

JULIANA SABOIA FONTENELE E SILVA

ENSAIO CLÍNICO DO MILTEFOSINE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE MUCOSA

Brasília – DF, 2011

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

JULIANA SABOIA FONTENELE E SILVA

ENSAIO CLÍNICO DO MILTEFOSINE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE MUCOSA

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Prof. Dr. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio

Brasília – DF, 2011

SILVA, Juliana Saboia Fontenele e

Ensaio Clínico do Miltefosine no Tratamento de Pacientes com Leishmaniose Mucosa / Juliana Sabóia Fontenele e Silva – Brasília - DF, 2011.

xix, 104 f.

Tese de Mestrado em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Controlled Randomized Clinical Trial of Miltefosine for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis.

1. Leishmaniose. 2. Tratamento. 3. Miltefosine. I. Sampaio, Raimunda Nonata Ribeiro. II. Universidade de Brasília. Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas. III. Ensaio Clínico Controlado e Randomizado do Miltefosine para o Tratamento de Pacientes com Leishmaniose Mucosa

Dedicatória

Aos meus pais, Anice e Paulo, exemplos de vida e coragem, que me ensinaram a expandir os horizontes.

Ao meu marido, Ariel, e aos meus irmãos, Gustavo e Carolina, que com seu amor e amizade me ajudaram a transpor os obstáculos do caminho.

Eles são o meu alicerce e minha fonte de inspiração na busca de novos desafios e crescimento.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pelo dom maior da vida e do amor ao próximo;

A todos os pacientes participantes deste estudo, por compartilharem suas experiências pessoais em prol da ciência e busca de novas opções terapêuticas para as doenças negligenciadas. Sem eles nada teria sido possível;

À Prof^a Dr^a Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, por despertar meu interesse em aprofundar meus conhecimentos sobre a LTA, por seus ensinamentos, e pela oportunidade de realizar este trabalho;

À Prof^a Dr^a Ledice Pereira, do Hospital de Doenças Tropicais de Goiânia, da Universidade Federal de Goiás, pela fundamental colaboração com esta pesquisa;

À Prof^a Dr^a Rosicler Aiza Rocha, um exemplo a ser seguido na dermatologia. Seu estímulo foi o passo inicial deste trabalho;

Ao Prof Dr Leopoldo Santos Neto, pelos conselhos e imensurável ajuda em obter referências atualizadas;

Ao Prof Dr Maurício Gomes Pereira, pelas orientações nas disciplinas cursadas, na confecção do artigo e ensinamentos de epidemiologia;

Aos amigos pediatras e mestres, companheiros de jornada, Clara e Andersen Fernandes, pela disponibilidade constante em ajudar, em transmitir os conhecimentos adquiridos e sugerir idéias no desenvolvimento do meu projeto e na apresentação da defesa. Sua amizade e auxílio na criação do *CV Lattes* foi imprescindível e sempre será lembrada com muito carinho;

À amiga Ana Raquel Campos Dutra, pela ajuda com a revisão do texto e amizade incondicional, independente da distância geográfica;

À amiga doutoranda Taís Galvão, por ter me iniciado no “mundo” da medicina baseada em evidências de forma tão didática, e pelo auxílio com as buscas na literatura;

Ao Dr Robert Vinson, do laboratório canadense Paladin Labs Inc., que nos forneceu gratuitamente a droga miltefosine para o desenvolvimento desta pesquisa;

Ao pessoal do Departamento de Compras Internacionais da UnB, em especial ao Sr José Geraldo, pela ajuda com a importação e recebimento do miltefosine;

Aos médicos e residentes da otorrinolaringologia-HUB, em especial ao Prof Dr Márcio Nakanishi, Dr^a Thais Gonçalves Pinheiro, Dr Fernando de Freitas Vilela, Dr Eliones Dantas Pinto do Amaral, por terem facilitado o encaminhamento dos pacientes, realizado as biópsias na cavidade oronasal, e entrado em contato para discutir casos, sempre que necessário;

Às médicas preceptoras do ambulatório de LTA da dermatologia-HUB, Dr^a Carmem Déa Ribeiro de Paula, Dr^a Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta e Dr^a Cláudia Porto, pela sua experiência e disponibilidade em ajudar;

Aos residentes da dermatologia que estavam no ambulatório do HUB na fase da coleta de dados: Carolina Barbosa Bruno, Ciro Martins Gomes, Orlando Oliveira de Moraes, Anglya Samara Silva Leite, Kleyton Carvalho Mesquita e Fernanda Nóbrega Cordeiro, por ajudarem na seleção e inclusão de pacientes no estudo;

Ao técnico do laboratório de dermatomicologia da UNB, Tércio Rodrigues, pelo auxílio na coleta e análise do esfregaço, aspirado para cultura e outros exames diagnósticos. Sua longa experiência possibilitou resultados precisos e sem demora;

Ao Dr Killarney Soares, por realizar a reação da cadeia da polimerase (PCR);

À toda a equipe de enfermagem e técnicos do ambulatório de dermatologia-HUB, em especial ao Francisco Marcos Moura Leite, Hilda Martins da Silva, Maria Penha Xavier da Silva, que não pouparam esforços em ajudar na coleta de sangue para IFI, na inoculação da IDR, na reposição de material e na infusão da medicação endovenosa;

À Mara Régia de Oliveira Batista, recepcionista do ambulatório de dermatologia-HUB, que sempre se mostrou prestativa e eficiente, principalmente no agendamento das consultas nas datas previstas, na obtenção e trâmites dos cartões dos pacientes, além da organização dos prontuários;

À Francineide E. Nóbrega, pela ajuda na verificação dos resultados dos exames dos pacientes, entrando em contato com o laboratório-HUB e LACEN quando necessário;

Aos secretários da dermatologia-HUB Nadja Maria Martins Barros e Eric Castro Cavalcante, por ajudarem na comunicação com pacientes e médicos, e com os trâmites burocráticos, sempre que necessário;

Aos colaboradores do Laboratório de Dermatologicologia-UNB, em especial à Viviane Medeiros, Mariana Boff Barreto e Ricardo Fontoura, pela ajuda com o armazenamento da medicação miltefosine no laboratório, na obtenção de cópias xerográficas e entrega de documentos;

Ao Dr Ederval Pereira Filho, que na época da realização desta pesquisa era acadêmico de medicina bolsista do PBIC, e muito ajudou na confecção da brochura do pesquisador, com o Comitê de ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da UNB, na obtenção dos artigos não disponíveis em meios eletrônicos junto à Biblioteca Central da UNB, e com idéias para o pré-projeto inicial;

À Gilcilene Santos, pela contribuição do seu projeto da Fap-DF “Estudos dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos, Terapêuticos e Moleculares da Leishmaniose Tegumentar Americana, com ênfase à situação no Distrito Federal”. Sua serenidade na luta contra o câncer e dedicação à pesquisa são exemplos de superação e determinação;

Aos funcionários da secretaria de Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UNB, em especial ao Gledson Alessandro Ribeiro da Silva, pela ajuda na obtenção de documentos e informações do programa de PGCM;

Aos colegas de trabalho do Núcleo de Dermatologia Sanitária da SES-DF, em especial ao Dr Alexandre França Ricciardi, à Dr^a Diva Maria Previtiera Passos de Souza e à fisioterapeuta Jandiara Deile Cardoso da Silva, pelo apoio e estímulo para aprimorar os conhecimentos científicos;

À Enf^a.Eliza Roberta Scian Meneghin, da SES-DF, pela sua preocupação em estruturar a rede de atendimento ao paciente com LTA no DF; pelo seu trabalho junto às Vigilâncias Epidemiológicas das unidades de saúde do DF; pelo seu

empenho na atualização do número de casos do DF no banco de dados do SINAN; pelo seu trabalho junto à DIVAL na investigação dos casos e coleta de flebotomínios; pela vigilância dos óbitos por LTA no DF; além de atualizar e confeccionar o Manual de LTA da SES-DF para os profissionais de saúde;

À Rosa Nancy Urribarri Runzer Sallenave da Gerência de Doenças Crônicas e Outros Agravos Notificáveis da SES-DF, pela compreensão, apoio e liberação para participar desta pesquisa;

À Dr^a Cláudia Simone Costa, Subsecretária de Vigilância em Saúde, e Dr^a Sônia Maria Geraldes, Diretora de Vigilância Epidemiológica, que possibilitaram a obtenção da licença especial junto a SES-DF;

Ao Prof Dr Eduardo Freitas da Silva, pela ajuda com as análises estatísticas minuciosas deste trabalho;

À Dr^a Patrícia Paine, pela revisão da tradução do artigo científico;

Às estagiárias de biblioteconomia Teila de Oliveira e Danyelle Lins, pela ajuda com as referências bibliográficas;

Ao Dr Paulo Fontenele e Silva, meu pai, pela ajuda na tabulação e conferência dos dados e revisão das planilhas e tabelas, tendo passado longas horas ao meu lado na frente do computador nas suas horas de folga;

À Dr^a Maria Anice Saboia Fontenele e Silva, minha mãe, pelas orações, injeções de ânimo e disponibilidade em ajudar;

À Carolina Sabóia Fontenele e Silva, minha irmã, por gentilmente ter cedido sua câmera *Canon* quando perdi a minha, idêntica, e assim o mesmo padrão pôde ser empregado nas fotos de todos os pacientes;

Ao Gustavo e Gabriela Fontenele por acreditarem no meu potencial;

Ao Ariel e Bruno Landwehr pelo apoio, carinho e paciência;

À Francisca Pereira da Luz (Belinha), Antônia Cláudia da Silva Simão, Jaqueline Stéfani Simão e Maria do Socorro (Bela) pelo carinho e cuidado com a

minha alimentação e meus pertences nesta fase, o que me fez poupar tempo precioso na execução de outras tarefas e permitiu minha dedicação a esta pesquisa;

Aos meus familiares, em especial à Dr^a Malu Silva Gomes, Dr^a Marta Silva Caramuru e Ana Maria Saboya de Castro Alves, pela torcida e orações;

À amiga Dr^a Lícia Zanol, minha conselheira na medicina, pelo apoio e participação em todos os momentos da minha formação médica;

Às amigas Maíra Ribeiro Gonçalves e Mariana Rubak, pelo incentivo constante e amizade nas horas difíceis;

Aos colegas de pós-graduação Max Sarmet, Malu Campos, Sandra Marques, Mariana Barreto, Killarney Soares, Ada Urdapilleta, Ricardo Fontoura e Andrea Lisboa Carneiro, pela cumplicidade e momentos de descontração;

Aos amigos, pela compreensão nos momentos de ausência;

A todos que direta ou indiretamente me ajudaram no decorrer deste trabalho;

À Universidade de Brasília.

Muito obrigada!

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”

Albert Einstein

RESUMO

Introdução: A leishmaniose mucosa (LM) acomete 2 a 10% dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana, e é marcada por dano tecidual intenso, escassez de parasitos e recidivas frequentes. Os antimoniais pentavalentes são os fármacos de escolha para o tratamento da LM há mais de seis décadas, entretanto, sua elevada toxicidade e numerosas contraindicações constituem limitações ao seu uso e demandam alternativas terapêuticas. O miltefosine é a primeira droga oral a tratar com sucesso a LM no Novo Mundo. Este é o primeiro estudo realizado no Brasil com o miltefosine para o tratamento da LM. **Objetivos:** Avaliar a eficácia terapêutica e segurança do miltefosine no tratamento de pacientes com LM no Distrito Federal. **Métodos:** Foi realizado ensaio-clínico randomizado controlado no Hospital Universitário de Brasília-DF, no período de agosto de 2009 a março de 2011. Vinte e um pacientes com LM foram incluídos no estudo e acompanhados por seis meses. Os pacientes foram divididos em dois grupos e tratados com miltefosine 100 mg/dia por 28 dias, ou glucamina 20mg SbV/kg/dia por 30 dias. Foi realizada análise estatística por intenção de tratar para comparar a resposta ao tratamento entre os grupos, considerando significativo um p-valor inferior a 0,05. **Resultados:** Onze pacientes foram tratados com miltefosine e 10 com glucamina. Ocorreram duas perdas: 1 paciente do grupo miltefosine (por abandono) e 1 paciente do grupo glucamina (tratamento interrompido devido à cardiotoxicidade). Não houve nenhuma recidiva, e somente 1 paciente do grupo glucamina apresentou falha terapêutica. A taxa de cura foi de 90% (10/11) para o grupo miltefosine e 80% (8/10) para o grupo glucamina, sem diferença estatística significativa ($p=0,586$). O tempo de evolução para a cicatrização das lesões no grupo miltefosine foi menor que no grupo glucamina: 30 dias versus 90 dias, respectivamente ($p = 0,0132$). **Conclusão:** O tratamento da LM com miltefosine mostrou-se tão eficaz quanto o tratamento padrão com a glucamina, com a vantagem de ser menos tóxico e proporcionar a cura das lesões em menos tempo.

Palavras-chave: tratamento; miltefosine; leishmaniose tegumentar americana; leishmaniose mucosa.

ABSTRACT

Introduction: Mucosal leishmaniasis (ML) affects 2 to 10% of American Tegumentary Leishmaniasis patients, and is marked by severe tissue damage, few parasites and frequent relapses. Pentavalent antimonials have been the drugs of choice for ML treatment for over sixty years. However, its high toxicity and several contraindications are limitations to its use and require alternative therapies. Miltefosine is the first oral drug to successfully treat ML in the New World. This is the first clinical trial with miltefosine for ML treatment in Brazil.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of miltefosine in the treatment of ML patients in Distrito Federal, Brazil. **Methods:** A randomized-controlled trial was conducted at the University of Brasilia Hospital, Distrito Federal, Brazil, from August 2009 to March 2011. Twenty-one patients with ML were included on the study and divided into two groups of treatment: miltefosine 100 mg/day for 28 days, or meglumine antimoniate (glucamine), 20mg SbV/kg/day for 30 days, with six months of follow-up. Statistical analysis was performed by intention to treat to compare the treatment response in both groups, whereas a p-value lower than 0.05 was considered significant. **Results:** Eleven patients received miltefosine and 10 glucamine. There were two losses: 1 patient from miltefosine group (abandonment) and 1 patient from glucamine group (withdrawal due to cardiotoxicity). There was no recurrence, and only 1 patient from glucamine group has failed therapy. The cure rate was 90% (10/11) for miltefosine group and 80% (8/10) for glucamine group, with no statistically significant difference ($p = 0.586$). The time course for the healing of the lesions in miltefosine group was lower than in glucamine group: 30 days versus 90 days, respectively ($p = 0.0132$). **Conclusion:** ML treatment with miltefosine was as effective as standard therapy with glucamine, with the advantage of being less toxic and providing the healing of lesions faster.

Keywords: treatment; miltefosine; american tegumentary leishmaniasis; mucocutaneous leishmaniasis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula química estrutural do hexadecilfosfocolina (miltefosine)	24
Figura 2 - Densidade de casos e circuitos de produção de leishmaniose tegumentar americana por município. Brasil, 2005 a 2007, e casos em 2008	28
Figura 3 - Classificação clínica e respectivos agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil.....	29
Figura 4 - Distribuição geográfica da leishmaniose cutânea e mucosa no Novo Mundo	30
Figura 5 - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de julho de 2009 a março de 2011	44
Figura 6 - Procedência dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, atendidos no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	45
Figura 7 - Proporção dos sintomas dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de julho de 2009 a março de 2011, no momento da avaliação médica inicial	49
Figura 8 - Proporção dos achados do exame físico inicial dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	49
Figura 9 - Comparação do tempo de evolução para a cicatrização da lesão mucosa nos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine e glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, avaliado aos 30, 90 e 180 dias após o término do tratamento	56
Figura 10 - Taxonomia das diferentes espécies de <i>Leishmania</i>	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pesquisas clínicas realizadas com o miltefosine até o momento no Novo Mundo para avaliar o tratamento da LTA	23
Tabela 2 - Estudos realizados para avaliar o tratamento da leishmaniose mucosa na América do Sul entre os anos de 1989 e 2009.....	26
Tabela 3 - Características epidemiológicas dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	46
Tabela 4 - Comparação dos resultados dos exames diagnósticos dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa, tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília no período de julho de 2009 a março de 2011	48
Tabela 5 - Comparação dos sintomas dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, no momento da consulta inicial.....	50
Tabela 6 - Comparação dos achados do exame físico inicial dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	51
Tabela 7 - Características do tratamento dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	52
Tabela 8 - Comparação dos valores laboratoriais pré e pós-tratamento entre os dois grupos de pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	54
Tabela 9 - Comparação dos desfechos primários dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, realizada 180 dias após o término do tratamento	55

Tabela 10 - Comparação dos efeitos adversos ocorridos durante o tratamento dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011	57
Tabela 11 - Série histórica dos casos de leishmaniose tegumentar americana notificados no Distrito Federal, no período de 2000 a 2010	61
Tabela 12 - Naturalidade, procedência, local de infecção, epidemiologia e ocupação dos 21 participantes da pesquisa	96
Tabela 13 - Valores médios dos exames laboratoriais realizados no início e no final do tratamento	97
Tabela 14 - Análise por protocolo da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento	98
Tabela 15 - Análise por intenção de tratar da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento	99
Tabela 16 - Valores de referência adotados pelo laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília, conforme kits específicos	104

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Principais espécies dermatrópicas de <i>Leishmania</i> do continente americano causadoras de comprometimento humano.....	103
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana
ALT	Alanina Aminotransferase
ANCOVA	Análise de Covariância (do inglês <i>Analysis of Covariance</i>)
AST	Aspartato Aminotransferase
CDC	Centros de controle de doenças (do inglês <i>Centers of Disease Control</i>)
D0	Primeiro dia do tratamento
D28	Vigésimo oitavo dia do tratamento (término do tratamento)
ECG	Eletrocardiograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
He-PC	Hexadecilfosfocolina
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência indireta
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
Kg	Kilograma
<i>L. amazonensis</i>	<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>
<i>L. braziliensis</i>	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
<i>L. guyanensis</i>	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>
<i>L. panamensis</i>	<i>Leishmania (Viannia) panamensis</i>
LACEN	Laboratório Central da Rede Pública
LC	Leishmaniose cutânea
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
LCM	Leishmaniose cutâneo mucosa
LM	Leishmaniose mucosa
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
LV	Leishmaniose visceral

Meglumina	N-metilglucamina
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MS	Ministério da Saúde
NNN	McNeal, Novy e Nicolle
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação da cadeia da polimerase
RFLP	Polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição, do inglês <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>)
RR	Risco relativo
SES-DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SAS [®]	Sistema de Análise Estatística, do inglês <i>Statistical Analysis System</i>
SbV	Antimoniais pentavalentes
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SVS	Subsecretaria de Vigilância em Saúde
µg	Micrograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	28
3 OBJETIVOS	33
3.1 Objetivo geral	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4 MÉTODOS	34
4.1 Local	34
4.2 População	34
4.3 Delineamento do estudo.....	35
4.3.1 Alocação e Ocultação	35
4.3.2 Cegamento	35
4.4 Critérios de inclusão	35
4.5 Critérios de exclusão	36
4.6 Critérios diagnósticos	36
4.6.1 Intradermorreação de Montenegro (IDRM)	37
4.6.2 Pesquisa direta	37
4.6.3 Imunofluorescência indireta (IFI).....	37
4.6.4 Cultura	37
4.6.5 Biópsia para exame histopatológico.....	37
4.6.6 Reação da Cadeia da Polimerase (PCR).....	38
4.7 Coleta de dados	38
4.7.1 Caracterização da amostra	38
4.7.1 Caracterização clínica dos pacientes	39
4.8 Avaliação laboratorial e eletrocardiográfica	39
4.9 Seguimento	39
4.10 Critérios para interrupção do tratamento	40
4.11 Critérios de cura, falha e recidiva	41
4.12 Métodos estatísticos.....	41
4.13 Questões éticas.....	42
5 RESULTADOS	44

5.1 Características da amostra.....	44
5.2 Participantes	45
5.3 Diagnóstico	47
5.4 Avaliação pré-tratamento	48
5.5 Tratamento.....	52
5.6 Seguimento pós-tratamento	53
5.7 Desfechos	54
5.7.1 Desfechos Primários.....	55
5.7.2 Desfechos Secundários	57
6 DISCUSSÃO	59
6.1 O estudo	59
6.2 Características da amostra.....	60
6.3 Participantes	62
6.4 Diagnóstico	63
6.5 Avaliação pré-tratamento	66
6.6 Tratamento.....	67
6.7 Seguimento pós-tratamento	68
6.8 Desfechos	69
6.8.1 Desfechos Primários.....	70
6.8.2 Desfechos Secundários	71
6.9 Considerações finais	72
7 CONCLUSÕES	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
APÊNDICE A – Protocolo de coleta de dados	93
APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido	95
APÊNDICE C – Naturalidade, procedência, local de infecção, epidemiologia e ocupação dos participantes da pesquisa	96
APÊNDICE D – Valores médios dos exames laboratoriais dos participantes do grupo miltefosine e glucamina, realizados no início e no final do tratamento.....	96
APÊNDICE E – Análise por protocolo da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento.....	98
APÊNDICE F – Análise por intenção de tratar da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento.....	99

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética da faculdade de medicina da Universidade de Brasília	100
ANEXO B – Invoice de doação da medicação miltefosine (<i>Impavido</i> [®])	101
ANEXO C – Taxonomia das diferentes espécies de <i>Leishmania</i>	102
ANEXO D – Espécies de <i>Leishmania</i> , acometimento clínico no homem e distribuição geográfica no continente americano	103
ANEXO E – Valores de referência dos exames laboratoriais.....	104

1 INTRODUÇÃO

O maior desafio do tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) é encontrar uma droga que seja de fácil administração, baixa toxicidade, e custo acessível. No entanto, as medicações atualmente disponíveis estão longe de serem consideradas ideais (1). Além disso, a falta de resposta terapêutica a algumas formas de leishmaniose, principalmente a mucosa (2), e a inexistência de estudos conclusivos sobre a terapêutica da LTA (3) justificam a realização de novos estudos (4). Infelizmente, pouco investimento em pesquisas sobre o tratamento de doenças negligenciadas foi feito nos últimos sessenta anos (5, 6).

