

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

SOFIA SALES MARTINS

ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO E CONTROLADO, USANDO A ASSOCIAÇÃO DE MILTEFOSINA E PENTOXIFILINA PARA AVALIAR A CURA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM ÁREA ENDÊMICA DE *L. (V) BRAZILIENSIS*

Tese apresentada como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. RAIMUNDA NONATA RIBEIRO SAMPAIO

BRASILIA, 2021

SOFIA SALES MARTINS

ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO E CONTROLADO, USANDO A ASSOCIAÇÃO DE MILTEFOSINA E PENTOXIFILINA PARA AVALIAR A CURA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM ÁREA ENDÊMICA DE *L. (V) BRAZILIENSIS*

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 16 de abril de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio (Presidente)

Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luna Azulay Abulafia

Universidade Estadual do Rio de Janeiro e

Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Hueb

Universidade Federal de Mato Grosso

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rafaella Albuquerque e Silva

Ministério da Saúde e

Centro Universitário de Brasília

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Shu Kurizky (Suplente)

Universidade de Brasília

## Ficha catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Se Sales Martins , Sofia  
ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO E CONTROLADO, USANDO A ASSOCIAÇÃO DE MILTEFOSINA E PENTOXIFILINA PARA AVALIAR A CURA CLÍNICA E EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM ÁREA ENDÊMICA DE L. (V) BRAZILIENSIS / Sofia Sales Martins ; orientador Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio . -- Brasília, 2021.  
125 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências da Saúde) -- Universidade de Brasília, 2021.

1. Leishmaniose cutânea. 2. Leishmaniose mucosa. 3. Miltefosina . 4. Antimonial pentavalente . 5. Pentoxifilina . I. Ribeiro Sampaio , Raimunda Nonata, orient. II. Título.

*Aos meus pacientes que generosamente tanto me ensinaram.*

## AGRADECIMENTOS

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, minha orientadora, que tanto me incentivou nessa trajetória desde a residência médica, sempre demonstrando empenho em pesquisa e me agraciou com tanta generosidade, sabedoria e conhecimento. Obrigada pela paciência e pela persistência em acreditar neste projeto.

Ao Prof. Dr. Ciro Martins Gomes por me incentivar nos momentos de adversidade e sempre buscar uma perspectiva positiva. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos e apoio.

Aos colegas de pós-graduação Daniel Holanda Barroso e Bruna Côrtes Rodrigues pela participação no projeto e grande auxílio em momentos de anseio.

Ao Dr. Gustavo Subtil e toda equipe da otorrinolaringologia por serem sempre tão solícitos e parceiros avaliando todos os pacientes do projeto.

Ao Dr. Gustavo Takano e toda equipe da patologia clínica por contribuírem com a sua expertise e avaliarem todos os pacientes do projeto.

À Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ledice Inácia de Araújo Pereira e a Dra. Camila Freire de Araújo e a equipe do Hospital de Doenças Tropicais dr. Anuar Auad (HDT) de Goiânia pela parceria neste projeto e por possibilitarem expansão do projeto para outro estado.

A Dr.<sup>a</sup> Cláudia Porto, Dr.<sup>a</sup> Carmen Déa Ribeiro de Paula e Dr.<sup>a</sup> Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta por compartilharem de forma tão bondosa o conhecimento na dermatologia, em especial, na leishmaniose. Por considerarem a complexidade do paciente e buscarem o melhor tratamento possível.

Agradeço aos pacientes que participaram, por confiarem e acreditaram no projeto e sempre estarem dispostos a contribuir com a ciência.

Agradeço ao entusiasmo e dedicação de toda a equipe com os pacientes e com o ambulatório de leishmaniose. Sem isso, esse e muitos outros projetos não seriam possíveis.

À equipe do laboratório de Dermatocologia da Universidade de Brasília pelo apoio para exames complementares de suma importância para o diagnóstico da doença.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e ao Hospital Universitário de Brasília pelo incentivo à pesquisa.

Aos meus pais, Kátia e Fausto, pelo amor, apoio e incentivo fundamentais em minha vida. Obrigada por sempre me ensinarem o valor do conhecimento.

Ao meu irmão, Nestor, pelo companheirismo e por ser sempre incentivador. Obrigada por estar sempre presente.

Ao meu marido, Leonardo, por estar ao meu lado, me apoiar e colaborar com os desafios do caminho e sempre acreditar no meu sucesso. Obrigada por ser companheiro na minha jornada acadêmica e de vida.

## RESUMO

**Introdução:** A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é endêmica no Brasil com grande impacto na saúde pública do país. Os tratamentos atualmente preconizados apresentam elevada frequência de efeitos adversos (EA) e crescentes taxas de falha terapêutica com resistência parasitária. **Objetivo:** Avaliar a cura clínica e EA do tratamento oral com a associação da miltefosina e pentoxifilina (M+P) em comparação à associação do antimonial pentavalente injetável e pentoxifilina oral (A+P) na LTA. **Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado (ECR) aberto piloto com pacientes diagnosticados com LTA em dois centros de referência na Região Centro-Oeste do Brasil. Os pacientes randomizados para o grupo experimental M+P receberam 50mg de miltefosina duas vezes ao dia associado a pentoxifilina 400mg três vezes. Os pacientes do grupo A+P receberam 20mgSbV/kg/dia, até o máximo de 1215mg/dia, por via intravenosa e pentoxifilina 400mg três vezes ao dia. O tempo de tratamento foi de 28 dias para leishmaniose mucosa (LM) e por 20 dias para leishmaniose cutânea (LC). Os pacientes foram avaliados para cura após 90 e 180 dias após o início do tratamento e monitorados semanalmente durante o tratamento para a ocorrência de EA. **Resultados:** Foram incluídos 43 pacientes, sendo 25 com LM e 18 com LC. Identificou-se a *L. (V.) braziliensis* em todos os pacientes com PCR positiva (40,9% no grupo M+P e 57,14% no grupo A+P). A ocorrência de EA foi maior no grupo A+P, tanto na análise univariada ( $p=0.003$ ) quanto na multivariada ( $p = 0,0322$ ). A necessidade de interrupção de tratamento por EA grave também foi maior no grupo A+P ( $p=0,027$ ). Pacientes com LC apresentam risco de cura 7,73 vezes maior do que aqueles com LM ( $p = 0,0425$ ) e também risco de EA 10,32 vezes maior ( $p = 0,0330$ ). Não houve diferença entre o risco de cura dos dois grupos de tratamento ( $p = 0,0589$ ). **Conclusão:** Neste ECR piloto o esquema terapêutico M+P apresentou risco de cura semelhante ao A+P com menor risco de EA. Ensaios clínicos com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento são recomendados.

