatrização Total (2) Cicatrização Parcial (3) Úlcera Ativa: _____cm

Achados na(s) lesão(ões): (1) Edema (2) Eritema (3) Infiltração (4) Descamação (9) NSI

Aparecimento de nova(s) lesão(ões) de pele: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Aparecimento de Lesão Mucosa: (1) Sim (2) Não (9)NSI

Conduta: (1) Expectante (2) Continuar tto. (3) Reiniciar tto com a mesma droga

(4) Iniciar tto com outra droga (5) Introdução de Azitromicina (6) Uso de outros antibióticos (_____)

(7) Rever diagnóstico

Data da próxima avaliação: _____/_____/_____

Observações: _____

_____

_____

_____

14. COMENTÁRIOS

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

ANEXO IV – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Comitê de Ética em Pesquisas
Pesquisa Ética
CEP FIOCRUZ-BA

Comitê de Ética em Pesquisa – CPqGM/FIOCRUZ

PARECER Nº 185/2009

Protocolo: 278

Projeto de Pesquisa: **"Estudo comparativo entre o antimoniato-N-metilglucâmina (Glucantime) e o isotionato de pentamidina em lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar".**

Pesquisador Responsável: **Dr. Jackson Maurício Lopes Costa**

Instituição ou Departamento: **LIP/CPqGM-FIOCRUZ**

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados ao responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32-04/97), com base na Resolução 196/96 e suas complementares, julga **aprovado** o projeto supracitado.

O CEP/CPqGM-FIOCRUZ especifica, abaixo, o período de vigência, bem como, determina as datas para o envio dos relatórios semestral e final, referentes ao desenvolvimento do protocolo de pesquisa aprovado.

Vigência: **04/02/2009 a 04/02/2011.**

Envio dos Relatórios Semestrais em: **04/10/2009 – 04/04/2010 – 04/10/2010.**

Relatório Final: **04/03/2011.**

*The present study, entitled **"Estudo comparativo entre o antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime) e o isotionato de pentamidina em lesões cutâneas da leishmaniose tegumenta" (protocol number 278)** has been approved by the* Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz - FIOCRUZ *(**IORG00002090 / IRB000026120**) in December 18th 2008 meeting. The protocol and procedures presented in the project are in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human subject (institutional) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2000. In the present version, this project is licensed and valid until February 4th 2011.*

Salvador, 04 de fevereiro de 2009.

Drª Maria Fernanda Rios Grassi
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CPqGM/FIOCRUZ
IORG-0002090 / IRB-00002612

Rua Waldemar Falcão, nº 121, Candeal, Salvador, Bahia, CEP 40.296-710, Brasil. Tel: (55)-(71) 3176-2285
Fax: (55)-(71) 3176-2327, e-mail: cep@bahia.fiocruz.br