O tratamento da LTA evoluiu pouco desde 1912, quando o médico brasileiro Gaspar Vianna descobriu a atividade antileishmânica dos târtaros eméticos (antimoniais trivalentes) (7, 8). Desde 1945, os antimoniais pentavalentes (SbV) são as drogas de escolha para o tratamento de todas as formas clínicas da LTA: a leishmaniose cutânea (LC), a leishmaniose mucosa (LM) e a leishmaniose cutânea difusa (LCD) (5, 9, 10). Embora eficazes, os SbV apresentam limitações ao seu uso, como administração venosa, toxicidade elevada, tempo de cicatrização prolongado, ocorrência frequente de efeitos colaterais e alto custo (11).

A escolha da terapêutica depende da forma clínica da LTA, do fármaco utilizado, do estado geral de saúde do paciente e da existência ou não de doenças associadas (12). O tratamento produz diferentes respostas clínicas, que variam para cada paciente, de acordo com a cepa do parasito, o estado imunológico do indivíduo e a forma clínica da doença (13).

O tratamento preconizado para a LM é feito com os SbV há mais de sessenta anos (1, 14). Sua taxa de cura varia de 30% a 90% nas Américas, dependendo do tipo e da dosagem utilizada (12). Dois tipos são comercializados: o estibogluconato de sódio (não disponível no Brasil) e o antimoniato de N-metilglucamina (glucamina) (9). A primeira formulação se mostrou menos eficaz que a segunda para o tratamento da LM (15-17). Já a segunda, foi o medicamento de escolha em 72,4% dos casos de LM notificados no Brasil em 2009 (18). Destes,

54,2% (18) utilizaram dose diária abaixo do recomendado pelo Ministério da Saúde (20mgSbV/kg/dia) (9).

Os SbV apresentam diversos efeitos colaterais como artralgia, mialgia, inapetência, náusea, vômito, sensação de plenitude gástrica, pirose, dor abdominal, prurido, febre, astenia, cefaleia, tontura, insônia, edema, hepatite com aumento de transaminases e fosfatase alcalina, pancreatite, insuficiência renal aguda e alterações dose-dependente no eletrocardiograma (ECG) – tais como alteração da repolarização ventricular com inversão do segmento ST-T, aumento do intervalo QT, alterações isquêmicas e extra-sístoles bigeminadas, polimorfas e polifocais (7). Esta medicação também atravessa a barreira transplacentária e pode impregnar o tecido nervoso fetal (9). Portanto, seu uso é contraindicado em gestantes, cardiopatas, nefropatas ou hepatopatas (7, 9). Outra desvantagem é que o tratamento completo abrange a aplicação de trinta a noventa ampolas da medicação, sem mencionar os gastos indiretos com material de consumo, recursos humanos e necessidade de comparecimento a instituição de saúde, uma vez que só permite administração parenteral (IV ou IM). Além disso, o tratamento sistêmico prolongado com glucamina apresenta resposta abaixo do esperado nos casos de recidiva (19).

Embora a seleção de leishmânias resistentes tenha sido por muito tempo demonstrada apenas nos estudos laboratoriais, após 1970, casos de resistência aos SbV foram relatados na Índia, principalmente no tratamento de casos de leishmaniose visceral (LV), mesmo na vigência de altas doses (20). Nos últimos quinze anos a evidência de resistência tornou-se uma ameaça clínica: na região de Bihar, Índia, o percentual de resistência aos SbV varia de 30 a 60% (21). Na América do Sul esse valor é desconhecido.

Quando não há resposta terapêutica satisfatória aos SbV por intolerância ou resistência – ou há contraindicações ao seu uso (7), as drogas de segunda escolha para o tratamento da LM são a anfotericina B e as pentamidinas (sulfato de pentamidina e mesilato de pentamidina) (7, 9).

A anfotericina B é a droga de primeira escolha no tratamento de gestantes (9). É efetiva tanto para a LM, como para a LC, sendo contraindicada em pacientes cardiopatas, hepatopatas e nefropatas. Pode apresentar efeitos adversos como anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrios, febre, flebite,

anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal (22) e hipocalcemia em até um terço dos doentes (7).

A anfotericina B lipossomal está regulamentada no Brasil somente para o tratamento da LV (9). Seu emprego no tratamento da LTA apresenta melhor tolerabilidade e eficácia que os SbV (23). Das formulações existentes, o Ambisome® é a única aprovada pela agência regulatória americana *Food and Drug Administration* (FDA), e apresenta o melhor perfil de segurança (9). A dose recomendada para a LM é de 1 a 4 mg/kg/dia por infusão venosa, sem limite de dose diária, até atingir a dose total de 2,5 a 3 gramas (9). Segundo Sampaio *et al.* (24), a anfotericina B lipossomal mostrou-se uma alternativa eficaz no tratamento da LM em seis pacientes refratários aos SbV. Entretanto, como esses dados foram obtidos em estudos não controlados, sem grupo controle e sem seguimento por tempo prolongado, a recomendação para o seu uso apresenta nível de evidência muito baixo (25), havendo a necessidade de realização de outros ensaios clínicos para reforçar a recomendação desta opção terapêutica (25). Outra limitação ao seu emprego em maior escala é o custo elevado (7, 26).

A pentamidina, por sua vez, vem sendo amplamente utilizada como segunda opção no tratamento da LM e LC na região Norte do Brasil (27, 28). Esta droga deve ser utilizada na dose de 4mg/kg/dia, em três aplicações, com dois dias de intervalo entre elas (29). É contraindicada em gestantes, pacientes com diabetes mellitus, insuficiência renal, hepática, doenças cardíacas e em crianças com peso inferior a 8kg (9). As reações adversas mais frequentes são: dor, enduração e abscessos estéreis no local da aplicação, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, lipotimias, síncope, hipoglicemia e hiperglicemia. O efeito diabetogênico parece ser cumulativo e dose dependente (9). Guerra (30) e De Paula (31) destacam como vantagem o seu custo geral em relação aos SbV, uma vez que requer menos tempo de tratamento. Amato obteve 94% de cura no tratamento de 17 pacientes com LM em 1997 (32). Entretanto, ensaios clínicos controlados sobre o seu uso em LM ainda não foram realizados.

O miltefosine é a primeira droga oral a tratar com sucesso as formas mucosas e cutâneas da LTA (Tabela 1).

Tabela 1 - Pesquisas clínicas realizadas com o miltefosine até o momento no Novo Mundo para avaliar o tratamento da LTA

Autor, Ano, País	N	Desenho de Estudo	Forma Clínica	Espécie de <i>Leishmania</i> **	Cura Miltefosine (%)	Grupo Controle
Soto 2001 Colômbia (33)	72	Fase I/II não controlado, aberto	LC	<i>L. amazonensis</i> <i>L. panamensis</i>	Grupo 1: 9/14 (64) Grupo 2: 12/18 (67) Grupo 3: 14/14(100) Grupo 4: 16/18 (89)	-
Soto 2004 Colômbia e Guatemala (34)	133	Randomizado duplo-cego multicêntrico	LC	<i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. mexicana</i>	Colômbia 40/49 (82) Guatemala 20/40(50)	Placebo
Soto 2007 Bolívia (35)	97	Não randomizado	LM	<i>L. braziliensis</i>	51/72 (71)	ANF
Soto 2008 Bolívia (36)	62	Randomizado aberto	LC	<i>L. braziliensis</i>	36/44 (82)	NMG
Soto 2009 Bolívia (37)	20	Não randomizado	LM	-	15/20 (75)	-
Vélez 2010 Colômbia(38)	288	Fase III randomizado aberto	LC	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i>	85/145 (59)	NMG
Machado 2010 Brasil (39)	90	Randomizado aberto	LC	<i>L. braziliensis</i>	45/60 (75)	NMG
Chrusciak-Talhari 2011 Brasil (40)	90	Fase II/III randomizado aberto	LC	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. lainsoni</i>	40/56 (71)	NMG

** Caracterização disponível apenas em alguns pacientes

N = número de pacientes incluídos no estudo; LC = leishmaniose cutânea;

LM = leishmaniose mucosa; ANF = Anfotericina B; NMG = N-metilglucamina

Apesar de ainda não ser regulamentado no Brasil, o miltefosine já foi empregado em dois estudos para LC na Bahia (39) e no Amazonas (40).

Sintetizado inicialmente para tratar neoplasias (41-44), esta droga apresentou bons resultados primeiro em estudos com LV na Índia (45-53), posteriormente em estudos com LC no Velho Mundo (54-60) e nos últimos dez anos foi empregada no tratamento da LTA na América Latina com resposta clínica satisfatória (33-40, 61, 62). Protocolos regulamentando a comercialização do miltefosine já foram aprovados junto às autoridades sanitárias da Índia, Alemanha e Colômbia (63).

O miltefosine tem apresentação em cápsulas de 10 mg e 50 mg, que são comercializadas em caixas contendo 56 unidades (Impavido®, Paladin, Canadá). A dose máxima diária recomendada é de 150 mg. Trata-se de uma droga sintética da

família dos alquilfosfolipídios, cuja substância química é denominada hexadecilfosfocolina (He-PC) (44, 64) (Figura 1). Sua atividade antileishmânica foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* em estudos laboratoriais com animais tanto para as formas amastigotas, como promastigotas de *Leishmania* (65-67).

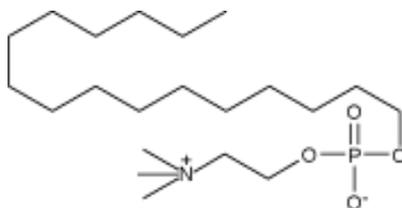


Figura 1 - Fórmula química estrutural do hexadecilfosfocolina (miltefosine) (68)

O mecanismo do miltefosine é somente parcialmente conhecido (69). Sabe-se que sua passagem para o interior das células é feita através de transportadores de membranas até alcançar os macrófagos, estruturas nas quais as formas amastigotas de *Leishmania* ficam alojadas (64). O miltefosine tem efeito tóxico direto sobre as formas promastigotas, no entanto, sobre as formas amastigotas sua ação está relacionada ao efeito sobre os macrófagos ou sobre a resposta imune dependente de ativação de células T (67).

O miltefosine é bem absorvido por via oral, rapidamente distribuído por todo o organismo (48) e se acumula em órgãos como rins, fígado, pulmão, baço e glândulas adrenais (41, 48). Em estudos *in vitro*, não foi metabolizado por enzimas do citocromo P450 (70), e demonstrou biodisponibilidade de 82% (71, 72). Em estudos *in vivo*, a primeira detecção sérica ocorreu 6 horas após a administração oral (71, 73), e a concentração plasmática máxima foi de 70 µg/ml no adulto, depois de repetidas doses. A meia vida em humanos varia de 150 a 200 horas, ou seja, 6 a 8 dias (54). O fármaco é lentamente metabolizado por fosfolipases hepáticas (41, 48) e a excreção urinária é mínima (54).

Ensaio clínico demonstraram que os efeitos colaterais associados ao miltefosine foram toleráveis e reversíveis (48, 74, 75). Sintomas gastrintestinais como náuseas e vômitos foram os principais eventos adversos descritos. Alguns pacientes, quando submetidos a doses altas da medicação, apresentaram hepato e nefrotoxicidade reversíveis, evidenciadas pela elevação dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ureia e creatinina, que se normalizaram ao término da segunda semana de tratamento (48,

53). Nos estudos com LM no Novo Mundo (35, 37) não foi necessário interromper o tratamento de nenhum paciente, em decorrência dos efeitos colaterais.

No entanto, o miltefosine é abortivo e teratogênico em ratos e abortivo em coelhos (70). Conseqüentemente, seu uso é contraindicado na gravidez. Além disso, a utilização de métodos contraceptivos é obrigatória para mulheres em idade fértil, e deve ser mantida após o término do tratamento por 2 (70) a 3 meses (76). É contraindicado, também, em portadores da síndrome de Sjögren-Larsson (70). Devido à sua meia-vida longa, é discutida a possibilidade de resistência dos parasitas à medicação, mediante uso indiscriminado (21, 64, 76).

A grande vantagem do miltefosine é a administração por via oral. Além de favorecer a adesão ao tratamento, é mais conveniente para o paciente. Além disso, possibilita uma diminuição indireta dos custos de tratamento, uma vez que requer um menor número de visitas aos serviços médicos e menos gastos com materiais de consumo e exames laboratoriais (33, 35). Por tudo isso, o miltefosine tem se mostrado uma opção terapêutica segura, economicamente viável e eficaz nos casos refratários aos SbV (45), inclusive nos casos de LM (35, 37).

Outros fármacos como alopurinol (17), imiquimod (77), antifúngicos imidazóis (78), azitromicina (79), paramomicina (80) e aminosidina (81, 82) foram descritas na literatura como alternativas para o tratamento da LM, mas não se mostraram eficazes (7, 12). Por outro lado, opções terapêuticas como a associação da pentoxifilina com os SbV (83), terapia fotodinâmica (84) e imunização (85-89) têm mostrado resultados promissores para o tratamento da LM. Entretanto, estudos controlados adicionais são necessários para avaliar adequadamente a qualidade e segurança desses agentes.

Nos últimos 22 anos vários estudos foram realizados no Novo Mundo na tentativa de encontrar alternativas para o tratamento da LM (Tabela 2). A taxa de cura destes trabalhos variou de 33 a 100%. No entanto, a maioria (64%) não teve grupo controle (2, 15, 24, 32, 37, 81, 90-92) e avaliou um número pequeno de pacientes – amostras compostas por menos de 25 indivíduos (2, 15, 24, 32, 37, 81, 83, 91, 92). Esses fatores refletem o baixo nível das evidências que atualmente existem para auxiliar a escolha da melhor conduta frente à LM, e reforçam a necessidade de realização de novas pesquisas clínicas em busca do tratamento ideal.

Tabela 2 - Estudos realizados para avaliar o tratamento da leishmaniose mucosa na América do Sul entre os anos de 1989 e 2009

Autor, Ano, País	N	Medicação Intervenção	Cura (%) intervenção	Medicação Controle	Cura (%) Controle	Seguimento pós-tratamento
Sampaio 1989 Brasil (15)	6	NMG ou SSG	5/6 (83)	-	-	26a38 meses
Franke 1994 Peru (16)	40	SSG	10/16 (63)	SSG	12/19 (63)	12 meses
Romero 1996 Brasil (91)	21	AMN	10/21 (48)	-	-	12,6 meses
Sampaio 1997 Brasil (24)	6	ANF lipossomal	5/6 (83)	-	-	26a38 meses
Sampaio 1997 Brasil (2)	11	NMG (40mg SbV)	5/11 (45)	-	-	-
Amato 1997 Brasil (32)	17	PENT	16/17 (94)	-	-	13,35 meses
Llanos Cuentas 1997 Peru (17)	50	SSG + alopurinol	14/22 (64)	SSG	21/28 (75)	12 meses
Romero 1998 Brasil (81)	21	AMN	7/21 (33)	-	-	24 meses
Amato 2000 Brasil (92)	11	Itraconazol	6/10 (60)	-	-	14,5 meses
Oliveira-Neto 2000 Brasil (90)	36	NMG baixa dose	32/35 (91)	-	-	12 meses
Llanos Cuentas 2007 Peru (82)	38	AMN	0/21 (0)	NMG	8/17 (47)	12 meses
Machado 2007 Brasil (83)	23	NMG + pentoxifilina	11/11 (100)	NMG + placebo	7/12 (58)	24 meses
Soto 2007 Bolívia (35)	97	Miltefosine	51/72 (71)	ANF	7/14 (50)	12 meses
Soto 2009 Bolívia (37)	20	Miltefosine	15/20 (75)	-	-	12 meses

N = número de pacientes incluídos no estudo; ANF = Anfotericina B; AMN = Sulfato de aminosidina; SSG = Stibogluconato de sódio; NMG = N-metilglucamina

Além disso, os dois únicos estudos realizados até o momento que avaliaram a resposta da LM ao miltefosine na América do Sul – *Soto 2007 et al.* (35) e *Soto 2009 et al.* (37) – não são ensaios clínicos randomizados, o que prejudica a avaliação da qualidade (25). Na realidade, *Soto 2009 et al.* (37) foi um desdobramento do estudo de 2007 (35), no qual foi proposto aumentar o tempo de tratamento de quatro para seis semanas, bem como o tempo de seguimento para

24 meses, a fim de avaliar o impacto nas taxas de cura. O resultado obtido não demonstrou diferença significativa em relação ao primeiro (71% para 75%).

A melhor forma de avaliar novas opções terapêuticas é por meio da realização de ensaios clínicos aleatorizados controlados. Segundo Buehler *et al.* (93) estes estudos são considerados padrão de excelência para avaliar o efeito de um tratamento no curso de uma doença (93), pois diminuem a probabilidade de ocorrerem vieses nos resultados (94) – como o viés de seleção – e fatores de confusão, pois os grupos de tratamento e controle são alocados usando técnicas de randomização, de modo que as características são distribuídas de maneira semelhante em ambos os grupos. Outra vantagem é que são submetidos a controle e gerenciamento mais intensivos (95).

Há mais de 25 anos, Marsden apontava que a perspectiva de encontrar uma opção terapêutica efetiva, mais barata e oral era remota (14, 96). No Brasil ainda não existem estudos com o miltefosine para o tratamento da LM. Além disso, apesar da alta prevalência da doença, o tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde com glucamina (9) não tem se mostrado eficaz (1). Portanto, faz-se eminente a necessidade de buscar alternativas terapêuticas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A LTA é uma zoonose que tem como agente etiológico diferentes espécies do protozoário *Leishmania* (ANEXO B), e é transmitida acidentalmente ao homem pela picada da fêmea do mosquito flebótomo (97, 98). É considerada doença autóctone do continente americano (8, 98), onde há registro de casos desde o sul dos Estados Unidos até as montanhas da Argentina (99). No Brasil, tem sido documentada em todas as regiões (Figura 2).

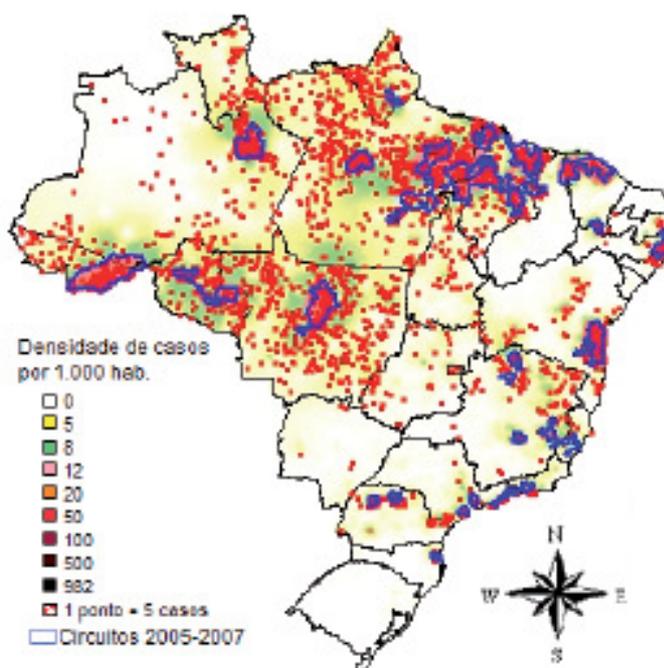


Figura 2 - Densidade de casos e circuitos de produção de leishmaniose tegumentar americana por município. Brasil, 2005 a 2007, e casos em 2008 (9)

O Centro-Oeste é a terceira região com maior incidência de casos e a primeira, em expansão (100). Em 2009, 23.399 casos confirmados de LTA foram notificados, dos quais 94,1% eram casos novos e 4,6% recidivas. Do total de casos, 6,2% eram da forma mucosa (18).

A LTA integra o grupo das doenças consideradas negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), devido à carência de avanços nos meios

diagnósticos e de tratamento (101). Estas doenças oferecem pouco incentivo comercial para as empresas farmacêuticas desenvolverem remédios baratos e eficazes para o seu tratamento (102). Dos 1.400 medicamentos lançados no mercado mundial nos últimos 25 anos, apenas treze foram destinados ao combate de doenças tropicais (101).

Devido ao espectro variado de manifestações clínicas, a LTA é referida como um grupo de doenças, que compreende a LC (úlceras e nódulos cutâneos localizados ou disseminados), a LM (acometimento das mucosas oronasais) e a LCD (infecção disseminada rara, relacionada à ausência de resposta celular específica do hospedeiro) (5, 9, 10). Quando ocorre acometimento simultâneo da pele e mucosas é denominada leishmaniose cutâneo mucosa (LCM).

As duas principais apresentações clínicas da LTA são a LC e a LM (103-105) (Figura 3).