**Palavras-chave:** Leishmaniose tegumentar americana; leishmaniose mucosa; leishmaniose cutânea; miltefosina; pentoxifilina; antimonial pentavalente; ensaio clínico randomizado; terapêutica.

## ABSTRACT

**Introduction:** American tegumentary leishmaniasis (ATL) is endemic in Brazil and has a high impact in the country's public health. Currently, the preconized treatments have elevated frequency of adverse effects (AE) and growing rates of therapeutic failure due to parasitological resistance. **Objective:** Evaluate the clinical cure and AE of the association of miltefosine and pentoxifylline (M+P) in comparison with the association of intravenous pentavalente antimonial and oral pentoxifylline in the treatment of ATL. **Methods:** A pilot open-label randomized clinical trial was conducted with ATL patients in two reference treatment centers in the central-west region of Brazil. Patients randomized to the experimental group received 50mg of miltefosine twice a day and 400mg of pentoxifylline three times a day. Patients in the A+P group received 20mgSbV/kg/day up to 1215mg/day intravenously and 400mg of pentoxifylline three times a day. Patients with mucosal leishmaniasis (ML) received treatment for 28 days and patients with cutaneous leishmaniasis (CL) for 20 days. Cure was assessed 90 and 180 days after the beginning of the treatment and patients were monitored for AE weekly while receiving treatment. **Results:** Forty-three patients were included, 25 with ML and 18 with CL. *L. (V.) braziliensis* was identified in all patients with positive PCR (40.9% in the M+P group and 57.14% in the A+P group). The frequency of AE was higher in the A+P group both in the univariate ( $p=0.003$ ) and the multivariate analysis ( $p=0.0322$ ). The frequency of treatment interruption due to severe AE was also higher in the A+P group ( $p=0.027$ ). Patients with CL had a 7.73 times higher risk of cure than patients with ML ( $p=0.0425$ ) and also a 10.32 times higher risk of AE ( $p=0.0330$ ). There was no difference between the risk of cure in both treatment groups ( $p=0.0589$ ). **Conclusion:** In this pilot randomized clinical trial the M+P treatment had similar cure risk compared to the A+P treatment with lower risk of AE. More studies with higher number of patients and longer follow-up are recommended.

**Keywords:** American tegumentary leishmaniasis; mucosal leishmaniasis; cutaneous leishmaniasis; miltefosine; pentoxifylline; pentavalent antimoniate; randomized clinical trial; therapeutics.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Úlcera de bordas eritematosas elevadas e emolduradas e centro com granulações e fibrina em membro inferior direito (paciente 32) .....	20
<b>Figura 2.</b> Foto de inspeção clínica revelando eritema e infiltração em introito nasal com visualização clínica de hiperemia e infiltração de aspecto granulomatoso em septo nasal anterior e crostas amareladas aderidas (paciente 6) .....	21
<b>Figura 3.</b> Fluxograma para diagnóstico de LC recomendado pelo Ministério da Saúde (copiado do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar 1ª edição – 2017 – versão eletrônica) .....	25
<b>Figura 4.</b> Fluxograma para diagnóstico de LM recomendado pelo Ministério da Saúde (copiado do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar 1ª edição – 2017 – versão eletrônica) .....	26
<b>Figura 5.</b> Estrutura química da molécula de miltefosina. Disponível em National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Miltefosine, CID=3599, <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miltefosine">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miltefosine</a> (acessada em 31 de janeiro de 2021) .....	31
<b>Figura 6.</b> Estrutura química da molécula de pentoxifilina Disponível em National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline</a> (acessado em 31 de janeiro de 2021) .....	34
<b>Figura 7.</b> Imagens superiores: Perfuração septal ampla com bordas infiltradas e aspecto ulcerado granulomatoso e friável (pré-tratamento). Imagens inferiores: Perfuração septal com bordas lisas e sem ulcerações com aspecto cicatricial (90 dias pós tratamento). Imagens obtidas por exames de nasofibrosopia e cedidas pelo Dr. Gustavo Subtil .....	43
<b>Figura 8.</b> Fluxograma dos pacientes com LTA.....	48
<b>Figura 9.</b> Fluxograma do subgrupo de pacientes com LM .....	50
<b>Figura 10.</b> Fluxograma do subgrupo de pacientes com LC.....	51
<b>Figura 11.</b> Úlcera em membro inferior esquerdo parcialmente cicatrizada 30 dias após início do tratamento com M+P (paciente 41) .....	70
<b>Figura 12.</b> Úlcera em membro inferior esquerdo completamente cicatrizada após 180 dias do início do tratamento com M+P (paciente 41) .....	70