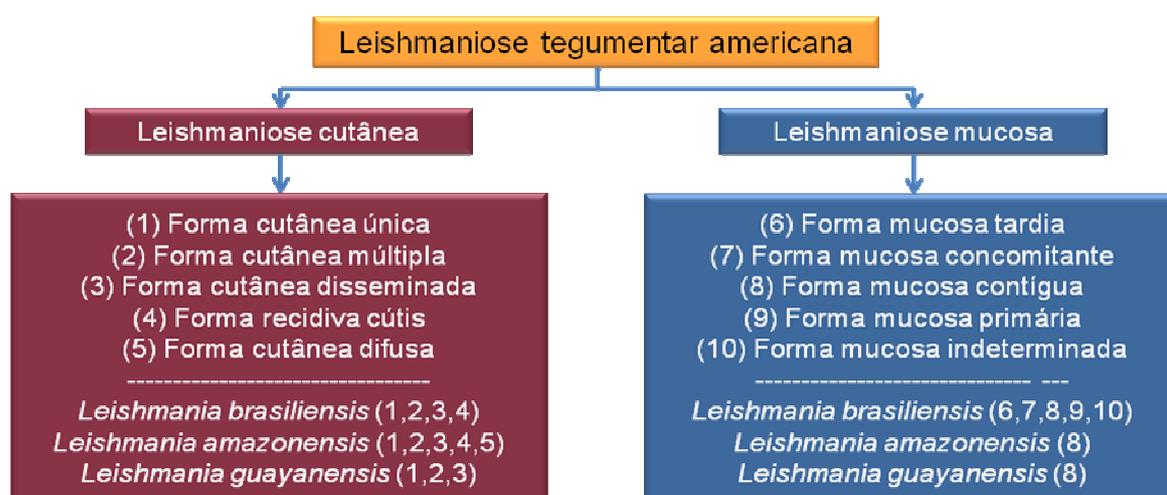


Figura 3 - Classificação clínica e respectivos agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Brasil (106)

A LC constitui problema global de saúde pública, sendo considerada pela OMS a segunda infecção parasitária mais frequente em todo o mundo (107). Está distribuída mundialmente, com exceção da Antártida e Austrália (26). Ocorre, sobretudo, em populações mais pobres de países em desenvolvimento, onde a resolução dos problemas básicos pelo poder público não acompanha o crescimento populacional (108). É uma doença em expansão na maioria dos países afetados, incluindo o Brasil (107).

centro de pesquisas da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) no Rio de Janeiro (109, 110).

No Brasil, a primeira menção à doença foi feita pelo frei Dom Hipólito Sanches Rangel de Fayas y Quiros, que descreveu a presença de lesões cutâneas típicas em índios da Amazônia, em viagem realizada em 1827 de Tabatinga ao Pará, pelo rio Solimões (8, 111). O primeiro caso de LM foi descrito em 1910 por Miranda em São Paulo (98).

Por outro lado, o primeiro relato publicado sobre a dificuldade de tratamento da LM e a manifestação clínica mais notável, o desabamento nasal, foi feito em 1571 por Pedro Pizarro (1515-1602) – primo do famoso conquistador Francisco Pizarro – baseado em observações colhidas durante campanhas militares entre 1531 e 1555 (111):

“... digo a quem vem aos Andes que aqui há um mal dos narizes semelhante ao mal de Santo Antão, que não tem cura; existem alguns remédios para refreá-lo, mas no fim o mal volta e mata as suas vítimas. Isso ocorre a todos os índios não nascidos e criados nestes Andes que aqui adentram, e em alguns nativos que, por causa do mal, são muito poucos” (111).

Quando a quimioterapia não apresenta resultados satisfatórios ocorre persistência da injúria tecidual e parasitária, o que propicia o desenvolvimento da forma mucosa tardia. Aproximadamente 1 a 10% dos casos de LC evoluem para a forma mucosa (112, 113). A disseminação pode ser feita por via linfática ou hematogênica (5).

A LM é caracterizada pelo surgimento de lesões na mucosa oronasal, na maioria das vezes, anos após a infecção cutânea inicial (114). Inicialmente ocorre inflamação nasal, seguida de ulceração e perfuração do septo nasal. Lábios, mucosa jugal, palato mole, faringe ou laringe podem também ser acometidos (5).

Acredita-se que a LM é desencadeada por uma exacerbação da resposta inflamatória (83, 115, 116). Entre as evidências do papel da resposta imune na patogênese da LM estão: a presença de infiltrado inflamatório (105), o aumento da expressão dos mediadores interferon gama (INF- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) nos tecidos acometidos (117, 118), e a diminuição da capacidade de reagir

do imunomodulador Interleucina 10 (IL-10), frente à intensa resposta inflamatória (119).

No Brasil, a LM geralmente é causada pela *Leishmania Viannia braziliensis* (*L. braziliensis*) (24, 106, 120). Esta cepa se caracteriza por alta agressividade aos tecidos cutâneo-mucosos, escassez e difícil isolamento dos parasitos nos tecidos, e resistência ao tratamento por antimoniais (22, 24, 121, 122), que, em última análise, resulta em recidivas frequentes da doença (24, 106, 120). Aproximadamente cinco por cento dos pacientes com LM evoluem para a morte, devido a complicações (24, 106, 120, 123, 124). Além disso, podem ocorrer deformidades, instalação de sequelas desfigurantes e complicações na deglutição, respiração e fala – sobretudo nos casos de doença avançada – que acarretam em repercussões psicológicas, econômicas e sociais aos seus portadores (29).

Quando transmitida ao hospedeiro, a *L. braziliensis* exacerba a hipersensibilidade e perfil da resposta imune CD4 tipo linfócito T auxiliar tipo 1 (CD4 tipo-Th1), direcionando a infecção para o pólo imunológico hiperreativo da LTA: a LM (125). Esta, raramente é causada por espécie diferente da *L. braziliensis* (126). Entretanto, foi descrito tropismo para as mucosas também pela *L. panamensis* (26) e, em menor frequência, pela *L. guyanensis* (127).

Apesar das semelhanças ultraestruturais entre as espécies de *Leishmania*, as diversidades bioquímicas existentes entre elas, os diferentes vetores e animais hospedeiros envolvidos no ciclo da doença, além da distância geográfica causam diferenças na resposta ao tratamento (128).

Uma vez que a literatura científica tem por objetivo dar ao leitor condições para julgar a qualidade da informação, reproduzir o trabalho e verificar se as conclusões são convincentes (129, 130), a proposta desta pesquisa é realizar o primeiro ensaio clínico randomizado controlado com miltefosine para tratar pacientes com LM no Brasil. Este trabalho tem apenas finalidade científica, não havendo qualquer interesse comercial.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia terapêutica e segurança do miltefosine no tratamento da forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar a eficácia do miltefosine com a do N-metilglucamina no tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa no Distrito Federal;
2. Avaliar a efetividade do miltefosine para o tratamento da leishmaniose mucosa;
3. Verificar a ocorrência de efeitos colaterais ao miltefosine na terapêutica da LM e compará-los com os efeitos adversos ao N-metilglucamina;
4. Comparar o tempo de evolução para a cicatrização das lesões mucosas nos pacientes tratados com miltefosine e com N-metilglucamina.

4 MÉTODOS

4.1 LOCAL

O estudo foi realizado no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB), situado em Brasília - DF, na região Centro-Oeste brasileira.

O ambulatório de dermatologia do HUB é centro de referência para o tratamento dos casos de LTA provenientes do DF e de outros estados. O HUB é uma instituição com fins assistenciais e de ensino, com programa de residência médica em dermatologia, infectologia e outras especialidades.

4.2 POPULAÇÃO

A proposta inicial visava selecionar 40 pacientes portadores de LM.

Os pacientes foram alocados em um dos grupos de tratamento:

- Grupo 1: pacientes portadores de LM tratados por via oral com miltefosine, 100 mg ao dia, durante 28 dias;
- Grupo 2: pacientes portadores de LM tratados por via venosa com N-metilglucamina, dose 20mgSbV/kg/dia, por 30 dias.

4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo é um ensaio clínico controlado randomizado, aberto, onde os pacientes foram designados aleatoriamente para um dos dois grupos de tratamento, a partir do método de alocação em blocos (131).

4.3.1 Alocação e Ocultação

Uma terceira pessoa, diferente do pesquisador principal, realizou sorteio com dez grupos de blocos de quatro combinações das duas drogas do estudo: A = miltefosine, B= glucamina. A sequência obtida foi transcrita para uma lista de 40 itens, a partir da qual, cada item foi colocado em um envelope colorido e opaco, totalizando 40 envelopes numerados de 1 a 40.

4.3.2 Cegamento

Não houve cegamento. Tanto o pesquisador como o paciente sabiam a medicação que estava sendo usada, pois os fármacos usados neste estudo tinham formas de apresentação e administração distintas.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

1. Diagnóstico clínico de LM, definido pela presença de uma ou mais lesões na mucosa nasal, oral, pele contígua a estes sítios ou vias aéreas superiores, que poderiam se apresentar como erosão, úlcera, infiltração, perfuração septal, fístula oronasal, presença de crostas ou sangramento;
2. Resultado positivo ou compatível com leishmaniose em pelo menos dois exames diagnósticos, conforme descrito no item 4.6;
3. Idade superior a 12 anos;

4. Tratamento prévio ocorrido há 6 meses ou mais, no momento da entrevista médica para admissão no estudo, ou nunca realizado;
5. Entendimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B) pelo paciente ou responsável.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

1. Alergia ao miltefosine ou glucamina;
2. Doença hepática, renal, cardíaca ou Diabetes Mellitus;
3. Síndrome da imunodeficiência humana (AIDS);
4. Evidências clínicas ou laboratoriais de alterações eletrocardiográficas pré-tratamento;
5. Grávidas e nutrizes.

4.6 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Os seguintes exames foram realizados para confirmar o diagnóstico de leishmaniose:

- Intradermorreação de Montenegro (IDRM);
- Pesquisa de amastigotas no exame direto (esfregaço);
- Imunofluorescência indireta (IFI);
- Cultura do aspirado;
- Exame histopatológico;
- Identificação da espécie de *Leishmania* pela da técnica da Reação da Cadeia da Polimerase (PCR).

4.6.1 Intradermorreação de Montenegro (IDRM)

O teste de intradermorreação do antígeno de Montenegro traduz resposta alérgica de hipersensibilidade celular retardada (132). A preparação do antígeno de Montenegro foi injetada no volume de 0.1 ml, via intradérmica, na face anterior medial proximal do antebraço direito, 2 a 3 centímetros abaixo da dobra antecubital, após assepsia. A leitura da área de endureção foi realizada 48 horas após a aplicação, por meio da técnica da caneta esferográfica (133).

4.6.2 Pesquisa direta

A pesquisa direta de *Leishmania* foi realizada a partir da aposição do fragmento de biópsia em lâmina de vidro, corado pelo giemsa.

4.6.3 Imunofluorescência indireta (IFI)

Para a realização da IFI foi colhida uma amostra de sangue. A reação foi feita de acordo com a técnica de Camargo (134).

4.6.4 Cultura

Material triturado de biópsia de lesão mucosa foi inoculado em meio bifásico NNN (McNeal, Novy e Nicolle) para o crescimento das cepas de *Leishmania*.

4.6.5 Biópsia para exame histopatológico

Foi realizada no serviço de otorrinolaringologia, após realização de antissepsia e anestesia local com lidocaína a 2%, sem vasoconstrictor, na borda da lesão que apresentava maiores sinais de atividade clínica, utilizando-se pinça sacabocado.

O exame histopatológico foi considerado positivo quando a forma amastigota de *Leishmania* estava presente e, compatível, quando havia infiltrado inflamatório celular.

4.6.6 Reação da Cadeia da Polimerase (PCR)

Para caracterização da espécie *L. braziliensis* e *L. amazonensis* foi realizada a aposição de fragmento de biópsia em papel de filtro, que foi submetido à técnica de RFLP (polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição, do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism*), de acordo com a técnica de Volpini *et al.* 2004 (135) modificada.

4.7 COLETA DE DADOS

O período da coleta de dados foi de julho de 2009 a março de 2011. Foram reunidas informações por meio de história clínica e exame físico, realizados apenas pela pesquisadora.

Na primeira consulta foi preenchido o protocolo de coleta de dados pré-determinado (APÊNDICE A), com informações sobre a identificação do paciente, história clínica da doença, registro das queixas, duração dos sintomas antes do diagnóstico e drogas regularmente utilizadas pelo paciente. Também foi realizada fotografia, rinoscopia para exame detalhado da(s) lesão(ões), solicitação de exames diagnósticos e laboratoriais. Quando necessário, o paciente foi encaminhado para avaliação e realização de biópsia no serviço de otorrinolaringologia do HUB.

O atendimento de todos os participantes do estudo foi documentado no protocolo de coleta de dados (APÊNDICE A) e no prontuário hospitalar.

4.7.1 Caracterização da amostra

Os pacientes foram avaliados quanto a sexo, idade, cor, naturalidade, local de residência, ocupação, tempo de evolução dos sintomas, permanência em área endêmica (história epidemiológica) e local da infecção.

4.7.1 Caracterização clínica dos pacientes

Os seguintes sintomas foram investigados para definir as manifestações clínicas: obstrução nasal, sangramento, coriza, crostas, secreção nasal, dor, sensação de prurido, dificuldade de deglutir e dificuldade de respirar.

Os seguintes sinais foram pesquisados no exame físico: cicatriz de lesão cutânea prévia, infiltração da mucosa nasal, perfuração do septo nasal, fístula orofaríngea, utilização de prótese oral ou nasal, lesão em cavidade oral e presença de lesão cutânea concomitante.

4.8 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICA

Os pacientes foram submetidos a exame eletrocardiográfico no ambulatório e coleta de sangue no laboratório de análises clínicas do HUB.

Os seguintes exames foram solicitados antes do tratamento, a fim de atender os critérios de elegibilidade:

- Hemograma completo;
- Dosagem sérica de glicose, sódio, potássio, cloreto, amilase, ureia, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas e fosfatase alcalina;
- ECG.

Os exames supracitados também foram solicitados no 7^o, 14^o, 21^o e 28^o dia de uso da medicação, bem como 30 dias após a conclusão do tratamento.

4.9 SEGUIMENTO

Durante o tratamento os pacientes foram reavaliados semanalmente em consultas de retorno, que ocorreram no 7^o, 14^o, 21^o e 28^o dia de uso da medicação.

A cada semana foram questionadas informações sobre intolerância a qualquer uma das medicações do estudo. As drogas foram fornecidas a cada semana, com duração limitada a sete dias.

Todas as pacientes do sexo feminino em idade fértil tiveram que fazer uso obrigatório de método contraceptivo hormonal e de barreira durante o tratamento e até seis meses após sua conclusão.

As fotos foram tiradas com uma câmera *Canon SD 630* no primeiro e no último dia do tratamento, bem como aos 30, 90 e 180 dias após o término.

Uma vez concluído o tratamento, as reavaliações dos pacientes foram agendadas para 30, 60, 90 e 180 dias após.

A avaliação evolutiva da resposta terapêutica foi feita por meio do registro da cura clínica ou falha terapêutica aos 90 e 180 dias após o fim do tratamento.

A determinação do tempo de cicatrização das lesões foi feita pela classificação do aspecto das lesões no fim do tratamento, e aos 30, 90 e 180 dias após sua conclusão. Nestas avaliações as lesões eram definidas como: ativa, em cicatrização ou cicatrizada.

4.10 CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios para interrupção do tratamento foram:

- Reação de hipersensibilidade a glucamina ou ao miltefosine;
- Ocorrência de cardio, nefro ou hepatotoxicidade, classificadas como alterações eletrocardiográficas; aumento de ureia ou creatinina sérica 1,5 vezes acima do limite superior da normalidade; aumento das provas de função hepática três vezes acima do limite superior da normalidade;
- Mulheres em uso de miltefosine que interromperam ou fizeram uso irregular do método contraceptivo hormonal e de barreira;
- Não adesão ao protocolo do estudo: pacientes que faltaram às consultas de reavaliação periódica, ou que não seguiram as recomendações médicas;
- Solicitação do paciente para ser retirado do estudo.

4.11 CRITÉRIOS DE CURA, FALHA E RECIDIVA

Os seguintes critérios foram considerados para a avaliação do desfecho primário do estudo:

- Cura clínica: re-epitelização das lesões mucosas, com ausência de infiltração, eritema ou exsudato aos 90 dias após a conclusão do tratamento;
- Falha: não re-epitelização das lesões com presença de infiltração, eritema ou exsudato aos 90 dias após a conclusão do tratamento;
- Recidiva: cicatrização inicial com reaparecimento da lesão, em qualquer momento após a conclusão do tratamento.

4.12 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

As informações dos pacientes foram coletadas a partir da aplicação de protocolo pré-estabelecido (APÊNDICE A) e inseridas em uma planilha do programa Microsoft Excel®. Posteriormente os dados foram transferidos para o *software* SAS® (Sistema de Análise Estatística, do inglês *Statistical Analysis System*), versão 9.2, no qual foram realizadas as análises estatísticas.

Para a análise estatística, os pacientes foram agrupados de acordo com o grupo de tratamento: miltefosine ou glucamina.

Para a avaliação descritiva dos dados foram construídos gráficos e tabelas para todas as variáveis. Posteriormente, foram realizadas análises de correlações e associações, de acordo com o tipo de variável.

Para as variáveis contínuas foi empregado o teste *t student* para aquelas que apresentavam distribuição gaussiana em ambos os grupos. Nos casos em que não se observou a normalidade nos dois grupos, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O teste de qui-quadrado ou exato de Fisher foi empregado para as variáveis qualitativas com o intuito de caracterizar a amostra e o tratamento; analisar as

queixas e sintomas; verificar se a duração do tratamento difere entre os dois grupos; avaliar os exames diagnósticos; identificar se existe associação entre o tipo de desfecho e o grupo de tratamento, bem como para verificar se há associação entre os efeitos adversos e o tipo de tratamento.

Com o objetivo de comparar as medidas laboratoriais após a intervenção entre os dois grupos, modelos de Análise de Covariância (ANCOVA, do inglês *Analysis of Covariance*) foram empregados. A medida laboratorial pós-tratamento foi considerada a variável resposta, enquanto a medida laboratorial pré-tratamento, a covariável (136). Foi calculada a média, desvio padrão e amplitude (valores máximos e mínimos) dos valores dos exames laboratoriais dos participantes de cada grupo, antes (D0) e após o tratamento (D28).

As funções de sobrevivência para os dois grupos foram estimadas por Kaplan-Meier, cuja expressão é dada por (137):

$$\hat{S}(t) = \prod_{j=1}^k \left(\frac{n_j - d_j}{n_j} \right), \quad k = 1, \dots, r \text{ curas,}$$

Onde: d_j = número de curas no tempo t_j

n_j = número de observações sob risco até o tempo t_j

As funções de sobrevivência foram comparadas por meio do teste de log-rank (137).

Para efeito de análise, em todos os testes adotou-se um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância de 5%, ou seja, os resultados de p-valor inferiores a 0,05 denotaram significância entre as variáveis estudadas.

4.13 QUESTÕES ÉTICAS

Os pacientes foram incluídos neste estudo com a autorização espontânea própria ou dos responsáveis legais, após leitura e concordância com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

Esta pesquisa é consoante com a Resolução CNS 196/96 (138) e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, conforme o parecer nº 076/2008 (ANEXO A). Por se tratar de uma medicação não regulamentada pela ANVISA, o miltefosine foi enquadrado na categoria de “novos fármacos”, tendo sido necessário confeccionar a brochura do pesquisador, que foi encaminhada ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde para apreciação, e posterior aprovação.

Esta pesquisa foi registrada no banco de dados *clinicaltrials.gov*: número de registro NCT01377974.

A medicação miltefosine (*Impavido*[®]) foi doada pelo Laboratório Æterna Zentaris GmbH á Universidade de Brasília – sem nenhum custo ou vínculo – através de um Invoice (ANEXO B), por meio da intermediação do Departamento de Compras Internacionais da Universidade.

Não há nenhum conflito de interesse declarado.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Todos os pacientes com LM atendidos no ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília no período de recrutamento e coleta de dados foram avaliados para elegibilidade. Ao todo, 21 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo. Estes pacientes foram randomizados e alocados em um dos grupos de tratamento: 11 pacientes foram incluídos no grupo de tratamento com miltefosine e dez pacientes, no grupo de tratamento com glucamina (Figura 5).

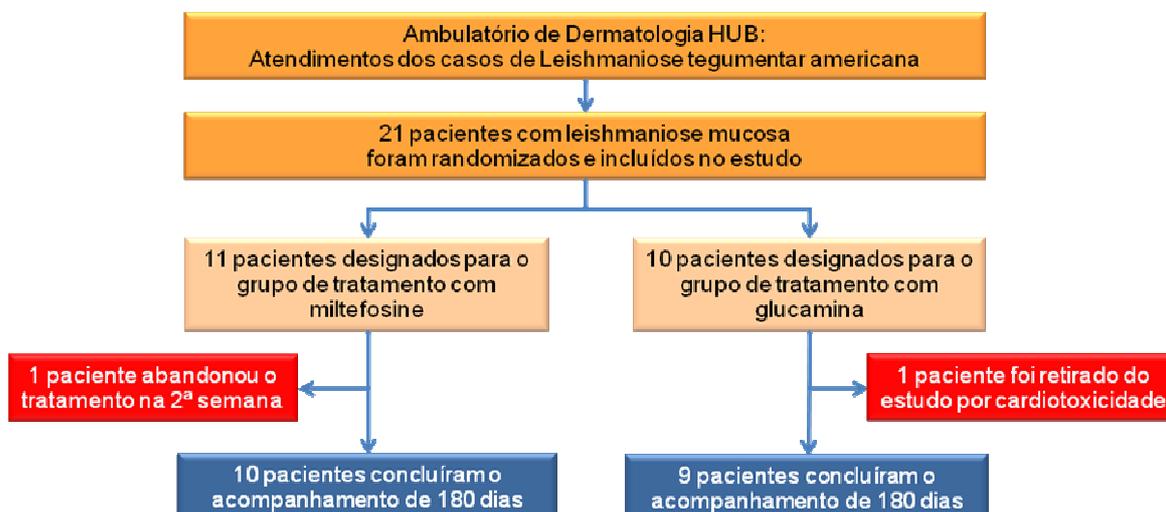


Figura 5 - Fluxograma de seleção e acompanhamento dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, atendidos no Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de julho de 2009 a março de 2011

No grupo tratado com miltefosine, um paciente abandonou o tratamento na segunda semana, e não mais compareceu às consultas de reavaliação. Não foi obtido sucesso nas tentativas em contatá-lo. Portanto, dos 11 pacientes iniciais

deste grupo, somente dez concluíram o acompanhamento de 180 dias, e foram considerados para análise dos resultados.

No grupo tratado com glucamina, um paciente apresentou carditoxicidade no 7º dia de tratamento, caracterizada por fibrilação atrial e bloqueio de ramo direito no ECG, e, por isso, foi retirado do estudo. Dos dez pacientes iniciais deste grupo, somente nove concluíram o acompanhamento de 180 dias, e foram considerados para análise.

5.2 PARTICIPANTES

Os pacientes eram procedentes do Distrito Federal, Goiás, Tocantins e Mato Grosso com a seguinte distribuição (Figura 6): DF = 7; GO = 11; TO = 1; MT = 2.

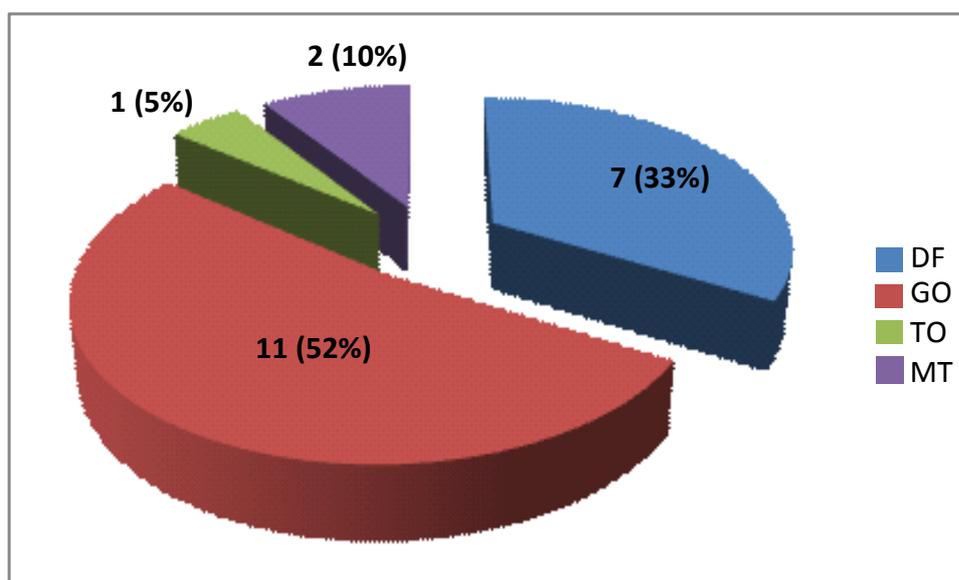


Figura 6 - Procedência dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, atendidos no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

A descrição da naturalidade, procedência, local de infecção e ocupação dos participantes da pesquisa constam no APÊNDICE C.

A caracterização dos participantes do estudo quanto à idade, peso, sexo, cor, epidemiologia, região onde foi adquirida a infecção, tempo de evolução dos sintomas antes do tratamento e realização de tratamento prévio para LTA estão distribuídas, por grupo de tratamento, na Tabela 3. Estas características foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Tabela 3 - Características epidemiológicas dos 21 pacientes com diagnóstico de leishmaniose mucosa, tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

Características da Amostra		Miltefosine (N = 11)	Glucamina (N = 10)	p-valor
Idade (anos) - média (DP)		62,36 (10,25)	52,60 (11,15)	0,0502
Sexo (%)	Feminino	6 (54,55)	5 (50,00)	1,0000
	Masculino	5 (45,45)	5 (50,00)	
Peso (kg) - média (DP)		60,02 (8,81)	59,52 (9,86)	0,9040
História Epidemiológica (%)	Negativa	3 (27,27)	0 (0,00)	0,1040
	Positiva	8 (72,73)	8 (80,00)	
	Não Definida	0 (0,00)	2 (20,00)	
Local da Infecção (%)	CO	7 (63,64)	6 (60,00)	1,0000
	NE + SE + No	4 (36,36)	4 (40,00)	
Tempo de Evolução (anos) - mediana (min-máx)		5,00 (0,50 – 50,00)	15,00 (1,00 – 42,00)	0,5028
Tratamento Prévio (%)	Não	7 (63,64)	5 (50,00)	0,6699
	Sim	4 (36,36)	5 (50,00)	

N = número de pacientes; DP= desvio padrão; Kg = kilograma; SE = Sudeste; CO = Centro-Oeste; No = Norte; min = mínimo; máx = máximo

No grupo miltefosine a idade dos participantes variou de 44 a 82 anos, e no grupo glucamina, de 35 a 69 anos. A variável idade apresentou média discretamente maior (62,36 anos) no grupo miltefosine, em relação ao grupo glucamina (52,60).

A distribuição quanto ao sexo dos pacientes foi semelhante nos dois grupos.

O peso variou de 43 a 75 quilos no grupo miltefosine e de 46,5 a 74,5 quilos no grupo glucamina.

Tanto no grupo miltefosine como no grupo glucamina, a maioria dos pacientes era da cor parda, tinha história de proceder de área endêmica para LTA, e havia sido infectada na região Centro-Oeste. Os demais pacientes foram infectados nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste. Não houve caso de infecção ocorrida na região Sul.

Em relação ao tempo de evolução dos sintomas, a mediana no grupo miltefosine foi de 5 anos – variando de 0,5 a 50 anos – enquanto no grupo glucamina a mediana foi de 15 anos, com mínimo de 1 e máximo de 42 anos de evolução.

A maior parte dos pacientes não havia sido submetida a tratamento prévio para LTA: no grupo miltefosine sete do total de 11 indivíduos (63,64%), enquanto no grupo glucamina cinco do total de 10 indivíduos (50%).

Além disso, entre os nove pacientes que já haviam realizado tratamento específico para *Leishmania* anteriormente, a média de tratamentos por paciente foi de 2,33 com desvio padrão de 1,50 – variando de 1 a 5 tratamentos prévios por paciente.

5.3 DIAGNÓSTICO

Não houve diferença estatística significativa em nenhum dos parâmetros na comparação dos resultados dos exames diagnósticos entre os dois grupos de tratamento. O p-valor variou de 0,33 a 1,00 para IDRM, IFI pré-tratamento, IFI pós-tratamento e exame histopatológico.

Não foi possível fazer a análise estatística dos resultados de esfregaço e cultura, pois não houve resultado positivo em nenhuma amostra dos integrantes desta pesquisa. Dez pacientes do grupo miltefosine e seis pacientes do grupo glucamina não realizaram o exame de esfregaço.

O resultado da IDRM e IFI pré-tratamento foi positivo na maior parte dos pacientes. O resultado da IFI pós-tratamento ficou prejudicado, pois não foi processado em tempo hábil.

Somente três pacientes obtiveram a identificação da espécie de *Leishmania*. Dentre os resultados, duas culturas correspondiam a *L. braziliensis* (um paciente de cada grupo), e uma, a *L. amazonensis* (um paciente do grupo glucamina). A identificação da espécie não foi realizada em oito integrantes de cada grupo.

Os exames realizados para o diagnóstico de LM e respectivos resultados dos participantes desta pesquisa constam na Tabela 4, divididos por grupo de tratamento.

Tabela 4 - Comparação dos resultados dos exames diagnósticos dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa, tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília no período de julho de 2009 a março de 2011

Exames Diagnósticos		Miltefosine (N = 11)	Glucamina (N = 10)	p-valor
IDRM (%)	Negativo	0 (0,00)	1 (11,11)	0,4500
	Positivo	11 (100,00)	8 (88,89)	
	Não realizado		1	
IFI Pré-tratamento (%)	Negativo	2 (18,18)	2 (22,22)	1,0000
	Positivo	9 (81,82)	7 (77,78)	
	Não realizado		1	
IFI Pós-tratamento (%)	Negativo	0 (0,00)	1 (50,00)	0,3333
	Positivo	4 (100,00)	1 (50,00)	
	Não realizado	7	8	
Exame Histopatológico (%)	Positivo	1 (12,50)	0 (0,00)	1,0000
	Compatível	7 (87,50)	7 (100,00)	
	Não realizado	3	3	
Espécie de <i>Leishmania</i> (%)	Negativo	2 (18,18)	0 (0,00)	0,7243
	<i>L. braziliensis</i>	1 (9,09)	1 (10,00)	
	<i>L. amazonensis</i>	0 (0,00)	1 (1,00)	
	Não realizado	8 (72,73)	8 (80,00)	

N = número de pacientes; IDRM = Intradermorreação de Montenegro; IFI = imunofluorescência indireta; *L. braziliensis* = *Leishmania braziliensis*; *L. amazonensis* = *Leishmania amazonensis*.

5.4 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

A proporção dos sinais e sintomas de todos os 21 pacientes desta pesquisa, no momento da avaliação médica inicial, antes do início do tratamento, está ilustrada nas Figuras 7 e 8.

Considerando os 21 participantes do estudo, a principal queixa referida foi obstrução nasal, tendo sido relatada por 20 pacientes (95,2%). Dificuldade de deglutir foi o sintoma relatado com menor frequência, por apenas 2 indivíduos (9,5%) (Figura 7).

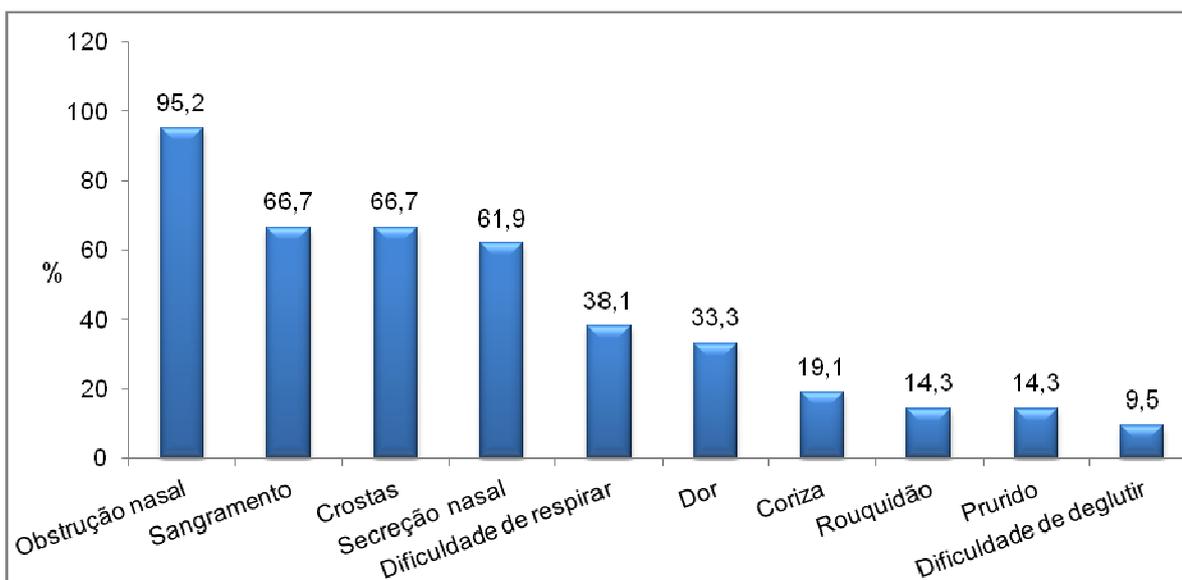


Figura 7 - Proporção dos sintomas dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, no momento da avaliação médica inicial

O achado mais comum do exame físico inicial dos 21 pacientes foi úlcera nasal. Em 17 pacientes (81%) este achado estava presente antes do tratamento (Figura 8). Por outro lado, lesão cutânea concomitante ao acometimento mucoso, fístula oronasal e uso de prótese foram os sinais observados com menor frequência, na proporção de 4,8% (Figura 8).

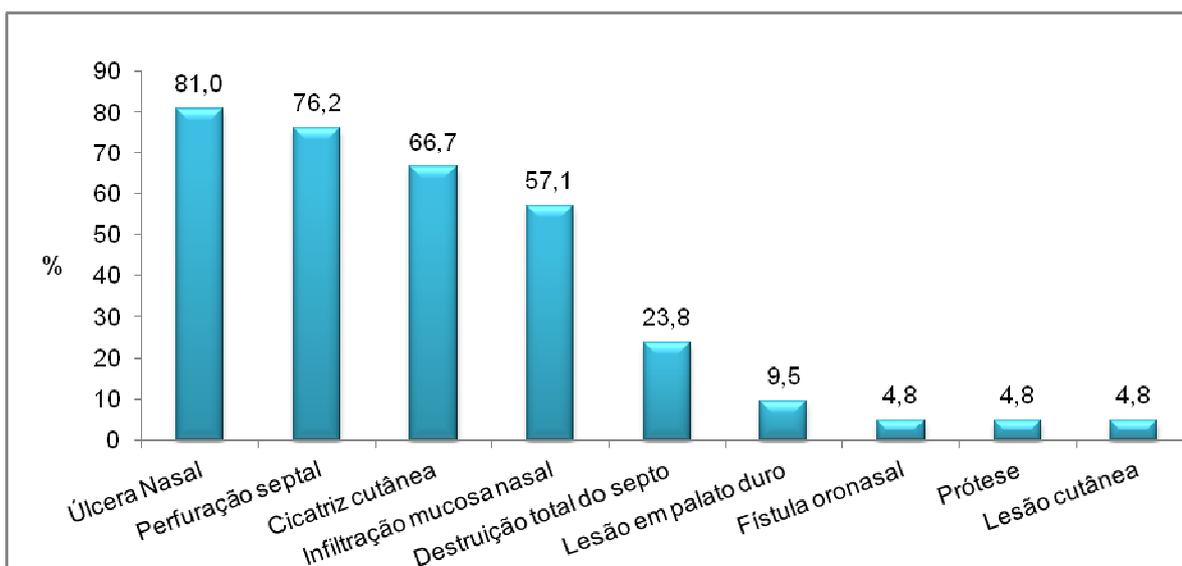


Figura 8 - Proporção dos achados do exame físico inicial dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília (HUB), no período de julho de 2009 a março de 2011

A relação de todos os sintomas relatados pelos pacientes, distribuídos entre os grupos miltefosine e glucamina, no momento da consulta inicial, consta na Tabela 5.

Tabela 5 - Comparação dos sintomas dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, no momento da consulta inicial

Queixas e Sintomas		Miltefosine (N=11)	Glucamina (N= 10)	p-valor
Obstrução Nasal (%)	Não	1 (9,09)	0 (0,00)	1,000
	Sim	10 (90,91)	10 (100,00)	
Sangramento (%)	Não	3 (27,27)	4 (40,00)	0,6594
	Sim	8 (72,73)	6 (60,00)	
Coriza (%)	Não	9 (81,82)	8 (80,00)	1,0000
	Sim	2 (18,18)	2 (20,00)	
Crostras (%)	Não	5 (45,45)	2 (20,00)	0,3615
	Sim	6 (54,55)	8 (80,00)	
Secreção nasal (%)	Não	7 (63,64)	1 (10,00)	0,0237
	Sim	4 (36,36)	9 (90,00)	
Dificuldade de deglutir (%)	Não	10 (90,91)	9 (90,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	1 (10,00)	
Dificuldade de respirar (%)	Não	8 (72,73)	5 (50,00)	0,3870
	Sim	3 (27,27)	5 (50,00)	
Dor (%)	Não	6 (54,55)	8 (80,00)	0,3615
	Sim	5 (45,45)	2 (20,00)	
Rouquidão (%)	Não	10 (90,91)	8 (80,00)	0,5865
	Sim	1 (9,09)	2 (20,00)	
Prurido (%)	Não	9 (81,82)	9 (90,00)	1,0000
	Sim	2 (18,18)	1 (10,00)	

N = número de pacientes

Em relação à distribuição dos sintomas dos pacientes entre os dois grupos de tratamento, todos os 11 pacientes (100%) do grupo miltefosine e 10 pacientes (90,91%) do grupo glucamina relataram obstrução nasal no momento da consulta inicial.

Sangramento e presença de crostras foram sintomas referidos por mais da metade dos pacientes de cada grupo. Enquanto, dificuldade para respirar, dificuldade para deglutir, dor, rouquidão e prurido foram queixas relatadas pela minoria dos participantes de cada grupo.

No grupo miltefosine, os sintomas menos frequentes foram coriza, prurido, dificuldade para deglutir e rouquidão, enquanto no grupo glucamina, os sintomas menos frequentes foram coriza, dor, rouquidão, prurido e dificuldade para deglutir.

Somente a variável secreção nasal apresentou diferença estatística significativa entre os dois grupos com p-valor = 0,0237, tendo sido referida por 9 (90%) indivíduos do grupo glucamina e somente 4 (36,36%) do grupo miltefosine. Foi mais comum no grupo glucamina, representando o sintoma com maior disparidade entre os pacientes dos dois grupos.

A relação de todos os achados do exame físico dos pacientes, no momento da consulta inicial, encontra-se na Tabela 6, distribuídos entre os grupos miltefosine e glucamina.

Tabela 6 - Comparação dos achados do exame físico inicial dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

Achados do Exame Físico		Miltefosine (N = 11)	Glucamina (N = 10)	p-valor
Cicatriz cutânea prévia (%)	Não	5 (45,45)	2 (20,00)	0,3615
	Sim	6 (54,55)	8 (80,00)	
Infiltração na mucosa nasal (%)	Não	7 (63,64)	2 (20,00)	0,0805
	Sim	4 (36,36)	8 (80,00)	
Perfuração do septo nasal (%)	Não	4 (36,36)	1 (10,00)	0,3108
	Sim	7 (63,64)	9 (90,00)	
Úlcera nasal (%)	Não	2 (18,18)	2 (20,00)	1,0000
	Sim	9 (81,82)	8 (80,00)	
Fistula oronasal (%)	Não	11 (100,00)	9 (90,00)	0,4762
	Sim	0 (0,00)	1 (10,00)	
Prótese (%)	Não	11 (100,00)	9 (90,00)	0,4762
	Sim	0 (0,00)	1 (10,00)	
Lesão na cavidade oral (%)	Não	10 (90,91)	9 (90,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	1 (10,00)	
Lesão cutânea concomitante (%)	Não	10 (90,91)	10 (100,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	0 (0,00)	
Destruição do septo nasal (%)	Não	9 (81,82)	7 (70,00)	0,6351
	Sim	2 (18,18)	3 (30,00)	

N = número de pacientes

Os principais aspectos pesquisados no exame físico referiam-se ao acometimento da mucosa nasal.

Em relação à distribuição dos achados do exame físico entre os dois grupos de tratamento, no momento da consulta inicial: presença de cicatriz cutânea prévia, perfuração do septo nasal e úlcera nasal foram relatados por mais da metade dos integrantes de cada grupo. Por outro lado, destruição total do septo nasal foi constatada por menos da metade dos integrantes de cada grupo.

Apenas um paciente de cada grupo apresentava lesão em cavidade oral na consulta inicial, antes do tratamento. O paciente que apresentava fístula oronasal era o mesmo que fazia uso de prótese corretiva (pertencia ao grupo glucamina). Somente um paciente do grupo miltefosine apresentava lesão cutânea concomitante ao acometimento mucoso.

5.5 TRATAMENTO

Em relação à análise dos dados referentes ao tratamento, todas as medidas comparadas não apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os grupos. Da mesma forma, a duração do tratamento não diferiu entre os grupos miltefosine e glucamina ($p = 0,5820$). As características referentes ao tratamento dos integrantes dos grupos miltefosine e glucamina estão ilustradas na Tabela 7.

Tabela 7 - Características do tratamento dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

Características do Tratamento		Miltefosine (N = 11)	Glucamina (N = 10)	p-valor
Dose (mg/kg/dia) - Média (DP)		1,71 (0,27)	17,55 (2,55)	
Uso concomitante de medicação durante o tratamento (%)	Não	5 (45,45)	5 (50,00)	1,0000
	Sim	6 (54,55)	5 (50,00)	
Uso de medicação para sintomas adversos oriundos do tratamento (%)	Não	2 (18,18)	5 (50,00)	0,1827
	Sim	9 (81,82)	5 (50,00)	
Duração do tratamento (%)	Prolongado	1 (10)	2 (22,22)	0,5820
	Normal	9 (90)	7 (77,78)	

N = número de pacientes; mg= miligrama; Kg = kilograma; DP = desvio padrão

Aproximadamente a metade dos integrantes de cada grupo fez uso de alguma medicação concomitante ao tratamento, seja pelo uso regular de outras drogas para tratar comorbidades compatíveis com os critérios de inclusão e exclusão (antidepressivo, reposição hormonal no climatério, hormônio tireoidiano, omeprazol, AAS), seja para tratar alguma infecção concomitante (antimicrobianos).

A maioria dos pacientes do grupo miltefosine e metade dos pacientes do grupo glucamina necessitaram de medicação sintomática para atenuar os efeitos adversos decorrentes do uso das medicações deste estudo.

A maior parte (90%) dos pacientes incluídos no grupo miltefosine foi tratada por 28 dias consecutivos, com exceção de dois pacientes. Um deles não completou o tratamento, pois abandonou o acompanhamento médico na segunda semana, e não mais compareceu ao serviço de dermatologia do HUB; enquanto um paciente diminuiu a dose para um comprimido ao dia, por conta própria, devido à intolerância gastrointestinal, e concluiu o tratamento em 41 dias, com a mesma dose total preconizada.