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Comparação entre os 2 grupos de pacientes M+P e A+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.....	52
<b>Tabela 2</b> - Comparação entre os 2 grupos de pacientes com LM considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.....	54
<b>Tabela 3</b> - Comparação entre os 2 grupos de pacientes com LC considerando características clínicas e epidemiológicas no pré-tratamento.....	56
<b>Tabela 4</b> - Comparação entre os pacientes LC e LM que foram tratados com M+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.....	57
<b>Tabela 5</b> - Comparação entre os pacientes LC e LM que foram tratados com A+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.....	58
<b>Tabela 6</b> – Comparação dos resultados de exames diagnósticos entre os pacientes dos grupos M+P e A+P.....	60
<b>Tabela 7</b> – Comparação dos resultados de exames diagnósticos entre os pacientes com LM e LC.....	61
<b>Tabela 8</b> - Dados relativos á dose e ao tempo de tratamento e aos desfechos dos grupos M+P e A+P.....	63
<b>Tabela 9</b> – Descrição dos efeitos adversos com número total e percentual de ocorrência dos grupos de tratamento M+P e A+P.....	64
<b>Tabela 10</b> - Comparação entre os 2 grupos (M+P e A+P) de LM considerando os dados relativos ao tempo e dose de tratamento, cura e efeitos adversos.....	66
<b>Tabela 11</b> - Comparação entre os 2 grupos de LC do estudo considerando os dados relativos ao tratamento e desfechos.....	68
<b>Tabela 12</b> - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos Mucosa M + P curado e não curado.....	72
<b>Tabela 13</b> - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos Cutânea M + P curado e não curado.....	74
<b>Tabela 14</b> – Análise multivariada mostrando a distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Cox e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança em relação ao desfecho de cura.....	75

**Tabela 15** – Análise multivariada mostrando a distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Cox e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança em relação aos efeitos adversos.....77

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABL	anfotericina B lipossomal
A+P	tratamento com antimonial pentavalente associado a pentoxifilina
beta-HCG	gonadotrofina coriônica humana beta
CPK	creatino fosfoquinase
DHL	desidrogenase láctica
DP	desvio padrão
EA	efeitos adversos
ECG	eletrocardiograma
ECR	ensaio clínico randomizado
ELISA	ensaio de imunoabsorção enzimática / <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FDA	<i>Foods and Drugs Administration</i>
GM-CSF	fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos/ <i>granulocyte and macrophage colony-stimulating factor</i>
HDT	Hospital Estadual de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad da Universidade Federal de Goiás
HIV	vírus da imunodeficiência humana / <i>human immunodeficiency vírus</i>
HR	razões de risco
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	intervalo de confiança
IDRM	intradermorreação de Montenegro
IFI	imunofluorescência indireta
IFN- $\gamma$	interferon gama
IL-12	interleucina 12
k-DNA	ácido desoxirribonucleico do cinetoplasto/ <i>kinetoplast deoxyribonucleic acid</i>
LC	leishmaniose cutânea
LCD	leishmaniose cutânea difusa
LD	leishmaniose disseminada
LM	leishmaniose mucosa
LRC	leishmaniose recidiva cútis

LSN	limite superior da normalidade
LTA	leishmaniose tegumentar americana
LV	leishmaniose visceral
MMII	membros inferiores
MMSS	membros superiores
MS	Ministério da Saúde
M+P	tratamento com miltefosina associado a pentoxifilina
n	número de pacientes
NNN	Neal, Novy e Nicolle
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase / <i>polymerase chain reaction</i>
QTc	intervalo QT corrigido
RR	risco relativo
RNA	ácido ribonucleico/ <i>ribonucleic acid</i>
SbV	antimoniais pentavalentes
SUS	sistema único de saúde
TGO	transaminase oxalacética
TGP	transaminase pirúvica
TNF- $\alpha$	fator de necrose tumoral alfa
VHS	velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	17
1.1	EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.2	LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.....	18
1.2.1	Leishmaniose Mucosa .....	20
1.3	DIAGNÓSTICO .....	23
1.4	TRATAMENTO .....	26
1.4.1	Antimonial.....	27
1.4.2	Anfotericina.....	28
1.4.3	Pentamidina.....	28
1.4.4	Efeitos adversos dos antimoniais .....	29
1.4.5	Efeitos adversos anfotericina e pentamidina.....	29
1.4.6	Falta de resposta e resistência às drogas.....	30
1.4.7	Miltefosina .....	30
1.4.8	Pentoxifilina .....	33
1.5	ASSOCIAÇÃO DE TRATAMENTOS .....	35
1.6	JUSTIFICATIVAS.....	36
2	OBJETIVOS .....	37
2.1	OBJETIVO GERAL: .....	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	37
3	MÉTODOS .....	38
3.1	POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO.....	38
3.1.1	Grupos.....	38
3.2	OBTENÇÃO DA MEDICAÇÃO .....	39
3.3	AMOSTRA .....	39
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	40