No grupo glucamina, sete pacientes foram tratados por 30 dias consecutivos, tempo de tratamento regular preconizado; um paciente foi retirado do estudo no 7^o dia, devido à cardiotoxicidade – bloqueio do ramo direito e fibrilação atrial; e dois pacientes tiveram a duração do tratamento estendida, devido à intolerância à medicação. Destes, um paciente apresentou cardiotoxicidade e o outro, mialgia e prostração intensa. Nos dois casos, houve necessidade de interromper o tratamento por uma semana, e o tratamento foi concluído em 37 dias.

5.6 SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Todos os participantes foram acompanhados por seis meses após a conclusão do tratamento, com exceção de dois pacientes: um do grupo miltefosine, que abandonou o tratamento na segunda semana, e outro do grupo glucamina, que foi retirado do estudo. Este paciente apresentou cardiotoxicidade e passou a ser tratado com desoxicolato de anfotericina B.

Os integrantes de cada grupo realizaram exames laboratoriais no 7^o, 14^o, 21^o e 28^o dia do tratamento, bem como 30 dias após sua conclusão. Os resultados eram trazidos para a pesquisadora avaliar na consulta semanal de acompanhamento ambulatorial.

A variação das médias de cada exame laboratorial antes (D0) e no final do tratamento (D28) é mostrada na Tabela 8.

Tabela 8 - Comparação dos valores laboratoriais pré e pós-tratamento entre os dois grupos de pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

Variável	Grupo	Pré - tratamento		Pós - tratamento		p-valor
		Média	Erro Padrão	Média Ajustada	Erro Padrão	
Hemácias (milhões/mm ³)	Glucamina	4,41	0,16	4,57	0,18	0,4170
	Miltefosine	4,77	0,08	4,79	0,17	
Hemoglobina (g/dL)	Glucamina	13,06	0,60	12,63	0,21	0,0010
	Miltefosine	14,05	0,31	13,83	0,20	
Hematócrito (%)	Glucamina	39,29	1,75	39,11	0,84	0,0944
	Miltefosine	42,50	0,97	41,21	0,79	
Leucócitos (/mm ³)	Glucamina	6276,00	588,79	6408,03	562,45	0,7755
	Miltefosine	6197,27	737,90	6638,77	532,01	
Plaquetas (mil/mm ³)	Glucamina	245,20	19,75	297,48	18,40	0,0400
	Miltefosine	233,00	14,89	240,56	17,44	
Glicose (mg/dL)	Glucamina	97,10	11,27	92,61	7,74	0,9763
	Miltefosine	90,60	3,61	92,95	7,74	
Ureia (mg/dL)	Glucamina	30,40	2,21	30,18	3,05	0,8199
	Miltefosine	32,45	3,79	31,16	2,89	
Creatinina (mg/dL)	Glucamina	0,91	0,03	0,87	0,05	0,5292
	Miltefosine	0,90	0,09	0,92	0,05	
Amilase (U/L)	Glucamina	116,20	31,38	109,54	28,70	0,8034
	Miltefosine	115,55	19,89	118,48	18,57	

Os valores médios de hemoglobina e plaquetas apresentaram diferenças com significância estatística entre os grupos miltefosine e glucamina, tendo ocorrido, nos dois grupos, discreta diminuição da média dos valores de hemoglobina no pós-tratamento, e discreto aumento da média das plaquetas no pós-tratamento. Em ambos os casos os valores dos exames mantiveram-se dentro dos parâmetros da normalidade (ANEXO D).

Os valores máximos e mínimos de cada exame laboratorial realizados nos participantes dos dois grupos de tratamento da pesquisa estão no APÊNDICE D.

5.7 DESFECHOS

5.7.1 Desfechos Primários

Não foram encontradas diferenças estatísticas significantes entre os desfechos primários foram avaliados nesta pesquisa (cura, falha terapêutica, abandono e toxicidade) após 180 dias da conclusão do tratamento (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação dos desfechos primários dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, realizada 180 dias após o término do tratamento

Droga	Nº de participantes	Cura	Falha	Abandono	Toxicidade	p-valor
Miltefosine (%)	11 (100)	10 (90,91)	0	1 (9,09)	0	0,5865
Glucamina (%)	10 (100)	8 (80)	1 (10)	0	1 (10)	

A taxa de cura foi semelhante nos dois grupos, com valores iguais ou superiores a 80% em cada grupo. Nenhum paciente apresentou recidiva até seis meses após a conclusão do tratamento.

Em relação aos outros desfechos, um paciente do grupo miltefosine abandonou o tratamento, e um paciente do grupo glucamina teve seu tratamento descontinuado em decorrência de cardiotoxicidade. Apenas um paciente do estudo, do grupo glucamina, apresentou falha terapêutica. Este paciente foi submetido a um segundo tratamento com glucamina, dose 10mgSbV/kg/dia (126mg SbV) associado à pentoxifilina (400 mg três vezes ao dia), concluído em 63 dias. Noventa dias após o término do tratamento este paciente apresentava cura clínica.

Na análise dos resultados por protocolo (APÊNDICE E) – na qual as eventuais perdas são desconsideradas – a cura no grupo miltefosine seria de 100% (10 integrantes do grupo foram curados), enquanto que no grupo glucamina ficaria 88,89% (8 indivíduos curados do total de 9 integrantes do grupo), havendo duas perdas.

No entanto, na avaliação dos resultados por intenção de tratar (APÊNDICE F) – na qual as perdas (abandono e toxicidade) são consideradas falhas terapêuticas – a taxa de cura do miltefosine torna-se 90,91% (10 dos 11 integrantes do grupo), e da glucamina 80% (8 dos 10 integrantes do grupo).

A comparação do tempo de evolução para a cicatrização das lesões proporcionada pelo miltefosine ou glucamina está representada na Figura 9,

expressa em dias. O tempo de evolução para a cura foi avaliado aos 30, 90 e 180 dias após a conclusão do tratamento.

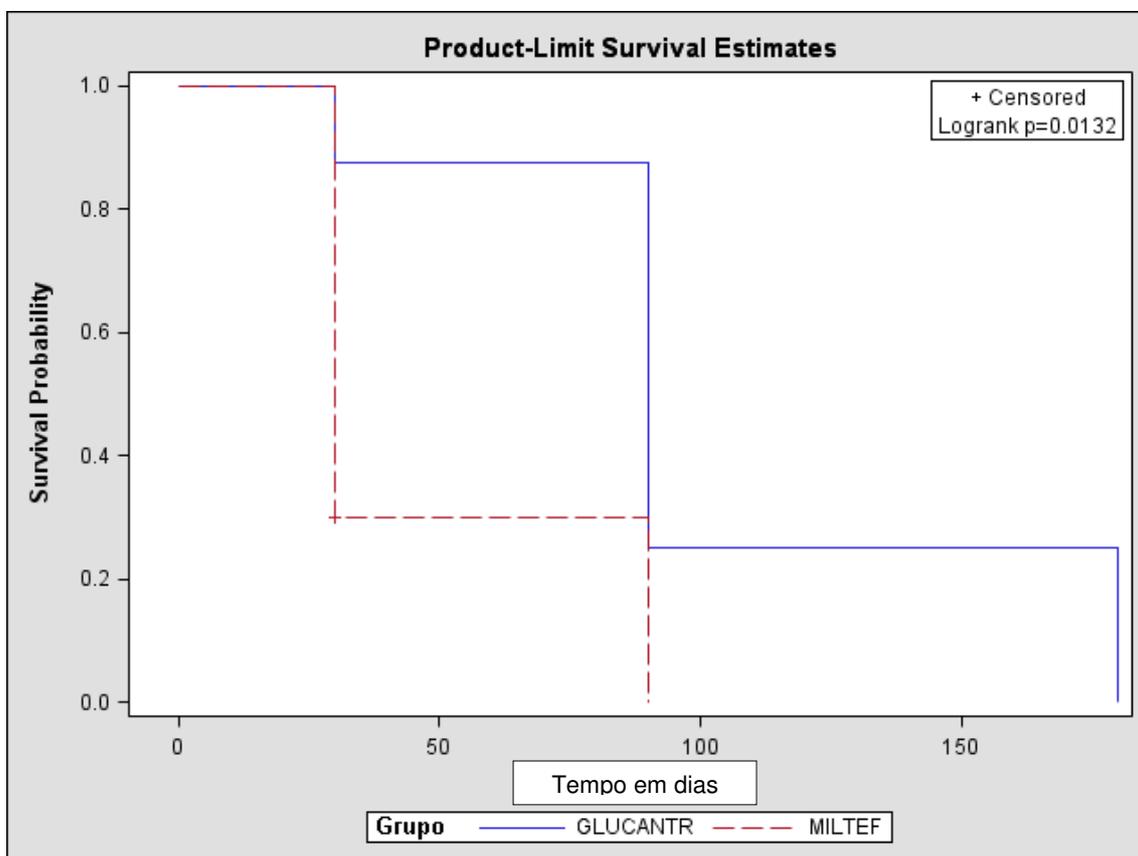


Figura 9 - Comparação do tempo de evolução para a cicatrização da lesão mucosa nos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine e glucamina no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011, avaliado aos 30, 90 e 180 dias após o término do tratamento

O resultado do teste logrank mostra que as duas curvas do Gráfico 1 diferem entre si (p -valor = 0,0132). Portanto o tempo de cicatrização das lesões mucosas proporcionado pelo miltefosine é estatisticamente inferior ao do glucamina.

A probabilidade estimada de que um paciente tratado com miltefosine tenha a cura da lesão até 30 dias após a conclusão do tratamento foi de 0,70, enquanto no grupo glucamina foi de 0,125.

O tempo mediano de cura da lesão mucosa foi de 30 dias no grupo miltefosine, e 90 dias no grupo glucamina. Já o tempo médio de cura da lesão no grupo miltefosine foi 48 dias, contra 105 dias no grupo glucamina.

5.7.2 Desfechos Secundários

Os desfechos secundários foram avaliados em função da ocorrência de efeitos colaterais, durante o tratamento com miltefosine ou glucamina, e estão representados na Tabela 10.

Tabela 10 - Comparação dos efeitos adversos ocorridos durante o tratamento dos 21 pacientes com leishmaniose mucosa tratados no Hospital Universitário de Brasília, no período de julho de 2009 a março de 2011

Efeitos Adversos		Miltefosine (N = 11)	Glucamina (N = 10)	p-valor
Náusea (%)	Não	3 (27,27)	9 (90,00)	0,0075
	Sim	8 (72,73)	1 (10,00)	
Vômito (%)	Não	7 (63,64)	9 (90,00)	0,3108
	Sim	4 (36,36)	1 (10,00)	
Mialgia (%)	Não	9 (81,82)	2 (20,00)	0,0089
	Sim	2 (18,18)	8 (80,00)	
Astenia (%)	Não	8 (72,73)	5 (50,00)	0,3870
	Sim	3 (27,27)	5 (50,00)	
Diarreia (%)	Não	10 (90,91)	10 (100,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	0 (0,00)	
Cefaleia (%)	Não	7 (63,64)	7 (70,00)	1,0000
	Sim	4 (36,36)	3 (30,00)	
Diminuição da libido (%)	Não	11 (100,00)	9 (90,00)	0,4762
	Sim	0 (0,00)	1 (10,00)	
Aumento da diurese (%)	Não	11 (100,00)	9 (90,00)	0,4762
	Sim	0 (0,00)	1 (10,00)	
Gosto amargo na boca (%)	Não	10 (90,91)	10 (100,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	0 (0,00)	
Hiporexia (%)	Não	9 (81,82)	8 (80,00)	1,0000
	Sim	2 (18,18)	2 (20,00)	
Artralgia (%)	Não	11 (100,00)	7 (70,00)	0,0902
	Sim	0 (0,00)	3 (30,00)	
Tontura (%)	Não	10 (90,91)	9 (90,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	1 (10,00)	
Dor Epigástrica (%)	Não	10 (90,91)	9 (90,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	1 (10,00)	
Perda de Peso (%)	Não	10 (90,91)	10 (100,00)	1,0000
	Sim	1 (9,09)	0 (0,00)	
Alteração Eletrocardiográfica (%)	Não	10 (90,91)	8 (80,00)	0,2143
	Sim	1 (9,09)	2 (20,00)	

Todos os pacientes tratados neste estudo referiram algum efeito adverso. De uma forma geral, foram de leve a moderada intensidade, e 50% ou mais dos indivíduos de cada grupo fizeram uso de medicação sintomática para atenuar os efeitos colaterais ao tratamento, entre os quais, metoclopramida na dose de 10 mg

a cada 8 horas para náuseas ou vômitos, paracetamol na dose de 500 mg ou 750 mg (dependendo da medicação fornecida pelo SUS naquele mês) a cada 6 horas, para astenia, mialgia, cefaleia.

Mialgia foi o efeito adverso mais prevalente entre os 21 participantes do estudo, tendo sido referido por 10 pacientes ao todo (47,6%).

A proporção de indivíduos com náusea no grupo miltefosine (72,73%) foi significativamente maior ($p = 0,0075$) que no grupo glucamina (10%). Por outro lado, a proporção de indivíduos com mialgia no grupo miltefosine (18,18%) foi significativamente menor ($p = 0,0089$) que no grupo glucamina (80%).

Não houve diferença estatística para os demais efeitos adversos entre os pacientes de cada grupo.

No grupo miltefosine não foi referido, por nenhum paciente, diminuição da libido, aumento da diurese, artralgia e alterações no eletrocardiograma. Da mesma forma, diarreia, gosto amargo na boca e perda de peso não foram relatados por pacientes do grupo glucamina.

Todos os pacientes apresentavam valores normais do ECG antes do tratamento.

No grupo miltefosine, somente um paciente manifestou alteração no ECG no 21^o dia do tratamento (sobrecarga ventricular esquerda), sem repercussão clínica ou necessidade de interromper o tratamento.

No grupo glucamina, dois pacientes manifestaram alterações no ECG: um paciente no 21^o dia do tratamento, com necessidade de suspensão do tratamento por uma semana devido à taquicardia sinusal e inversão da onda T em parede anterior; e no segundo, fibrilação atrial associada a bloqueio de ramo direito logo na primeira semana do tratamento, com necessidade de retirar o paciente do estudo.

Contudo, não houve diferenças com significância estatística nas alterações eletrocardiográficas, entre os grupos.

6 DISCUSSÃO

6.1 O ESTUDO

Uma vez que os dados disponíveis nas pesquisas realizadas até o momento são insuficientes, e que ainda não existe um tratamento eficaz para a LM, foi realizado ensaio clínico randomizado controlado no HUB utilizando o miltefosine, uma droga oral que tem mostrado resultados promissores na terapêutica da LC e LM tanto na América Latina, como no Velho Mundo (33-40, 54-62).

Esta foi a primeira vez que o miltefosine foi empregado para o tratamento da LM no Brasil. Uma das limitações deste trabalho foi a inexistência de um estudo brasileiro com o miltefosine para tratar a LM – que pudesse servir de modelo a ser replicado – já que os estudos de Machado *et al.* (39) e Chrusciak-Talhari *et al.* (40) referem-se ao tratamento da LC.

Além disso, para a correta análise comparativa dos resultados dos trabalhos realizados até o momento com o miltefosine (Tabela 2), é preciso levar em consideração as diferenças geográficas existentes entre os países onde os estudos foram realizados, as peculiaridades das espécies infectantes de *Leishmania*, o delineamento da metodologia de cada pesquisa, bem como a forma clínica da LTA abordada. Como já mencionado, a LM dificilmente é causada por espécie distinta da *L. braziliensis* (112, 113, 120), que tem comportamento mais agressivo, marcado por destruição tecidual intensa das mucosas oronasais (139). Por esta razão, não é possível comparar esta pesquisa com os estudos que abordaram espécies diferentes de *L. braziliensis*. Tampouco é possível comparar a resposta clínica da LM com a da LC. Portanto, os dois estudos de Soto e colaboradores de 2007 (35) e 2009 (37) são os mais adequados para a análise comparativa com os resultados aqui apresentados.

6.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Outra limitação da presente pesquisa foi a não realização do cálculo do tamanho amostral. O delineamento inicial visava incluir 40 pacientes. No entanto, este número não foi atingido ao término dos 18 meses previstos para a fase de recrutamento e coleta de dados. Então, fez-se necessário estender a fase de inclusão e seguimento dos pacientes para 21 meses, o que resultou na amostra final de 21 pacientes. A dificuldade de encontrar o número suficiente de pacientes com uma condição específica (doença) em um determinado tempo e lugar foi referida por Fletcher & Fletcher como uma das dificuldades na realização de ensaios clínicos (140).

Dentre os estudos sobre a terapêutica da LM citados na Tabela 2, a maioria dos que foram realizados no Brasil (2, 15, 24, 32, 81, 91, 92) incluiu número total de pacientes semelhante ou inferior a 21 indivíduos. Somente Oliveira-Neto *et al.* (90) e Machado *et al.* (83) incluíram um número maior de pacientes: 36 e 23 pacientes, respectivamente. As pesquisas sobre LM realizadas anteriormente no serviço de dermatologia do HUB incluíram somente 6 (15, 24) e 11 pacientes (2). Por outro lado, os estudos realizados no Peru e Bolívia (16, 17, 35, 37, 82) incluíram de 40 a 97 pacientes. Um fato que pode explicar esta diferença é a maior proporção de casos registrados por habitante nestes países (26) – considerando a população de cada país – quando comparados ao Brasil. Além disso, parte desses trabalhos, como os estudos de Soto e colaboradores (35, 37), foi realizada em centros de tratamento dentro de áreas endêmicas no meio da floresta tropical, que tinham como público-alvo pacientes com história ocupacional e epidemiológica de maior exposição ao vetor.

Outra explicação para a amostra com número limitado de participantes pode ser a incidência atual da LTA no DF (Tabela 11). Em 2009, do total de 44 casos notificados no DF, 18 eram de LM, enquanto que dos 69 casos notificados em 2010, 13 foram de LM – segundo dados obtidos no SINAN (141), junto ao Núcleo de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Saúde do DF.

Tabela 11 - Série histórica dos casos de leishmaniose tegumentar americana notificados no Distrito Federal, no período de 2000 a 2010

Ano	Casos Notificados	Pacientes residentes no DF	Pacientes não residentes no DF	% residentes em outros estados	Casos Autóctones	Coefficiente Detecção*
2000	104	58	46	44	2	0,1
2001	74	49	25	34	1	0,05
2002	70	39	31	44	2	0,09
2003	93	71	22	24	31	1,31
2004	84	60	24	29	14	0,62
2005	60	35	25	42	6	0,25
2006	74	52	22	30	14	0,58
2007	71	40	31	43	10	0,42
2008	37	22	15	40,5	3	0,15
2009	44	33	11	25	3	0,11
2010	69	50	19	27	13	0,5

* caso de LTA por 100.00 habitantes; DF = Distrito Federal
Fonte: SINAN (141)

A obtenção de grupos homogêneos é fundamental para validar os resultados de um estudo clínico (142). Com esta finalidade, técnicas de randomização foram empregadas. A aleatorização tem por objetivo fazer com que cada participante elegível, tenha chance igual de ser alocado em um dos grupos de tratamento: intervenção (miltefosine) e controle (glucamina), sem haver influência dos investigadores (142).

Optou-se pela randomização em blocos porque seu emprego é útil em estudos com número reduzido de pacientes (131). Esta técnica caracteriza-se pela formação de blocos de número fixo de indivíduos, de igual tamanho, dentro dos quais são distribuídos os tratamentos em questão, bloco por bloco, até que termine o processo de alocação dos participantes da pesquisa. Tem a vantagem de conferir um número igual de participantes nos grupos intervenção e controle (131), mesmo que o estudo seja interrompido antes do final previsto, como ocorreu nesta pesquisa.

Ademais, a utilização de envelopes lacrados é aceita como alocação sigilosa, que é considerada um importante critério metodológico de um ensaio clínico randomizado (142).

A distribuição quanto a sexo, idade, cor, peso, história epidemiológica, local de infecção, tempo de evolução dos sintomas antes do tratamento e realização de tratamento prévio foi semelhante entre os participantes dos dois grupos de

tratamento, sem haver diferença estatística na comparação destas medidas entre os grupos. Desta forma, a amostra obtida pode ser considerada homogênea.

6.3 PARTICIPANTES

Nesta pesquisa foram encontrados casos provenientes do DF e de outros estados (Tabela 11). Em 1999, Sampaio & De Paula já haviam observado a ocorrência de casos autóctones de LM no DF em 11 pacientes procedentes de Planaltina (143). No entanto, nesta pesquisa houve discreto predomínio de pacientes procedentes de Goiás (52%). Isto pode ser explicado pelo fato de o HUB ser referência para o tratamento de casos de LTA para toda a região Centro-Oeste. Além disso, a proximidade e facilidade de acesso ao DF para os habitantes dos municípios do entorno faz com que eles utilizem os serviços e a infraestrutura de Brasília, ao invés de Goiânia.

A maioria dos pacientes tinha, na sua história, procedência e local de infecção em áreas endêmicas, o que é compatível com a história natural da LTA. Isso ocorreu porque a maior parte dos indivíduos participantes desta pesquisa residia em área rural, ou tinha atividade laboral (APÊNDICE C) que facilitava a sua exposição ao mosquito transmissor.

Não houve predominância quanto à distribuição do sexo, o que difere do estudo de Romero *et al.* (91), que encontrou predominância de trabalhadores rurais do sexo masculino em pacientes com LM. A predominância da doença em adultos do sexo masculino foi também observada em estudo retrospectivo sobre a epidemiologia de casos de LM na Amazônia, realizado em Rondônia (144).