3.4.1	Critérios para o diagnóstico de LTA .....	40
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	41
3.6	CRITÉRIOS PARA INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO .....	41
3.7	RANDOMIZAÇÃO.....	42
3.8	AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES.....	42
3.9	CRITÉRIOS DE CURA, FALHA, RECIDIVA.....	44
3.9.1	Cura.....	44
3.9.2	Falha.....	44
3.9.3	Recidiva.....	44
3.10	CLASSIFICAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS .....	45
3.11	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA.....	45
3.12	PATROCÍNIOS RECEBIDOS: .....	46
3.13	GUIA DE REDAÇÃO.....	46
3.14	APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA .....	47
4	RESULTADOS .....	48
4.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS .....	51
4.1.1	Análises demográficas e clínicas por forma clínica de doença ....	53
4.1.2	Análises demográficas e clínicas por grupo de tratamento.....	57
4.2	EXAMES DIAGNÓSTICOS.....	58
4.3	DOSE, TEMPOS DE TRATAMENTO E DESFECHOS .....	62
4.4	EFEITOS ADVERSOS DOS GRUPOS DE TRATAMENTO M+P E	
A+P	64	
4.4.1	DESFECHOS NO SUBGRUPO LM .....	65
4.4.2	DESFECHOS NO SUBGRUPO LC.....	67
4.5	COMPARAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA NO	
	SUBGRUPO M+P COM LM .....	71
4.6	COMPARAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA	
	ENTRE OS SUBGRUPOS M+P COM LC .....	73

4.7	ANÁLISE MULTIVARIADA .....	74
5	DISCUSSÃO .....	79
5.1	EXAMES DIAGNÓSTICOS NA LTA .....	81
5.2	TEMPO DE TRATAMENTO NOS GRUPOS DE TRATAMENTO ...	82
5.3	DOSE DAS DROGAS USADAS PELOS GRUPOS DE TRATAMENTO	83
5.4	EFEITOS ADVERSOS NOS GRUPOS DE TRATAMENTO.....	84
5.4.1	Subgrupo LM .....	85
5.4.2	Subgrupo LC .....	86
5.5	VARIÁVEIS QUE INFLUENCIARAM A CURA NO GRUPO M+P ...	86
5.6	ANÁLISE MULTIVARIADA REALIZADA EM RELAÇÃO AOS 2 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS USADOS .....	87
5.7	SEGUIMENTO DE LONGO PRAZO.....	88
5.8	VIESES E LIMITAÇÕES .....	89
5.9	IMPRESSÕES FINAIS.....	90
6	CONCLUSÃO.....	91
7	REFERÊNCIAS.....	92
	APENDICE I .....	101
	APÊNDICE II .....	102
	APENDICE III .....	103
	APENDICE IV .....	105
	APÊNDICE V .....	107
	ANEXO I .....	111
	ANEXO II .....	112
	ANEXO III .....	113
	ANEXO IV.....	115
	ANEXO V.....	118

ANEXO VI.....	119
ANEXO VII.....	124

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

As leishmanioses são infecções crônicas, não contagiosas, causadas por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acometem órgãos internos (leishmaniose visceral (LV)), pele (leishmaniose cutânea (LC)) e mucosas (leishmaniose mucosa (LM)). São transmitidas de hospedeiros mamíferos para o homem pela picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Phlebotomus* infectadas nas leishmanioses do velho mundo e do gênero *Lutzomyia* nas leishmanioses do novo mundo. A apresentação clínica da doença depende da espécie e características do parasito, do vetor biológico e do hospedeiro, especialmente da sua resposta imunitária (1,2).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco de adquirir a doença e que haja registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano (3). Considerando apenas a forma mucocutânea, a OMS estima que ocorram cerca de 700 mil a 1 milhão de casos por ano, sendo cerca de 90% destes concentrados em regiões endêmicas da doença(1). A leishmaniose é considerada pela OMS como uma das seis doenças infecciosas mais importantes, devido ao elevado número de casos, à mortalidade da forma visceral e à alta capacidade de gerar deformidades pelas formas cutâneas e mucosas, porém está na lista de doenças tropicais negligenciadas(1,3). Dados de vigilância epidemiológica indicam um aumento global no número de casos de LC na década passada, como documentado no Afeganistão, Bolívia, Brasil, Colômbia, Peru e Síria. Esse aumento pode ser explicado em parte ao aperfeiçoamento do diagnóstico e notificação de casos, mas também como resultado de um controle inadequado dos vetores e dos reservatórios, aumento na detecção da LC associada ao uso de drogas imunossupressoras e resistência às drogas antileishmânia (3,4).

## 1.2 LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Leishmaniose tegumentar americana (LTA) é o termo utilizado para designar a leishmaniose tegumentar que ocorre no continente americano, do sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e do Uruguai. A LTA é mais comum em pacientes do sexo masculino, com idade entre 19 e 39 anos, porém tem se observado um número crescente de pacientes com idade superior a 65 anos especialmente na LM(5). Alguns pacientes podem apresentar acometimento de mucosas por contiguidade de lesão cutânea adjacente, quando a inoculação do parasito ocorre nessas regiões. A gravidade da doença está relacionada ao tempo de doença e à idade do paciente(5).

### 1.1.1 Leishmaniose Cutânea

A LC pode ser dividida em dois tipos de acordo com os parasitos predominantes e as regiões geográficas: a LC do velho mundo e a LC do novo mundo (1). A LC do novo mundo é a que ocorre nas Américas do Sul e Central e é causada por espécies de leishmania do subgênero *Viannia* e *Leishmania*, sendo as principais espécies no Brasil *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*. No continente Americano há registro de casos da doença desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Uruguai e do Chile (3,6,7). No Brasil, essa doença encontra-se amplamente difundida, ocorrendo em todos os estados. A região Centro-Oeste figura como a terceira em incidência e a primeira em crescimento da doença (8).

Geralmente, o primeiro sinal da infecção cutânea é tipicamente o surgimento de um pequeno eritema, após um período variável, no local onde o parasito foi inoculado. O eritema evolui para um pápula, posteriormente para um nódulo que progressivamente ulcera após um período de duas semanas a seis meses, originando a lesão característica de leishmaniose cutânea geralmente indolor (1,3). A úlcera típica possui formato arredondado ou ovalado com base eritematosa infiltrada e consistência firme, com bordas elevadas e bem delimitadas e fundo avermelhado e

com granulações grosseiras (Figura 1). As lesões geralmente se manifestam em locais de pele exposta, correspondendo ao local da picada do flebotomíneo. Linfadenomegalia reacional pode ocorrer em alguns pacientes durante ou após o surgimento da lesão(3). Em alguns casos a lesão ulcerada inicial pode cicatrizar sem tratamento. São consideradas lesões de LC de maior risco ou complexidade as lesões causadas por espécie do subgênero *Viannia*, pelo maior risco de acometimento mucoso, as associadas a nódulos subcutâneos, as associadas à adenopatia regional significativa, os paciente com mais que 4 lesões cutâneas > 1cm, as lesões únicas de grande tamanho >5cm, as lesões que não permitam tratamento intralesional pela localização ou tamanho, as lesões de face, dedos, sobre articulações ou em genitais, os pacientes imunocomprometidos, os que apresentaram falha terapêutica prévia de terapia local, e as formas especiais de leishmaniose como leishmaniose cutânea difusa (LCD), leishmaniose disseminada (LD) ou leishmaniose recidiva cútis (LRC) (9).



Figura 1. Úlcera de bordas eritematosas elevadas e emolduradas e centro com granulações e fibrina em membro inferior direito (paciente 32).

### 1.2.1 Leishmaniose Mucosa

Na maioria das áreas endêmicas das Américas, um a dez por cento dos casos de LC infectados por leishmanias do subgênero *Viannia* pode evoluir para LM, um a cinco anos após a cura da forma cutânea, podendo aparecer também décadas após a infecção primária (1,3,9). Em alguns pacientes a LM pode surgir como manifestação primária de LTA ou em concomitância com a lesão cutânea. Em algumas áreas

endêmicas do Brasil a prevalência da LM chega a 25%, entretanto no geral a LM representa de 3 a 6% de todos os casos de LTA notificados no país(3). A LM é relativamente incomum, entretanto, a sua elevada morbidade, inclusive com risco de óbito, maior dificuldade em obter a cura e a distribuição ampla de casos no continente americano fazem dela um problema de saúde pública na América Latina (1,10).

A LM resulta da habilidade de alguns parasitos, como a *L.(V.) braziliensis*, migrarem para o tecido mucoso por disseminação linfática ou hematogênica e a forte reação imunopatológica do hospedeiro (1). A doença inicia-se tipicamente com inflamação da mucosa nasal seguida de ulceração e perfuração do septo nasal. Geralmente acomete mais o septo anterior na proximidade do introito nasal, facilitando a visualização da lesão (3)(Figura 2). Em alguns casos, o palato mole, a faringe, a laringe, os lábios, a língua e a mucosa jugal são também envolvidos(3). É comum que nesses pacientes os testes cutâneos para LTA como a intradermorreação de Montenegro (IDRM) sejam positivos (1). Também é frequente encontrar cicatrizes de lesões de LC prévias em cerca de 90% dos pacientes com LM(1).



Figura 2. Foto de inspeção clínica revelando eritema e infiltração em introito nasal com visualização clínica de hiperemia e infiltração de aspecto granulomatoso em septo nasal anterior e crostas amareladas aderidas (paciente 6)

O Ministério da Saúde do Brasil classifica a LM em 5 tipos segundo a apresentação clínica. A primeira é a forma mucosa tardia, que é a mais comum, e pode surgir até vários anos após a cicatrização de LC, geralmente de longa duração ou que teve cura espontânea ou após tratamento insuficiente. A segunda é a forma mucosa sem lesão cutânea prévia, quando a LM se apresenta clinicamente isolada e não se encontra evidência de LC prévia. Esta forma estaria associada a infecções subclínicas ou lesões cutâneas pequenas, não ulceradas de evolução rápida que teriam passado despercebidas sem deixar cicatrizes. A terceira forma é a forma mucosa concomitante, quando a lesão mucosa ocorre ao mesmo tempo que uma ou mais lesões cutâneas ativas (não contígua aos orifícios naturais). É uma apresentação clínica incomum e recomenda-se investigar co-infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) A quarta forma é a forma mucosa contígua que ocorre pela propagação direta de lesão cutânea próxima a orifícios naturais para a mucosa das vias aerodigestivas. A lesão cutânea pode estar em atividade ou já cicatrizada. E finalmente a quinta forma é a forma mucosa primária que ocorre eventualmente pela picada do vetor na mucosa ou semi-mucosa de lábios ou genitais. Não há, porém, evidência clínica que correlacione essas formas clínicas com o prognóstico das lesões, nem tão pouco recomendações de abordagem terapêutica distinta(3).

Em 2012, Lessa et al. (11) propuseram uma classificação em cinco estágios de gravidade do acometimento mucoso nasal da leishmaniose com o intuito de otimizar a abordagem terapêutica. O estágio I são pacientes assintomáticos ou com rinorréia não sanguinolenta moderada e obstrução nasal moderada, com lesões nodulares sem ulceração no septo cartilaginoso nasal, assoalho ou paredes nasais. O estágio II são pacientes com rinorréia sanguinolenta e obstrução nasal associada a ulceração superficial mucosa com granulações finas no septo anterior, concha inferior e assoalho nasal. No estágio III estão os pacientes com rinorréia sanguinolenta e obstrução nasal importante com tecido granulomatoso, infiltração mucosa, espessamento do septo nasal e ulcerações com crostas hemáticas. No estágio IV estão pacientes com necrose e perfuração da cartilagem do septo nasal anterior e intensa infiltração do septo posterior. No estágio V, o mais grave, há completa destruição das colunas nasais, com queda da ponta nasal, podendo haver perfuração da pirâmide nasal e destruição total do septo anterior, desfigurando a face do paciente. Nos estágios mais graves os pacientes apresentem queixas de intensa obstrução nasal, eliminação de crostas hemáticas e rinorréia hemática (5,11). O acometimento

extra nasal costuma ser mais grave com potencial de obstrução de via aéreas e faringe e não está contemplado nessa classificação.