Em Soto 2007 *et al.* (35) a média de idade dos participantes foi ligeiramente menor que nesta pesquisa: os pacientes apresentaram média de 40 anos com desvio padrão (DP) de mais ou menos 16 anos. Por outro lado, o peso foi semelhante, com média de 58 quilos e DP de mais ou menos 9 quilos. Como os dados de Soto 2009 *et al.* (37) foram publicados somente como um comunicado, não há detalhamento dos resultados para permitir comparação.

O grupo miltefosine apresentou valor da mediana – do tempo de evolução dos sintomas até o diagnóstico – de 5 anos, semelhante ao estudo de Zajtchuk *et al.* (145), que foi de 4,5 anos. Em Soto 2007 *et al.* (35) a média de evolução dos sintomas foi de 5 anos com DP de mais ou menos 5 anos

6.4 DIAGNÓSTICO

Os exames diagnósticos são importantes ferramentas para facilitar o diagnóstico precoce de LM, pois favorece o sucesso do tratamento (146), possibilita limitar os danos na mucosa oronasal e prevenir a instalação de sequelas (144). Nesta pesquisa, estes exames foram realizados com o objetivo de respaldar o diagnóstico de LM. Para atender os critérios de inclusão, todos os pacientes tiveram pelo menos 2 resultados positivos entre IDRMs, esfregaço, IFI, cultura, histopatologia e identificação da espécie de *Leishmania* por PCR. No entanto, os resultados da IFI pós-tratamento e identificação da espécie de *Leishmania* por PCR ficaram comprometidos, pois somente foram obtidos em uma minoria de pacientes: 5/21 (24%) e 3/21 (14%), respectivamente.

Na época da coleta da IFI pós-tratamento – realizada 90 dias após a conclusão do tratamento – as amostras estavam sendo processadas no Laboratório Central da Rede Pública (LACEN) da Secretaria de Estado de Saúde do DF, pois os funcionários do laboratório de dermatomicrobiologia da UNB encontravam-se de greve. O sangue de todos os pacientes foi coletado sistematicamente, mas, devido à demora na solução de questões burocráticas junto ao LACEN – que passava por mudanças administrativas e carência de insumos para a realização da IFI – o material acabou sendo perdido, pois o setor de vigilância epidemiológica do HUB não dispunha de local climatizado com espaço suficiente para armazenar as amostras que se acumularam por vários meses. Desta forma, as pendências não foram resolvidas em tempo hábil para permitir o envio e processamento do material, e o resultado da maioria dos pacientes não foi obtido (15/21 – 71%).

Em relação ao PCR, várias dificuldades foram encontradas para a sua realização, que não dependeram do empenho da pesquisadora. Muitos pacientes foram encaminhados de outros serviços, e já haviam realizado o exame histopatológico. Por se tratar de um exame invasivo, os pacientes recusavam-se a ser submetidos novamente a outra biópsia, o que seria a única forma de obter material para possibilitar a identificação da espécie de *Leishmania* no papel de filtro. Além disso, devido à indisponibilidade de recursos no serviço de dermatologia do HUB, os pacientes tinham que ser encaminhados para o serviço de otorrinolaringologia do HUB, a fim de realizar a biópsia. Outra limitação foi a necessidade de enviar o papel de filtro para análise e realização do PCR em Ribeirão Preto, pois o laboratório de dermatomicologia da UNB ainda não dispõe deste recurso. Por estas razões, o resultado da identificação de espécie de *Leishmania* só foi obtido em 3 participantes.

Ainda assim, os exames utilizados para o diagnóstico de LM nesta pesquisa foram semelhantes aos empregados na metodologia de outros estudos sobre a terapêutica da LM realizados na América do Sul (Tabela 2). Os pacientes com LM tratados no HUB em 1997 por Sampaio *et al.* (24) tiveram o diagnóstico de LM realizado por meio de história clínica e epidemiológica compatível, pesquisa direta do parasito, IDRM e IFI, assim como foi observado na maior parte dos pacientes do presente estudo.

Foi observado resultado positivo para IDRM em 19 do total de 21 pacientes desta pesquisa (90%). Este achado é compatível com os dados descritos na literatura: a IDRM geralmente é positiva tanto nos pacientes com LM como naqueles com LC (103). Sampaio *et al.* obteve IDRM positiva em 100% dos 11 pacientes com LM avaliados no HUB em 1999 (143), e Sessa *et al.* (147) em 92,2% da sua amostra.

A ausência de resultado positivo para esfregaço e cultura desta pesquisa é compatível com a dificuldade de realizar o diagnóstico parasitológico a partir do encontro de *Leishmania* na cultura, relatada por Valli *et al.* em 1999 (146). Além disso, Rabelink *et al.* (148) obsevou a dificuldade de encontrar parasitos nos casos crônicos de LM, o que coincide com os integrantes desta pesquisa, uma vez que a maioria referia sintomatologia há muitos anos. Por sua vez, Lawn *et al.* aponta a cultura como método pouco sensível para *Leishmania* (149).

Em relação à histopatologia, somente 1 paciente apresentou resultado positivo para LM, o que confere com o relato de Cobo *et al.* (150) sobre os exames histopatológicos raramente conterem parasitos.

Marsden relatava que testes sorológicos como a IDRM e a IFI eram factíveis para o diagnóstico da LM (120). Entretanto, na atualidade outros métodos diagnósticos de melhor sensibilidade e especificidade estão disponíveis, a exemplo de técnicas de PCR, que têm sido úteis para confirmar o diagnóstico de LM (151, 152). Outra vantagem do PCR é que permite armazenamento e transporte fácil do material coletado de pacientes para áreas distantes (153). A realização desta técnica em centros especializados pode ser possível, mesmo à distância, quando o PCR não estiver disponível em regiões com poucos recursos laboratoriais ou hospitalares, como é comumente observado nas áreas endêmicas no interior dos estados brasileiros.

Infelizmente a identificação da espécie infectante de *Leishmania* foi obtida somente em 3 pacientes desta pesquisa (3/21 – 14%). Da mesma forma, Soto *et al.* obteve a identificação da espécie de *Leishmania* somente em 7 pacientes do total de 97 indivíduos avaliados (7,2%) em 2007 (35). Zajtchuk *et al.* (145) registrou a dificuldade do diagnóstico clínico e laboratorial da identificação de *L. braziliensis* em pacientes com LM em área endêmica na Bahia, já em 1989.

L. braziliensis é a espécie responsável por 90% dos casos de LC e LM no Brasil (154). A predominância desta espécie foi verificada entre as amostras identificadas nesta pesquisa, uma vez que 66% (2/3) corresponderam a *L. braziliensis*. Da mesma forma, Bacha *et al.* (153) observou esta espécie em 57% de pacientes com LM no seu estudo. Possivelmente outras amostras também poderiam ser equivalentes a *L. braziliensis* – se tivesse sido obtida em todos os pacientes desta pesquisa – uma vez que estudo sobre a identificação das espécies de *Leishmania* dos pacientes atendidos no HUB revelou *L. braziliensis* em 71% das culturas avaliadas (155).

O diagnóstico da leishmaniose tegumentar também é um desafio em países não endêmicos (156). Blum *et al.* (99, 157) e Ahluwalia *et al.* (152) relatam que o diagnóstico geralmente é feito tardiamente em viajantes europeus que visitam áreas endêmicas nas Américas: tanto pelos médicos locais não estarem acostumados com a apresentação clínica das doenças tropicais – a LTA apresenta

frequência relevante entre elas – como pela dificuldade de obter resultados positivos nos exames diagnósticos, devido a escassez de patógenos nas lesões de LM. Para contornar o problema, Cobo *et al.* sugere que o caso suspeito seja diagnosticado em países desenvolvidos por meio da demonstração da forma amastigota de *Leishmania* no aspirado ou na cultura a partir de amostras de sangue ou tecidos dos pacientes, bem como por PCR (150).

6.5 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Não era objetivo deste estudo utilizar os escores adotados previamente por outros autores – como Bittencourt & Barral (158), Llanos Cuentas *et al.* (17) e Soto *et al.* (35) – para avaliar a gravidade do acometimento mucoso, decorrente da infecção por *Leishmania*. Ao invés disso, esta pesquisa procurou avaliar os achados objetivos do exame físico e as queixas referidas pelos pacientes dos dois grupos no momento da consulta inicial, antes do tratamento para a LM.

A destruição septal, que foi observada em 5 pacientes, e a prevalência de perfuração septal – em 16 do total de 21 integrantes desta pesquisa – é compatível com os dados descritos na literatura, uma vez que a LM geralmente apresenta destruição tecidual progressiva da mucosa nasal, como resposta à intensa resposta inflamatória envolvida na gênese da doença (139).

Além disso, a cavidade nasal foi o sítio afetado com maior frequência nos pacientes com LM desta pesquisa, semelhante aos achados de Garcia de Marcos *et al.* (159) e de Soto *et al.* 2009 (37), que observaram doença restrita à mucosa nasal na maioria dos pacientes. Marsden também referiu que na LM do Novo Mundo 2/3 dos pacientes apresentam lesões restritas ao nariz (120), que geralmente iniciam como granuloma no septo nasal. Este achado é compatível com a alta prevalência de úlceras nasais entre os pacientes desta pesquisa (81%). No Novo Mundo, 90% dos casos de LM são causados pela *L. braziliensis* com acometimento do nariz, oposto ao que ocorre no Mediterrâneo, onde apenas 16% dos pacientes costumam apresentar envolvimento da cavidade nasal (159).

Berman (11) descreveu que o acometimento do palato, faringe, laringe e cordas vocais é raro, e em geral está presente em apenas 5% dos pacientes com LM. Na presente pesquisa, somente dois pacientes apresentaram lesão na cavidade oral, sendo um do grupo glucamina e o outro do grupo miltefosine, não tendo sido observado o envolvimento das outras estruturas citadas por Berman. Na pesquisa objeto desta dissertação, apenas um paciente apresentou acometimento do palato, semelhante aos achados do estudo de Soto *et al.* de 2009 (37).

Somente um paciente apresentou concomitância de lesão mucosa e cutânea. Apesar de ser mais comum a evolução do acometimento mucoso um a cinco anos após o surgimento da lesão cutânea, este achado também pode ocorrer simultaneamente (112, 113). Da mesma forma, a lesão mucosa pode surgir em pacientes que não tiveram lesão cutânea prévia (112), entretanto, 14 do total dos 21 (66%) pacientes avaliados neste estudo apresentavam cicatriz cutânea pré-existente. No estudo de Soto *et al.* 2007 (35) 100% dos pacientes tinham cicatriz cutânea prévia, pois este era um dos critérios de inclusão do estudo.

6.6 TRATAMENTO

A variável dose não pode ser comparada entre os dois grupos, uma vez que se refere a medicações distintas, com posologia e dosagem específicas.

Os pacientes integrantes desta pesquisa tratados com miltefosine utilizaram dose média (1,71 mg/kg de peso) relativamente menor que a utilizada por Soto *et al.* nos dois estudos de LM realizados no Novo Mundo (35, 37): 2,5 mg/kg de peso.

Diferente do que ocorreu no estudo de Romero *et al.* (91), no qual todos os pacientes completaram o tratamento, dois pacientes do presente estudo não completaram o tratamento, devido a abandono e à necessidade de interrupção do tratamento por cardiotoxicidade à glucamina.

Marsden apontava como limitações ao uso dos SbV a via de administração parenteral, a toxicidade relativamente alta, além da dificuldade do seu emprego em trabalhos de campo (120). Costa também aponta como obstáculo à sua utilização a

necessidade de treinamento das equipes de saúde (160). A utilização dos SbV sem profissionais de saúde devidamente preparados, principalmente nas áreas endêmicas do interior do Brasil, que costumam localizar-se longe dos centros de referência e, geralmente, tem menor infraestrutura e profissionais menos capacitados, pode dificultar a cobertura do tratamento da LTA nessas áreas, além de ser arriscado. Costa descreveu um caso de LC que foi a óbito em 2003 (160) devido ao uso de estibogluconato de sódio, que referia efeitos adversos já na terceira dose, e não teve a medicação suspensa, mesmo comparecendo diariamente ao centro de saúde.

Ao contrário, o miltefosine é uma droga que pode ser administrada por via oral em nível ambulatorial e é, portanto, adequada para uso em centros primários de atenção à saúde (46) localizados Brasil afora. A facilidade da sua administração oral não requer a presença de profissionais de saúde e facilita a adesão do paciente ao tratamento, uma vez que demanda um menor número de visitas ao médico. Indiretamente, permite também diminuição dos custos envolvidos no tratamento (33), pois possibilita menos gastos com internação hospitalar, menor utilização de material de consumo, realização de menos exames laboratoriais, além de diminuir a mobilização de recursos humanos, tão escassos na realidade do Sistema Único de Saúde brasileiro.

6.7 SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO

Todos os estudos sobre a terapêutica da LM já realizados na América do Sul (Tabela 1) tiveram tempo de seguimento pós-tratamento superior ao desta pesquisa (seis meses). O tempo de seguimento dos pacientes maior pode representar uma dificuldade para a realização de um ensaio clínico, e aumentar a probabilidade de perdas e não aderência aos protocolos, mas por outro lado, seria mais adequado, principalmente diante da história evolutiva da LM, caracterizada por recidivas e intercorrências frequentes (107). Idealmente, o seguimento pós-

tratamento de pacientes com LM deve ser o mais longo possível, preferencialmente com pelo menos 12 meses de acompanhamento.

Os dois estudos de Soto *et al.* (35, 37) que se referem especificamente ao tratamento da LM com o miltefosine, também tiveram tempo de seguimento maior ao desta pesquisa: 12 meses. Entretanto as avaliações de retorno dos estudos de Soto *et al.* (35, 37) foram mais espaçadas – aos 2, 6, 9 e 12 meses – com a primeira avaliação ocorrendo somente 2 meses após o término do tratamento. Apesar do acompanhamento dos casos da presente pesquisa ter sido feito por tempo inferior, os pacientes foram reavaliados com maior periodicidade (aos 30, 60, 90 e 180 dias após a conclusão do tratamento), com a primeira avaliação ocorrendo já no primeiro mês.

Em relação à comparação dos exames laboratoriais pré e pós-intervenção entre os dois grupos estudados, baseada nos modelos ANCOVA, a diferença estatística significativa nos valores de hemoglobina ($p = 0,0010$) e plaquetas ($p = 0,0010$) não tem relevância clínica, uma vez que não caracterizam alterações patológicas de anemia ou anormalidade plaquetária. Os valores absolutos destes dois exames mantiveram-se dentro dos parâmetros normais de referência (APENDICE D).

No estudo de Soto *et al.* 2007 (35) não ocorreram alterações nos valores médios das provas de função hepática e renal – um pequeno número de pacientes apresentou valores isolados discretamente acima dos valores de normalidade adotados, que voltaram ao normal logo após a conclusão do tratamento, e não acarretaram em repercussão clínica nesses indivíduos. Já no estudo de Soto *et al.* 2009 (37) nenhum paciente apresentou alteração nos exames de função renal ou hepática, com todos os resultados permanecendo abaixo dos valores de referência durante todo o tratamento.

6.8 DESFECHOS

6.8.1 Desfechos Primários

A inexistência de diferenças estatisticamente significantes entre os desfechos avaliados nesta pesquisa (cura, falha terapêutica, abandono e toxicidade) mostra que não existe associação entre o tipo de desfecho e o grupo de tratamento, conforme mostra o resultado do p-valor = 0,5865.

No estudo de Soto *et al.* 2007 (35) a taxa de cura do miltefosine pela análise por protocolo foi de 71% – 51 curas no total de 72 indivíduos elegíveis avaliados. Apesar da análise por protocolo elencar os resultados absolutos de uma pesquisa, González *et al.* (161) sugere que a correta apresentação dos resultados dos estudos de leishmaniose tegumentar deve ser feita pela análise por intenção de tratar, a fim de evitar vieses. Por esta razão, os resultados da presente pesquisa foram apresentados por intenção de tratar. Nesta, as 6 perdas que ocorreram no estudo de Soto *et al.* 2007 (35) seriam consideradas perdas, de forma que o total de pacientes incluídos na análise passaria a ser 78, e não 72. Desta forma, a taxa de cura do miltefosine neste estudo de Soto *et al.* seria 65% (51 curas no total de 78 indivíduos), o que é inferior a taxa de cura da presente pesquisa (90,91%).

Por outro lado, no estudo de Soto *et al.* 2007 (35) desfechos adicionais foram considerados, diferentes dos avaliados nesta pesquisa: cura – 51/72 (71%), melhora dos sintomas – 13/72 (18%), ausência de melhora clínica – 6/72 (8%) e piora – 2/72 (3%). Se fossem considerados para a avaliação da taxa de cura todos os pacientes que também apresentaram melhora dos sintomas, esta passaria a ser 82% (51 pacientes com cura somados aos 13, com melhoras dos sintomas).

Na pesquisa objeto desta dissertação foi observada falha terapêutica em apenas um paciente do grupo glucamina (10%), achado semelhante ao do estudo de Soto *et al.* 2007 (35), que foi de 11%. Sampaio & De Paula (143) em 1999 também observaram falha terapêutica em somente 2 pacientes – na avaliação de 9 indivíduos com LM tratados com glucamina no HUB. Almeida & Santos descrevem que a ocorrência de falhas terapêuticas ou recidivas são relativamente frequentes na LM, ocorrendo em aproximadamente 2% dos casos tratados e 10% dos casos não tratados (107).

Além disso, possivelmente os mesmos fatores associados ao insucesso da terapêutica da LC com a glucamina (162) podem estar associados à predisposição à falha terapêutica na LM. Dentre eles encontram-se a dose de SbV inferior a

10mg/kg/dia – risco relativo (RR) = 1,8; tratamento prévio para leishmaniose (RR = 1,7); presença de três ou mais lesões (RR = 1,9); tratamento irregular (RR = 1,9) e peso maior que 68 quilos (162). Porém, estudos adicionais são necessários para avaliar esta hipótese.

Em relação à análise do tempo de cicatrização da lesão mucosa, o único estudo que também relata a obtenção da cura clínica mais rápida com a medicação intervenção, do que com os SbV, é o de Machado *et al.* 2007 (83): a associação da pentoxifilina à glucamina para o tratamento de pacientes com LM proporcionou a cura em menos tempo que a administração do SbV isolado nos 23 pacientes avaliados (83 ± 36 dias versus 145 ± 99 dias, p-valor = 0.047).

6.8.2 Desfechos Secundários

Em relação aos efeitos adversos, o objetivo do presente estudo era verificar a sua ocorrência ou não entre os indivíduos com LM tratados com miltefosine ou glucamina. Uma limitação observada foi não ter sido prevista a classificação da severidade dos efeitos adversos no delineamento inicial da pesquisa, de acordo com os critérios de toxicidade do *Centers of Disease Control* (CDC) (163), conforme outros trabalhos já adotaram (35, 39, 40).

A maior proporção de indivíduos com náuseas no grupo miltefosine (72,73% versus 10% no grupo glucamina), e com mialgia no grupo glucamina (80% versus 18,18% no grupo miltefosine) é compatível com os dados descritos na literatura. Soto *et al.* 2007 (35) é o único estudo que descreve a ocorrência de efeitos colaterais em pacientes com LM tratados com miltefosine, no qual 8 a 17 pacientes apresentaram náuseas, vômito e diarreia, do total de 97 pacientes avaliados. Sampaio *et al.* observou que 67% dos pacientes com LTA que foram submetidos a três regimes distintos de glucamina no HUB em 1989 referiram efeitos colaterais no decurso do tratamento, notoriamente artralgia e mialgia (15).

Por outro lado, Machado *et al.* 2007 (83) relata como efeitos adversos decorrentes do uso da glucamina – isolada ou associada a pentoxifilina – náuseas (27%), artralgia (9%), tontura (9%), dor abdominal (9%) e diarreia (9%).

Anormalidades eletrocardiográficas foram observadas em 3 integrantes da presente pesquisa, e foram semelhantes às alterações observadas em 22% dos

pacientes avaliados por Sampaio *et al.* (15) – que fizeram uso de glucamina em 1989 – entre as quais destacam-se: distúrbios de repolarização, bradicardia sinusal ou alteração da onda T. Alterações no ECG decorrentes do uso de SbV para tratar pacientes com LM também foram observadas por Antezana *et al.* (164) – alterações difusas de repolarização – que desapareceram no período de até 2 meses após a conclusão do tratamento.

Na pesquisa objeto desta dissertação, 4 indivíduos do grupo miltefosine e 3 do glucamina referiram cefaleia. Este sintoma foi observado em apenas um paciente no estudo de Sampaio *et al.* (24) sobre a terapêutica da LM com anfotericina lipossomal em pacientes que não haviam respondido à glucamina.

Efeitos adversos inéditos foram relatados na presente pesquisa, como a diminuição da libido e aumento da diurese. Estas queixas não tiveram nenhuma repercussão clínica, ou impacto relevante na qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Além disso, a ocorrência de efeitos adversos ainda não descritos é possível em novos estudos (165(165), ou quando uma droga é usada em maior escala (166).

6.9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LTA é uma endemia de grande complexidade, pois envolve várias apresentações clínicas, diferentes espécies de vetores, reservatórios e agentes etiológicos que, em conjunto com a ação do homem sobre o meio ambiente, dificultam as ações de controle. Por todas essas razões, a LTA é uma das enfermidades dermatológicas que merece mais atenção (29).

As ações recomendadas para o controle da doença são específicas para cada área, segundo a situação epidemiológica e estão centradas no diagnóstico precoce, no tratamento dos casos humanos e na redução do contato homem-vetor, por meio da adoção de medidas de proteção individuais e coletivas. Além disso, o diagnóstico precoce é importante para favorecer o sucesso no tratamento (146) e

limitar os danos na mucosa oronasal, e assim prevenir a instalação de sequelas (144).