Devido as diversas manifestações da LM existe uma extensa lista de diagnósticos diferenciais. Entre os principais diagnósticos diferenciais da LM estão paracoccidiodomicose, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, linfoma, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, granulomatose com poliangeíte, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, rinofima, rinosporidiose (3).

### 1.3 DIAGNÓSTICO

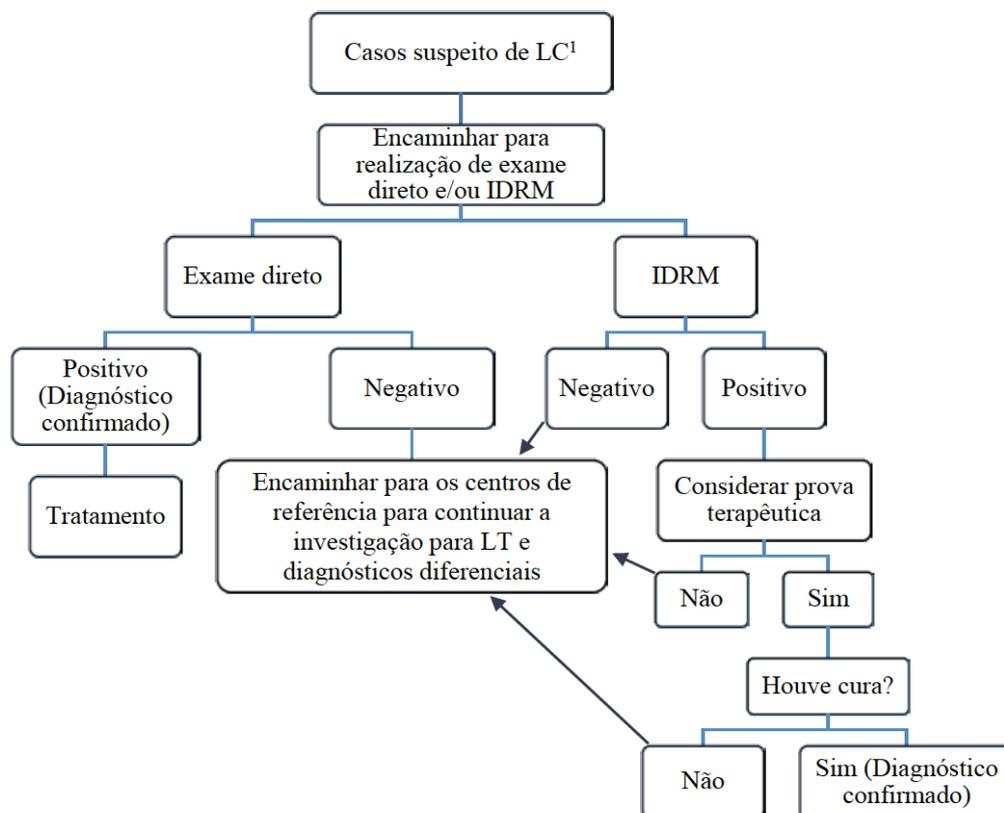
O diagnóstico precoce da LTA é fundamental para que se possa instituir o tratamento adequado. Atualmente a forma amastigota da leishmania pode ser encontrada em diferentes exames, como no exame direto de aspirado da lesão, na cultura de fragmento da lesão e no exame histológico da lesão que são considerados exames parasitológicos e são o padrão ouro para o diagnóstico. Entretanto, a sensibilidade dos exames parasitológicos é pequena especialmente nos casos de LM, onde há poucos parasitos e as lesões costumam ser mais antigas(1). Diante disto é fundamental a combinação de diversos testes a fim de se confirmar o diagnóstico. Nos casos de LM, os testes de PCR de tempo real de *swab* ou fragmento de pele que encontram o k-DNA da leishmania costumam ser muito úteis. Além disso os testes sorológicos pelo método de ELISA da imunofluorescência indireta e a intradermorreação de Montenegro apresentam elevada sensibilidade e costumam ser positivos nos casos de LM.

O teste de imunofluorescência indireta para LTA, que identifica anticorpos contra leishmania no sangue periférico, tende a ser mais sensível para *L. (V.) braziliensis* quando comparado com a *L. (L.) amazonensis*, mas podem ter baixa especificidade e apresentar reação cruzada com doença de Chagas, paracoccidiodomicose, pênfigo foliáceo e micoses profundas (12). É um teste amplamente usado estudos epidemiológicos e alguns autores recomendam seu uso com ferramenta auxiliar no controle de cura juntamente com o exame clínico, considerando a estabilidade ou queda de seus títulos (12).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda que pacientes com lesões de pele ulceradas ou não com 3 semanas ou mais de evolução e que seja residente ou exposto à área de transmissão de LTA sejam considerados casos suspeitos de LC. Nesses pacientes recomenda-se que sejam feitos o exame direto e/ou a IDRM, caso o primeiro seja positivo, já se confirma o diagnóstico e deve-se iniciar o tratamento. Caso o segundo seja positivo, deve-se considerar o tratamento como prova terapêutica. Caso os dois exames sejam negativos, ou não haja cura com a prova terapêutica, os pacientes devem ser encaminhados para centros de referência para seguir a investigação diagnóstica afastando também os diagnósticos diferenciais.

Já os pacientes com lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, residentes ou expostos à área de transmissão de LTA, são considerados casos suspeitos de LM e devem sempre ser encaminhados para centros de referência de LTA. Esses pacientes, caso apresentem IDRM positiva, podem ser tratados para LM como prova terapêutica e quando apresentam cura confirmam o diagnóstico. Porém, devem idealmente realizar também cultura, PCR, exame histopatológico, rinoscopia e orofaringoscopia a fim de confirmar o diagnóstico(3,12) (Figura 3). É importante lembrar que em áreas de prevalência de *L. (V.) braziliensis* os pacientes com lesão cutânea suspeitas devem ser ativamente questionados sobre sintomas mucosos e examinados devido ao maior risco destas lesões mucosas, e caso necessário, esses pacientes devem ser encaminhados para exames otorrinolaringológicos e biópsia de mucosa(9) Figura 4.

### Fluxograma 1 – Diagnóstico da leishmaniose tegumentar cutânea

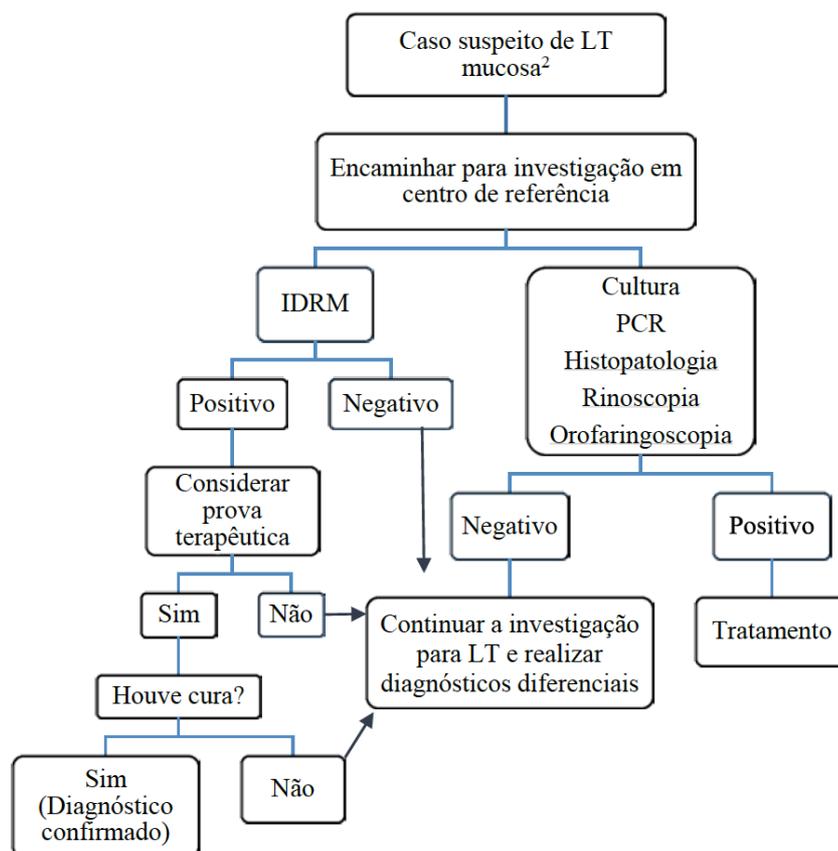


Fonte: SVS/MS

**¹ Caso suspeito de LT cutânea:** indivíduo com presença de lesões de pele ulceradas ou não com 3 semanas ou mais de evolução em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Figura 3. Fluxograma para diagnóstico de LC recomendado pelo Ministério da Saúde (copiado do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar 1ª edição – 2017 – versão eletrônica)

## Fluxograma 2 – Diagnóstico da leishmaniose tegumentar mucosa



Fonte: SVS/MS

<sup>2</sup>**Caso suspeito de LT mucosa:** indivíduo com presença de lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Figura 4. Fluxograma para diagnóstico de LM recomendado pelo Ministério da Saúde (copiado do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar 1ª edição – 2017 – versão eletrônica)

## 1.4 TRATAMENTO

Devido ao potencial de complicações da LM, o tratamento deve iniciar logo após o diagnóstico, prevenindo as possíveis lesões desfigurantes, distúrbios alimentares e obstrução fatal de vias aéreas (1,10). Além disso, o impacto psicossocial relacionado à presença de lesões cutâneas, tempo de cicatrização e sequelas cutâneas decorrentes das mesmas costuma ser de grande peso para redução da

qualidade de vida nos pacientes com LC justificando abordagem terapêutica curativa o quanto antes (13,14). O tratamento pode ser administrado durante a hospitalização ou em ambulatórios, decisão esta que depende da forma clínica da doença, do fármaco utilizado, do estado geral de saúde do paciente, das complicações como infecções e das doenças associadas. Duas revisões da Cochrane (15-17) mostraram que atualmente o nível de evidência para o tratamento de LTA é baixo, devido à falta de padronização e baixa qualidade dos ensaios clínicos atuais (18). Não existe um esquema de tratamento padrão universalmente recomendado. O ideal é que a escolha da droga, dose e duração do tratamento seja individualizada, considerando as características do parasito e do hospedeiro bem como as manifestações clínicas (9).