Entretanto, a instituição do tratamento precoce de nada adianta se não for com um fármaco que, de fato, promova a cura e permita a perpetuação da melhora dos sintomas sem a ocorrência de recidivas, e que, ao mesmo tempo, seja pouco tóxico e facilite a adesão do paciente ao tratamento, a fim de viabilizar a sua conclusão com êxito.

Este foi o primeiro estudo realizado no Brasil que utilizou uma droga oral promissora no tratamento da LM, o miltefosine. Apesar dos resultados terem sido satisfatórios e apontarem um caminho para a solução na busca do tratamento ideal, como o número de pacientes avaliados foi reduzido, há a necessidade de estudos adicionais serem realizados, com delineamento adequado (161) – ensaios clínicos controlados, randomizados, com seguimento de pelo menos 12 meses após o tratamento – preferencialmente englobando outros sítios (estudos multicêntricos). Só assim teremos evidências sólidas para comprovar e justificar a mudança no tratamento de escolha e conduta frente aos casos de LM.

Protocolos de pesquisa e de condutas terapêuticas idealmente devem basear-se na melhor evidência disponível na literatura e são um componente essencial para o avanço do conhecimento (167), na medida em que as lacunas existentes entre o passado e o futuro, bem como entre a pesquisa experimental e a prática clínica, são preenchidas.

7 CONCLUSÕES

1. O miltefosine apresentou eficácia semelhante ao do N-metilglucamina no tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa no Distrito Federal;
2. O miltefosine mostrou-se uma droga efetiva para o tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa;
3. Os efeitos adversos ao tratamento com miltefosine e N-metilglucamina foram semelhantes nos pacientes com leishmaniose mucosa;
4. O tempo de evolução para a cicatrização das lesões mucosas nos pacientes tratados com miltefosine foi menor que com N-metilglucamina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis--a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):109-24.
2. Sampaio RN, de Paula CD, Sampaio JH, Furtado ReS, Leal PP, Rosa TT, et al. [The evaluation of the tolerance and nephrotoxicity of pentavalent antimony administered in a dose of 40 mg Sb V/kg/day, 12/12 hr, for 30 days in the mucocutaneous form of leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(6):457-63.
3. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD004834.
4. Arana BA, Navin TR, Arana FE, Berman JD, Rosenkaimer F. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):381-4.
5. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):581-96.
6. Romero GA, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in latin america-a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(1):e584.
7. Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2007;82(2):111-24.
8. Medeiros ACR, Roselino AMF. Leishmaniose tegumentar americana: do histórico aos dias de hoje. *Anais Bras Dermatol*. 1999;74(4):329-36.

9. MS, SVS. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2 ed. atual. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007.
10. Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969;63(6):708-37.
11. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):684-703.
12. Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis . Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop.* 2008;105(1):1-9.
13. Tuon FF, Amato VS. Mucosal leishmaniasis and miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1525-6; author reply 6-7.
14. Marsden PD. Pentavalent Antimonials: Old Drug for New Diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 1985;18(3):187-98.
15. Sampaio RNR, Marsden PD, Furtado T, Sampaio JHD. Evaluation of the treatment with antimonials in American mucocutaneous Leishmaniasis. *An Bras Dermatol.* 1989;64(3):189-92.
16. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(1):77-82.
17. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):677-84.
18. Pelissari DM, Cechinel MP, Sousa-Gomes ML, Lima-Júnior FEF. Treatment of Visceral Leishmaniasis and American Cutaneous Leishmaniasis in Brazil. *Epidemiol Serv Saúde, Brasília.* 2011;20(1):107-10.
19. Padovese V, Terranova M, Toma L, Barnabas GA, Morrone A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Tigray, northern Ethiopia: clinical aspects and therapeutic concerns. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(7):707-11.

20. Singh S, Sivakumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother*. 2004;10(6):307-15.
21. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):111-26.
22. Sampaio RNR, Veiga JPR, Limeira OM, Vexenat A, Marsden PD. Insuficiência renal aguda em leishmaniose tegumentar americana tratada com a associação glucantime e alopurinol. *An bras dermatol*. 1991;66(3):133-4.
23. Roberts CW, McLeod R, Rice DW, Ginger M, Chance ML, Goad LJ. Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexan and trypanosomatid parasitic protozoa. *Mol Biochem Parasitol*. 2003;126(2):129-42.
24. Sampaio RN, Marsden PD. [Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime, with liposomal amphotericin B]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1997;30(2):125-8.
25. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
26. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010.: WHO; 2010.
27. Guerra JAO, Paes MG, Souza FHC, Lopes NP, Talhari JM, Garrido M, et al. Tratamento de 97 casos de Leishmaniose Tegumentar com Pentamidina. XV Cong Bras Parasitologia, Salvador (BA)1997. p. 167-.
28. Paes MG, Talhari S, Guerra JAO, Lopes NP, Souza FHC, Orsi AT, et al. Experiência com Pentamidina em Leishmaniose Tegumentar no IMT-AM - Fatores predisponentes ao adoecimento e complicações na doença mucosa. XXXIII Cong Soc Bras Med Trop, Belo Horizonte (MG)1997. p. 180-1.

29. Fundação Nacional de Saúde. Manual de controle da leishmaniose tegumentar americana. Brasília: Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde 2000.
30. Guerra JAO, Onety AC, Santos FGC, Santos LS, Talhari S, Paes MG. Situação da Leishmaniose em Manaus na última década. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(Supl. 1):224.
31. de Paula CD, Sampaio JH, Cardoso DR, Sampaio RN. [A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(3):365-71.
32. Amato VS. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30(6):529-30.
33. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):E57-61.
34. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1266-72.
35. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis.* 2007;44(3):350-6.
36. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):210-1.
37. Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, et al. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(3):387-9.
38. Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(2):351-6.

39. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(12):e912.
40. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of Miltefosine in the treatment of cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(2):255-60.
41. More B, Bhatt H, Kukreja V, Ainapure SS. Miltefosine: great expectations against visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med*. 2003;49(1):101-3.
42. Sindermann H, Croft SL, Engel KR, Bommer W, Eibl HJ, Unger C, et al. Miltefosine (Impavido): the first oral treatment against leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193(4):173-80.
43. Dorlo TP, Eggelte TA, Beijnen JH, de Vries PJ. [Miltefosine: a new remedy for leishmaniasis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(49):2697-701.
44. Bommer W, Eibl HJ, Engel KR, Kuhlencord A, Sindermann H, Sundar S, et al. [Leishmaniasis--oral treatment with hexadecylphosphocholine]. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116 Suppl 4:24-9.
45. Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*. 1999;341(24):1795-800.
46. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2002;347(22):1739-46.
47. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Bhattacharya SK, Rai M. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100 Suppl 1:S26-33.

48. Agrawal VK. Miltefosine: First Oral Drug for Treatment of Visceral Leishmaniasis. *MJAFI*. 2006;62(1):66-7.
49. Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia MK, Goyal AK, Mandal AK, Voss A, et al. Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet*. 1998;352(9143):1821-3.
50. Sundar S, Gupta LB, Makharia MK, Singh MK, Voss A, Rosenkaimer F, et al. Oral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999;93(6):589-97.
51. Sundar S, Makharia A, More DK, Agrawal G, Voss A, Fischer C, et al. Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):1110-3.
52. Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, Thakur CP, Jha TK, Pandey K, et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;196(4):591-8.
53. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis*. 2004;38(2):217-21.
54. Fischer C, Voss A, Engel J. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol*. 2001;190(1-2):85-7.
55. Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011.
56. Ramanathan R, Talaat KR, Fedorko DP, Mahanty S, Nash TE. A species-specific approach to the use of non-antimony treatments for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(1):109-17.
57. Poepl W, Walochnik J, Pustelnik T, Auer H, Mooseder G. Cutaneous leishmaniasis after travel to Cyprus and successful treatment with miltefosine. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(4):562-5.

58. van Thiel PP, Zeegelaar JE, van Gool T, Faber WR, Kager PA. Cutaneous leishmaniasis in three Dutch military cohorts following jungle training in Belize. *Travel Med Infect Dis.* 2011;9(3):153-60.
59. van Thiel PP, Leenstra T, Kager PA, de Vries HJ, van Vugt M, van der Meide WF, et al. Miltefosine treatment of *Leishmania major* infection: an observational study involving Dutch military personnel returning from northern Afghanistan. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):80-3.
60. van Thiel PP, Leenstra T, de Vries HJ, van der Sluis A, van Gool T, Krull AC, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(6):1295-300.
61. Soto J, Soto P. [Oral miltefosine to treat leishmaniasis]. *Biomedica.* 2006;26 Suppl 1:207-17.
62. Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(1):7.
63. Gutteridge WE. TDR collaboration with the pharmaceutical industry. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100 Suppl 1:S21-5.
64. Sundar S, Olliaro PL. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):733-40.
65. Croft SL, Neal RA, Pendergast W, Chan JH. The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*. *Biochem Pharmacol.* 1987;36(16):2633-6.
66. Croft SL, Snowdon D, Yardley V. The activities of four anticancer alkyllysophospholipids against *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma brucei*. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38(6):1041-7.

67. Kuhlencord A, Maniera T, Eibl H, Unger C. Hexadecylphosphocholine: oral treatment of visceral leishmaniasis in mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36(8):1630-4.
68. Miltefosine. [26 jul 2011]; Available from: <http://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/63280/a/z>.
69. Escobar P, Yardley V, Croft SL. Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), AmBisome, and sodium stibogluconate (Pentostam) against *Leishmania donovani* in immunodeficient scid mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(6):1872-5.
70. Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100 Suppl 1:S17-20.
71. Ménez C, Buyse M, Dugave C, Farinotti R, Barratt G. Intestinal absorption of miltefosine: contribution of passive paracellular transport. *Pharm Res.* 2007;24(3):546-54.
72. Marschner N, Kötting J, Eibl H, Unger C. Distribution of hexadecylphosphocholine and octadecyl-methyl-glycero-3-phosphocholine in rat tissues during steady-state treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;31(1):18-22.
73. Kötting J, Marschner NW, Neumüller W, Unger C, Eibl H. Hexadecylphosphocholine and octadecyl-methyl-glycero-3-phosphocholine: a comparison of hemolytic activity, serum binding and tissue distribution. *Prog Exp Tumor Res.* 1992;34:131-42.
74. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valette-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(3):614-6.
75. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet.* 1999;354(9185):1191-9.

76. Pérez-Victoria FJ, Sánchez-Cañete MP, Seifert K, Croft SL, Sundar S, Castanys S, et al. Mechanisms of experimental resistance of *Leishmania* to miltefosine: Implications for clinical use. *Drug Resist Updat*. 2006;9(1-2):26-39.
77. Edwards L. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 2):S12-7.
78. Calvopina M, Guevara AG, Armijos RX, Hashiguchi Y, Davidson RN, Cooper PJ. Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):659-63.
79. Silva-Vergara ML, Silva LeA, Maneira FR, da Silva AG, Prata A. Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004;46(3):175-7.
80. Ameen M. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: emerging therapies and progress in disease management. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(4):557-69.
81. Romero GA, Lessa HA, Orge MG, Macêdo VO, Marsden PD. [Treatment of mucosal leishmaniasis with aminosidine sulfate: results of two year follow-up]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1998;31(6):511-6.
82. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Seas C, Chang E, Cruz M, Alvarez E, et al. Parenteral aminosidine is not effective for Peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(6):1128-31.
83. Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007;44(6):788-93.
84. Choudhary S, Nouri K, Elsaie ML. Photodynamic therapy in dermatology: a review. *Lasers Med Sci*. 2009;24(6):971-80.
85. Llanos-Cuentas A, Calderón W, Cruz M, Ashman JA, Alves FP, Coler RN, et al. A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-

SE vaccine when used in combination with sodium stibogluconate for the treatment of mucosal leishmaniasis. *Vaccine*. 2010;28(46):7427-35.

86. Kedzierski L. Leishmaniasis Vaccine: Where are We Today? *J Glob Infect Dis*. 2010;2(2):177-85.

87. de Oliveira CI, Nascimento IP, Barral A, Soto M, Barral-Netto M. Challenges and perspectives in vaccination against leishmaniasis. *Parasitol Int*. 2009;58(4):319-24.

88. Badaro R, Lobo I, Munos A, Netto EM, Modabber F, Campos-Neto A, et al. Immunotherapy for drug-refractory mucosal leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2006;194(8):1151-9.

89. Mayrink W, Botelho AC, Magalhães PA, Batista SM, Lima AeO, Genaro O, et al. Immunotherapy, immunochemotherapy and chemotherapy for American cutaneous leishmaniasis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(1):14-21.

90. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Gonçalves-Costa SC, Souza CF, et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42(6):321-5.

91. Romero GA, Lessa HA, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, et al. [Open therapeutic study with aminosidine sulfate in mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29(6):557-65.

92. Amato VS, Padilha AR, Nicodemo AC, Duarte MI, Valentini M, Uip DE, et al. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Infect Dis*. 2000;4(3):153-7.

93. Buehler AM, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Carballo MT, Berwanger O. Como avaliar criticamente um ensaio clínico de alocação aleatória em terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):219-25.

94. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. *Epidemiologia Clínica* 3ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
95. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(5):688.
96. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27(2):93-101.
97. Toro GR. Leishmaniasis. *Biomédica*. 1983;31(3):77-98.
98. Pessoa SB, Barreto MP. Leishmaniose Tegumentar Americana. Monografia. Serviço de documentação do Ministério da Educação e Saúde 1944.
99. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(2):158-66.
100. Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Clinical, epidemiological and therapeutic study of 402 patients with American cutaneous leishmaniasis seen at University Hospital of Brasilia, DF. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005;80(3):249-54.
101. WHO. Cutaneous leishmanioses: why are you neglecting me? Informal Consultative Meeting for the Control of Cutaneous Leishmaniasis in the Middle East and Maghreb. Geneva 2007.
102. Iwu MM, Jackson JE, Schuster BG. Medicinal plants in the fight against leishmaniasis. *Parasitol Today*. 1994;10(2):65-8.
103. Nogueira MF, Goto H, Sotto MN, Cucé LC. Cytokine profile in Montenegro skin test of patients with localized cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(6):333-7.
104. Barral A, Jesus AR, Almeida RP, Carvalho EM, Barral-Netto M, Costa JM, et al. Evaluation of T-cell subsets in the lesion infiltrates of human cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol*. 1987;9(4):487-97.

105. Bittencourt AL, Andrade ZA. [Immunopathological aspects of mucocutaneous leishmaniasis]. *Hospital (Rio J)*. 1967;71(4):975-84.
106. Marzochi MCA, Schubach AO, Marzochi KBF. Leishmaniose tegumentar americana. In: Cimerman B, Cimerman S, editors. *Parasitologia humana e seus fundamentos gerais*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 39-64.
107. Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):497-506.
108. Distrito Federal. Governo do Distrito Federal. Subsecretaria de Vigilância à Saúde. *Caderno Informativo. Tema: Leishmaniose Tegumentar Americana / Secretaria de Estado de Saúde, Subsecretaria de Vigilância à Saúde, Diretoria de Vigilância Epidemiológica*. Brasília2011.
109. Altamirano-Enciso AJ, Marzochi MC, Moreira JS, Schubach AO, Marzochi KB. [On the origin and spread of cutaneous and mucosal leishmaniasis, based on pre- and post- colombian historical source]. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2003;10(3):852-82.
110. Altamirano-Enciso AJ. *Comprometiendo la estructura osteo-facial de las poblaciones humanas del Antiguo Perú por la Leishmaniasis Tegumentaria de forma mucosa*. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
111. Gurgel C. *Doenças e curas: o Brasil nos primeiros séculos*. São Paulo: Contexto; 2010. 192 p.
112. Costa JW, Milner DA, Maguire JH. Mucocutaneous leishmaniasis in a US citizen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;96(5):573-7.
113. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005;366(9496):1561-77.
114. Mira ACM. *Fatores envolvidos na cronicidade das lesões cutâneas e na progressão da forma cutânea para a forma mucosa tardia da leishmaniose tegumentar americana*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2011.

115. Scott P. Leishmania--a parasitized parasite. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1773-4.
116. Tuon FF, Gomes-Silva A, Da-Cruz AM, Duarte MI, Neto VA, Amato VS. Local immunological factors associated with recurrence of mucosal leishmaniasis. *Clin Immunol*. 2008;128(3):442-6.
117. Ribeiro-de-Jesus A, Almeida RP, Lessa H, Bacellar O, Carvalho EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(1):143-8.
118. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1390-5.
119. Bacellar O, Lessa H, Schriefer A, Machado P, Ribeiro de Jesus A, Dutra WO, et al. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infect Immun*. 2002;70(12):6734-40.
120. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(6):859-76.
121. Rocha RA, Sampaio RN, Guerra M, Magalhães A, Cuba CC, Barreto AC, et al. Apparent Glucantime failure in five patients with mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg*. 1980;83(4):131-9.
122. Zancanaro PCQ, Castro P, Motta JOC, Paula CDR, Porto C, Sampaio RNR. Primeiro relato brasileiro de tratamento, com miltefosine oral, da forma mucosa de leishmaniose tegumentar americana refratária, por 25 anos, ao arsenal terapêutico específico. *XXIII Reunião de Pesquisa Aplicada em Doenças de Chagas e Leishmanioses 2007*. p. 48-9.
123. Sampaio RNR, Marsden PD, Freitas LCF, Sampaio JHD, Faria EA, Martins-Neto E. Morte súbita causada por Glucantime. *An Bras Dermatol*. 1988;63:35-7.

124. Oliveira MC, Amorim RFB, Freitas RA, Costa ALLC. Óbito em caso de leishmaniose cutâneomucosa após o uso de antimônio pentavalente. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(3):258-60.
125. Silveira FT, Müller SR, Souza AAA, Lainson R, Gomes CMC. Revisão sobre a patogenia da leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. *Rev para med.* 2008;22(1):90-20.
126. Tuon FF, Amat VS. Systematic review of New World cutaneous leishmaniasis: few points to be applied to Old World leishmaniasis *Int J Dermatol.* 2009;48(2):201-2.
127. Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(3):150-8.
128. Carvalho EM, Johnson WD, Barreto E, Marsden PD, Costa JL, Reed S, et al. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *J Immunol.* 1985;135(6):4144-8.
129. Vieira S. Como escrever uma tese. 6ª ed: Atlas; 2008.
130. Vieira S, Hossne WS. Metodologia científica para a área da saúde São Paulo: Editora Campus; 2001.
131. Escosteguy CC. Metodologia de ensaios clínicos randomizados. Rio de Janeiro: Arq Bras Cardiol; 1999.
132. Gell PG, Coombs RR, editors. *Clinical Aspects of Immunology.* 1st ed. Oxford: Blackwell; 1963.
133. WHO. Control of the leishmaniases. Geneva: WHO; 1990.
134. Camargo ME. Introdução às técnicas de Imunofluorescência: Instituto de medicina tropical de São Paulo; 1968.

135. Volpini AC, Passos VM, Oliveira GC, Romanha AJ. PCR-RFLP to identify *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (Leishmania) amazonensis* causing American cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop.* 2004;90(1):31-7.
136. Bonate PL. Analysis of Covariance. Analysis of pretest-posttest designs: Chapman & Hall; 2000.
137. Collet D. Some non-parametric procedures. Modelling Survival Data in Medical Research. 2nd ed: Chapman & Hall; 2003.
138. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196, de 10 de outubro 1996 – Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília 1996.
139. Amato VS, de Andrade HF, Duarte MI. Mucosal leishmaniasis: in situ characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Trop.* 2003;85(1):39-49.
140. Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica. Elementos Essenciais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
141. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan [base de dados]. Leishmaniose tegumentar.
142. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet.* 2002;359(9306):614-8.
143. Sampaio RN, de Paula CD. [American cutaneous leishmaniasis in the Federal District]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(5):523-8.
144. Camuset G, Remy V, Hansmann Y, Christmann D, Gomes de Albuquerque C, Sena Casseb GA. [Mucocutaneous leishmaniasis in Brazilian Amazonia]. *Med Mal Infect.* 2007;37(6):343-6.
145. Zajtchuk JT, Casler JD, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel CR, et al. Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope.* 1989;99(9):925-39.

146. Valli LC, Passos VM, Dietze R, Callahan HL, Berman JD, Grogil M. Humoral immune responses among mucosal and cutaneous leishmaniasis patients caused by *Leishmania braziliensis*. *J Parasitol*. 1999;85(6):1076-83.
147. Sessa PA, Falqueto A, Barros GC, Varejão JB. [Results of Montenegro's reaction in patients with mucocutaneous leishmaniasis, from Espírito Santo state]. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1991;37(3):115-8.
148. Rabelink NM, de Steenwinkel JE, van Biezen P, van Daele PL, Gyssens IC. [A patient with long-term, unrecognized leishmaniasis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150(49):2715-9.
149. Lawn SD, Whetham J, Chiodini PL, Kanagalingam J, Watson J, Behrens RH, et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. *QJM*. 2004;97(12):781-8.
150. Cobo F, Aliaga L, Talavera P, Concha A. The histological spectrum of non-granulomatous localized mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Ann Trop Med Parasitol*. 2007;101(8):689-94.
151. Bormann G, William T, Schulz A, Marsch W, Gaber G. [American cutaneous leishmaniasis: special features in diagnosis and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2003;128(40):2065-8.
152. Ahluwalia S, Lawn SD, Kanagalingam J, Grant H, Lockwood DN. Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travellers to central and South America. *BMJ*. 2004;329(7470):842-4.
153. Bacha HA, Tuon FF, Zampieri RA, Floeter-Winter LM, Oliveira J, Nicodemo AC, et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* identification by PCR in the state of Para, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(3):173-8.
154. Salay G, Dorta ML, Santos NM, Mortara RA, Brodskyn C, Oliveira CI, et al. Testing of four *Leishmania* vaccine candidates in a mouse model of infection with *Leishmania (Viannia) braziliensis*, the main causative agent of cutaneous leishmaniasis in the New World. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(9):1173-81.

155. Sampaio RN, Gonçalves MeC, Leite VA, França BV, Santos G, Carvalho MoS, et al. [Study on the transmission of American cutaneous leishmaniasis in the Federal District]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(6):686-90.
156. Pérez-Ayala A, Norman F, Pérez-Molina JA, Herrero JM, Monge B, López-Vélez R. Imported leishmaniasis: a heterogeneous group of diseases. *J Travel Med*. 2009;16(6):395-401.
157. Blum JA, Hatz CF. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers 2009. *J Travel Med*. 2009;16(2):123-31.
158. Bittencourt AL, Barral A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86(1):51-6.
159. García de Marcos JA, Dean Ferrer A, Alamillos Granados F, Ruiz Masera JJ, Cortés Rodríguez B, Vidal Jiménez A, et al. Localized Leishmaniasis of the oral mucosa. A report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(4):E281-6.
160. Costa JM, Garcia AM, Rêbelo JM, Guimarães KM, Guimarães RM, Nunes PM. [Fatal case during treatment of american tegumentary leishmaniasis with sodium stibogluconate bp 88 (shandong xinhua)]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):295-8.
161. González U, Pinart M, Reveiz L, Rengifo-Pardo M, Tweed J, Macaya A, et al. Designing and reporting clinical trials on treatments for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(4):409-19.
162. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fonte CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006;39(2):139-45.
163. CDC. Leishmania. [cited 2011 Jun 10]; Available from: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/PDF_Files/MedLetter/Leishmania.pdf.
164. Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyevre P, Valda L, Cardenas F, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis

with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86(1):31-3.

165. Kshirsagar N, Ferner R, Figueroa BA, Ghalib H, Lazdin J. Pharmacovigilance methods in public health programmes: the example of miltefosine and visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105(2):61-7.

166. National Vector Borne Disease Control Programme, Government of India. Guidelines on use of miltefosine. Delhi: National Vector Borne Disease Control Programme, Government of India; [cited 2011 Jul 14]; Available from: <http://nvbdcp.gov.in/Doc/Guidelines%20on%20miltefosine.pdf>.

167. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P. *Epidemiologia clínica: como realizar pesquisa clínica na prática* 3ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

Hospital Universitário de Brasília – HUB
Ambulatório de Dermatologia

Data: ____/____/____

Uso do Miltefosine na Leishmaniose Mucosa

1. Identificação:

Nome: _____
 Registro: _____ Cor: _____ Sexo: _____ DN: _____ Idade: _____
 End: _____
 Telefone: _____ Naturalidade: _____ Ocupação: _____
 Procedência: _____ Referência pessoal: _____

2. HMA: Local infecção: _____ Tempo evolução dos sintomas: _____ Epidemiologia: + () / - ()

3. Antecedentes: Comorbidades: Sim () / Não () Alergias: Sim () / Não () _____
 - Medicações em uso: _____

4. Queixas: - Obstrução Nasal: Sim () Não () - Sangramento: Sim () Não () - Dor: Sim () Não ()
 - Coriza: Sim () Não () - Dificuldade para deglutir: Sim () Não () - Secreção: Sim () Não ()
 - Dificuldade para respirar: Sim () Não () - Crosta: Sim () Não () - Prurido: Sim () Não ()

5. Exame Físico: - Cicatriz ou lesão cutânea prévia: Sim () Não () - Úlcera nasal: Sim () Não ()
 - Infiltração: mucosa nasal: Sim () Não () - Deformidade externa nasal: Sim () Não ()
 - Perfuração septo nasal: Sim () Não () - Destrução septal total: Sim () Não ()
 - Fístula orofaríngea: Sim () Não () - Utilização de prótese: Sim () Não ()
 - Lesão cavidade oral: Sim () Não () Tipo: infiltração () / úlcera () Local: _____
 - Presença de lesão cutânea concomitante: Sim () Não () Local: _____
 - Rinoscopia: _____

6. Diagnóstico: - Identificação espécie *Leish spp*: _____ - PCR: Cult () / Papel Filtro ()
 IDRM (/ /) Esfregaço (/ /) Cultura (/ /)
 IFA pré tto (/ /) IFA pós tto 1 (/ /) IFA pós tto 2 (/ /)
 - Histopatológico: (____/____/____) _____

7. Tratamento: - Tratamento prévio? Sim () Não () Quantos/Quais? _____
 - Grupo: 1 () / 2 () Peso: _____ Dose: _____ Início: ____/____/____ Fim: ____/____/____ Interrupção? _____
 - Usou outra medicação? Sim () Não () - Efeitos adversos: Sim () Não () - Sintomáticos? S () / N () - Quais efeitos colaterais? _____

8. Exames Laboratoriais

DATA	Pré-tto	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	D30pós	D60pós	D90pós	D180pós
ECG									
Qtc									
Hem									
Hemglb									
Hemat									
Leuc									
Plaq									
VHS									
Glicose									
Uréia									
Creat									
TGO									
TGP									
BT									
BD									
Falc									
Amilase									
Na									
K									
Cl									
CPK									
Ptn tot									
Alb									

9. Aspecto da lesão após tratamento:

Aspecto lesão	Fim tratamento	D30	D90	D180
Ativa				
Em cicatrização				
Cicatrizada				

10. Tempo estimado: - Cura Aparente: _____ - Cura Definitiva: _____

11. Desfecho: Cura () Falha () Abandono () Toxicidade/Retirado do estudo ()

12. Paciente refere melhora dos sintomas? Sim () Não ()

Obs: _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento (pós-informação)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre um novo medicamento para tratar leishmaniose. A leishmaniose mucosa é uma doença que causa lesões dentro do nariz e da boca, podendo atingir até a garganta. Também pode causar complicações como deformidades na face, infecções graves, dificuldade de se alimentar e respirar.

O tratamento de escolha atual é o N-metil-glucamina (Glucantime®), que é aplicado na veia durante 30 dias e pode causar efeitos colaterais no coração, rins e fígado, além de dores nos músculos, nas articulações e febre.

Uma nova medicação para o tratamento dessa doença, o miltefosine (Impávido®), será usada neste estudo e tem a vantagem de ser administrada em comprimidos por via oral durante 30 dias. Esta medicação está sendo usada em outros países com sucesso e tem menor risco de causar efeitos colaterais. Pode causar enjoos, vômitos, diarreia, dor de cabeça e raramente alterações no fígado. Há risco de ocorrer malformações no bebê, por isso as mulheres grávidas não podem tomá-la.

Antes, durante e no fim do tratamento serão realizados exames de sangue e eletrocardiograma nos pacientes que concordarem em participar do estudo. Também será retirado um pequeno pedaço da Ferid, sob anestesia local, com a finalidade de confirmar a doença. Se não ocorrer a cicatrização das feridas 90 dias após o tratamento, os pacientes serão tratados com a medicação de primeira escolha, sem nenhum prejuízo no tratamento da sua doença.

Todos os dados colhidos na pesquisa serão mantidos em segredo pelos pesquisadores, que estão à disposição a qualquer momento para esclarecer dúvidas e cuidar de possíveis complicações, se for necessário.

O paciente não terá nenhum custo com a pesquisa e pode desistir no momento que desejar, sendo sua decisão respeitada. Precisa apenas informar sua vontade ao pesquisador responsável.

Os pacientes que não seguirem as recomendações médicas, que não comparecerem nas consultas ou que fizerem uso de remédios não prescritos pelo médico, serão retirados do estudo. Também serão excluídos aqueles pacientes que apresentarem alguma reação que contra indique o uso do medicamento.

O tratamento e os exames só poderão ser realizados se o paciente concordar em assinar este termo de consentimento, que será fornecido em duas vias, para uma ficar com o paciente e outra com o médico.

Ao assinar este termo estou ciente da possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais com o tratamento e entendo que terei que comparecer regularmente ao Hospital Universitário de Brasília nas datas marcadas, comprometendo-me a realizar os exames pedidos.

Assinatura do paciente ou responsável (no caso de pacientes menores de 18 anos)

Local _____ Data: ___/___/___

Telefones para contato: Ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (61) 3448-5427; Dr^a Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio cel: (61)9977-6166 e Dr^a Juliana Saboia cel: (61) 8133-8370

APÊNDICE C – NATURALIDADE, PROCEDÊNCIA, LOCAL DE INFECÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E OCUPAÇÃO DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Tabela 12 - Naturalidade, procedência, local de infecção, epidemiologia e ocupação dos 21 participantes da pesquisa

N	NATURALIDADE	PROCEDÊNCIA	LOCAL DE INFECÇÃO	EPIDEMIOLOGIA	OCUPAÇÃO
1	MG	DF	DF	-	AUX ADMINIST
2	PA	GO	PA	+	TÉC ENFERMAGEM
3	PB	DF	PB	ND	APOSENTADO
4	MG	DF	DF	-	APOSENTADO
5	GO	DF	GO	-	DONA DE CASA
6	GO	DF	GO	+	DONA DE CASA
7	ES	GO	ES	+	DONA DE CASA
8	GO	GO	GO	+	LAVRADOR
9	TO	GO	GO	ND	LAVRADOR
10	GO	GO	GO	+	VIGILANTE
11	GO	GO	GO	+	LAVRADOR
12	GO	GO	GO	+	DONA DE CASA
13	MG	MT	MG	+	DONA DE CASA
14	MG	MT	GO	+	APOSENTADO
15	MG	DF	MG	+	DONA DE CASA
16	GO	GO	GO	+	DIARISTA
17	BA	GO	BA	+	APOSENTADO
18	TO	TO	TO	+	COSTUREIRA
19	MG	DF	DF	+	DONA DE CASA
20	GO	GO	GO	-	DEPENDENTE/ DEFICIENTE
21	GO	GO	GO	+	APOSENTADO

N = número do paciente no estudo; MG = Minas Gerais; PA = Pará; PB = Paraíba; GO = Goiás; ES = Espírito Santo; TO = Tocantins; DF = Distrito Federal; MT = Mato Grosso; ND = não definido; + = positivo; - = negativo; AUX ADMINIST = auxiliar administrativo; TÉC = técnico.

APÊNDICE D – VALORES MÉDIOS DOS EXAMES LABORATORIAIS DOS PARTICIPANTES DO GRUPO MILTEFOSINE E GLUCAMINA, REALIZADOS NO INÍCIO E NO FINAL DO TRATAMENTO

Tabela 13 - Valores médios dos exames laboratoriais realizados no início e no final do tratamento

Exames laboratoriais	Início do tratamento			Término do tratamento		
	Média	±DP	Intervalo	Média	±DP	Intervalo
MILTEFOSINE (N = 11)						
Hemácias	4,77	±0,28	(4,43-5,24)	4,95	±0,61	(4,4-6,33)
Hemoglobina	14,05	±1,02	(11,9-15,8)	14,11	±0,96	(13-15,7)
Hematócrito	42,5	±3,22	(37,1-47,5)	42,27	±3,21	(38,1-47,1)
Leucócitos	6197,27	±2447,35	(3400-12100)	6494	±1703,26	(3700-9200)
Plaquetas	233	±49,38	(162-330)	234,2	±38,42	(184-286)
Glicemia	90,6	±11,4	(71-105)	86,1	±14,26	(71-119)
Ureia	32,45	±12,57	(18-52)	31,62	±12,94	(16-54)
Creatinina	0,9	±0,31	(0,5-1,5)	0,92	±0,2	(0,6-1,2)
AST	24,55	±7,09	(14-40)	20,9	±6,61	(8-30)
ALT	18,36	±7,42	(6-33)	19,83	±8,97	(10-32)
Bilirrubina Total	0,74	±0,47	(0,3-1,8)	0,7	±0,51	(0,2-1,6)
Bilirrubina Direta	0,2	±0,11	(0,1-0,4)	0,24	±0,12	(0,1-0,4)
Fosfatase Alcalina	68,71	±14,8	(49-92)	71,33	±18,81	(47-94)
Amilase	115,55	±65,97	(42-241)	115,29	±57,84	(60-200)
GLUCAMINA (N = 10)						
Hemácias	4,41	±0,51	(3,83-5,22)	4,41	±0,48	(3,82-5,2)
Hemoglobina	13,06	±1,89	(10,0-16,2)	12,31	±1,42	(9,52-13,9)
Hematócrito	39,29	±5,53	(30,3-48,0)	37,93	±4,81	(28,4-43,0)
Leucócitos	6276	±1861,92	(3100-10600)	6568,89	±1599,89	(4800-9130)
Plaquetas	245,2	±62,45	(179-387)	304,56	±101,22	(169-522)
Glicemia	107,1	±35,64	(74-170)	98,44	±33,65	(74-184)
Ureia	30,4	±6,98	(22-44)	29,67	±5,52	(23-41)
Creatinina	0,91	±0,1	(0,8-1,1)	0,88	±0,18	(0,7-1,1)
AST	27	±11,92	(15-52)	31,67	±14,32	(15-54)
ALT	20,4	±6,69	(12-34)	26,33	±16,12	(13-57)
Bilirrubina Total	0,54	±0,16	(0,4-0,72)	0,35	±0,1	(0,2-0,4)
Bilirrubina Direta	0,27	±0,08	(0,2-0,36)	0,15	±0,06	(0,1-0,2)
Fosfatase Alcalina	98		(98-98)	81,5	±12,02	(73-90)
Amilase	116,2	±70,17	(66-240)	117	±16,09	(104-135)

DP = desvio padrão; AST = aspartato transaminase; ALT = alanina trasaminase

APÊNDICE E – ANÁLISE POR PROTOCOLO DA TAXA DE CURA E FALHA TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA TRATADOS COM MILTEFOSINE OU GLUCAMINA, 180 DIAS APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO

Tabela 14 - Análise por protocolo da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento

Droga	Nº de participantes	Cura	Falha	p-valor
Miltefosine (%)	10 (100)	10 (100)	0	0,4737
Glucamina (%)	9 (100)	8 (88,89)	1 (11,11)	

APÊNDICE F – ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR DA TAXA DE CURA E FALHA TERAPÊUTICA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE MUCOSA TRATADOS COM MILTEFOSINE OU GLUCAMINA, 180 DIAS APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO

Tabela 15 - Análise por intenção de tratar da taxa de cura e falha terapêutica dos pacientes com leishmaniose mucosa tratados com miltefosine ou glucamina, 180 dias após o término do tratamento

Droga	Nº de participantes	Cura	Falha	p-valor
Miltefosine (%)	11 (100)	10 (90,91)	1 (9,09)	0,5865
Glucamina (%)	10 (100)	8 (80)	2 (20)	

ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA



Universidade de Brasília
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina

Brasília-DF, 01 de Julho de 2009

Prezado (a) Sr. (a) Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio,

Comunicamos que o projeto nº 076/2008, Título “Uso do miltefosine na Leishmaniose mucosa.” encontra-se com parecer de **aprovação** neste Comitê.

Ressaltamos ainda que este pode ser retirado pelo pesquisador responsável ou por meio de procuração emitida pelo mesmo para os demais pesquisadores.

Solicitamos que venha retirá-lo e caso já o tenha retirado desconsiderar este comunicado.

Ficamos no aguardo e à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,

Kílvia Amaral Melo
Secretária do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina - FM

Horário de atendimento:

Segunda, Terça e Quinta-feira: 14h às 16h50min.

Quarta e Sexta-feira: 8h30min às 11h30min.

**ANEXO B – INVOICE DE DOAÇÃO DA MEDICAÇÃO MILTEFOSINE
(IMPAVIDO®)**

INVOICE

Frankfurt, 23.03.2009

From:
Æterna Zentaris GmbH
Weismüllerstrasse 50
60314 Frankfurt am Main

Ship to:
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Laboratorio de Dermatocologia
Area de Clinica Medica
Faculdade de Medicina
BRASÍLIA-DF - BRAZIL

INVOICE N° 1-90-01-09-003

ITEM	QUANTITY	DESCRIPTION	UNIT PRICE (US\$)	AMOUNT (US\$)
1	25 boxes = Total amount 1400 capsules	Impavido/Miltefosine 50 mg	2,00	50,00

TOTAL VALUE US\$: 50,00 US\$

Net weight per box: 60 g
Net weight 56 caps.: 14 g

Yours faithfully,
Æterna Zentaris GmbH


Christian Schumann
Head of Supply Chain Management

Æterna Zentaris

Æterna Zentaris GmbH · Weismüllerstraße 50
D-60314 Frankfurt am Main · Germany
Ph. +49(0)69 42602-0 · fax +49(0)69 42602-3444


Juliane Mane
Supply Chain Management

ANEXO C - TAXONOMIA DAS DIFERENTES ESPÉCIES DE *LEISHMANIA*

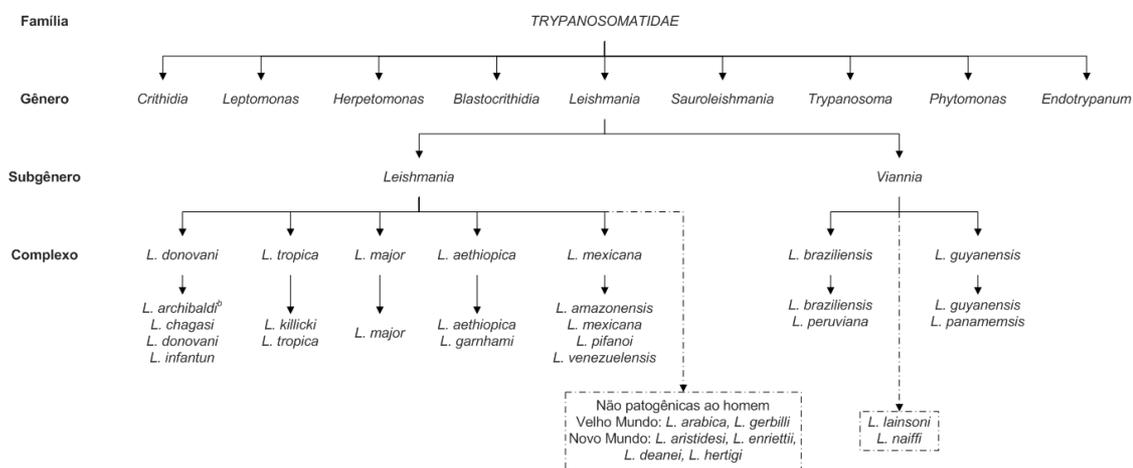


Figura 10 - Taxonomia das diferentes espécies de *Leishmania* (26)

ANEXO D - ESPÉCIES DE *LEISHMANIA*, ACOMETIMENTO CLÍNICO NO HOMEM E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA NO CONTINENTE AMERICANO

Quadro 1 - Principais espécies dermatópicas de *Leishmania* do continente americano causadoras de comprometimento humano

Subgênero <i>Viannia</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Acometimento clínico no homem	Distribuição geográfica
<i>Leishmania (V.) braziliensis</i> (Vianna, 1911)	Lesões cutâneas e mucosas	Da América Central ao norte da Argentina
<i>Leishmania (V.) peruviana</i> (Velez, 1913)	Predominantemente lesões cutâneas	Vales elevados interandinos e encosta oeste dos Andes
<i>Leishmania (V.) guyanensis</i> (Floch, 1954)	Predominantemente lesões cutâneas	Calha norte da Bacia Amazônica, Guianas e países do noroeste sul-americano
<i>Leishmania (V.) panamensis</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Predominantemente lesões cutâneas	América Central e costa pacífica da América do Sul
<i>Leishmania (V.) lainsoni</i> (Silveira <i>et al.</i> , 1987)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Norte do Estado do Pará
<i>Leishmania (V.) naiffi</i> (Lainson <i>et al.</i> , 1990)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Região Amazônica
<i>Leishmania (V.) shawi</i> (Shaw <i>et al.</i> , 1991)	Rara ocorrência, provocando lesões cutâneas	Região Amazônica
Subgênero <i>Leishmania</i> (Saf'lanova, 1982)	Acometimento clínico no homem	Distribuição geográfica
<i>Leishmania (L.) mexicana</i> (Biagi, 1953)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	México e América Central
<i>Leishmania (L.) amazonensis</i> (Lainson & Shaw, 1972)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	América Central e regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil
<i>Leishmania (L.) venezuelensis</i> (Bonfante-Garrido, 1980)	Lesões cutâneas	Venezuela
<i>Leishmania (L.) pifanoi</i> (Medina & Romero, 1959)	Lesões cutâneas e, eventualmente, cutâneo-difusas	Venezuela

Fonte: Marzochi, Schubach & Marzochi (106)

ANEXO E – VALORES DE REFERÊNCIA DOS EXAMES LABORATORIAIS

Tabela 16 - Valores de referência adotados pelo laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília, conforme kits específicos

Parâmetro	Valor Mínimo	Valor Máximo
Hemácas (milhões/mm ³)	3,8	5,2
Hemoglobina (g/dL)	12	16
Hematócrito (%)	35	47
Leucócitos (/mm ³)	4.000	11.000
Plaquetas(mil/mm ³)	140	450
Glicose (mg/dL)	70	100
Ureia (mg/dL)	15	55
Creatinina (mg/dL)	0,6	1,3
Aspartato aminotransferase (U/L)	5	34
Alanina aminotransferase (U/L)	0	55
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2	1,2
Bilirrubina direta (mg/dL)	0	0,5
Fosfatase alcalina (U/L)	40	150
Amilase (U/L)	25	125