As drogas disponíveis no Brasil para tratamentos são: o antimonial pentavalente na forma de antimoniato de meglumina; o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal; o isetonato de pentamidina e a pentoxifilina como opção terapêutica associada ao antimoniato (3). Todas são drogas de uso injetável e com potencial tóxico elevado, exceto a pentoxifilina (5). Mais recentemente, a miltefosina foi incorporada ao tratamento de primeira linha no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) pela Portaria nº 56 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40 (Anexo I), porém até o presente ainda não está regularmente disponível no país.

#### **1.4.1 Antimonial**

Os antimoniais pentavalentes (SbV) são as drogas de escolha no tratamento da LTA mucosa e são usados desde a década de 1940, embora tenham vários efeitos colaterais e sejam considerados tóxicos (19). As taxas de cura para LC do novo mundo variam de 77% a 90% e para LM de 30 a 91% (2), porém os relatos de falhas terapêuticas no Brasil, especialmente nos casos por *L. (V.) braziliensis* são crescentes (4,20). O tratamento recomendado pelo Ministério Saúde Brasileiro para a LC consiste em doses diárias de 10 e 20mg SbV/kg/dia, sugerindo-se 15mg SbV/kg/dia durante 20 dias seguidos. A aplicação do antimonial pode ser feita de forma endovenosa ou intramuscular e em casos mais específicos de forma intralesional. Para a LM, o tratamento recomendado atualmente pelo Ministério da Saúde é de doses diárias de

20mgSbV/kg/dia por 30 dias, com o máximo de 1275 miligramas ou três ampolas de 5ml por dia, associado a um comprimido de 400mg de pentoxifilina tomado 3 vezes ao dia (3).

#### **1.4.2 Anfotericina**

A anfotericina B é um antibiótico poliênico com atividade contra leishmania in vitro tanto intra quanto extracelular (3). Na forma de dexocicolato de anfotericina B, é aplicada de forma endovenosa em infusão de 4 a 6 horas e é contraindicada em pacientes com insuficiência renal. E é considerada uma droga de segunda escolha de tratamento para LC e LM (3).

A anfotericina B lipossomal (ABL) é indicada como primeira escolha para os pacientes, com contraindicações ou maior risco de complicações com o uso do antimônio, como pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência renal, cardíaca e hepática, transplantados renais e gestantes. Para estes casos o protocolo recomendado é 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose única diária, sem limite de dose máxima diária até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg (3).

#### **1.4.3 Pentamidina**

O isetionato de pentamidina são diamidinas aromáticas, que podem ser aplicadas de forma intramuscular ou endovenosa ao longo de 60 minutos de infusão. É considerada pelo Ministério da Saúde como droga de segunda escolha para LC por *L. braziliensis*, e primeira escolha para LC localizada por *L. guyanensis* na dose de 4 mg/kg/dia em três doses, com intervalo de 72 horas (quando IM) ou de 48 horas (quando EV) com a dose máxima diária de 300 mg. É considerada também como droga de segunda escolha para o tratamento da LM na dose de 3 mg a 4 mg/kg/dia, em dias alternados, de sete a dez doses (3).

#### 1.4.4 Efeitos adversos dos antimoniais

A taxa de cura independente do tratamento, considerando todas as formas de leishmanioses tegumentares varia de 30% a 90%, dependendo do país onde o estudo foi realizado e da dose utilizada (10,21). O SbV apresenta diversos efeitos colaterais tais como: pancreatite, insuficiência renal aguda, hepatite medicamentosa, artralgias, mialgia, náusea, vômito, epigastralgia, pirose, dor abdominal, prurido, cefaleia entre outros (19). Porém os efeitos adversos mais temidos são os de cardiotoxicidade que correspondem a alterações dose-dependente do eletrocardiograma, tais como alteração da repolarização ventricular com inversão do segmento ST-T, aumento do intervalo QT, que podem se manifestar como arritmias (taquicardia ventricular, extrassístoles ventriculares, fibrilação ventricular e *torsade de points*) e alterações isquêmicas (2,19,22).

#### 1.4.5 Efeitos adversos anfotericina e pentamidina

A anfotericina B desoxicolato apresenta risco de toxicidade cardíaca, renal e hipocalcemia, enquanto a formulação lipossomal tem a toxicidade renal reduzida. A pentamidina é relacionada à hipoglicemia e à hipotensão podendo desencadear diabetes insulino dependente devido a sua toxicidade pancreática importante, além de prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma e hipocalcemia.

As 3 classes de drogas atualmente disponíveis são de uso parenteral e devido aos fatores limitantes das três o acompanhamento especializado e a internação hospitalar são muitas vezes necessários, o que aumenta significativamente o custo para o tratamento (2,3).

#### 1.4.6 Falta de resposta e resistência às drogas

Os SbV são usados mundialmente para o tratamento de LV e LC há mais de sete décadas, com evidências crescentes de resistência (1,4,19,23). Em algumas regiões da Índia, o percentual de resistência varia de 30 a 60% para a LV (22). O aumento do percentual de falha terapêutica com tratamentos com antimoniais, especialmente nas espécies do subgênero *Viannia*, pode estar relacionado a associação do parasito a um vírus de dupla fita de RNA chamado Leishmania vírus 1 (LRV1) (1). Tal vírus é encontrado em casos mais graves da doença como a LM e a leishmaniose cutânea disseminada (23). Em estudo realizado na região amazônica encontrou-se um maior percentual de infecção pelo LRV1 nos pacientes com LM em relação aos com LC (24) .

Além disso, alguns fatores relacionados ao paciente e ao tratamento também podem ser responsáveis por maiores índices de falha terapêutica no tratamento da LC com o antimonial pentavalente, como presença de três ou mais lesões cutâneas, tratamento irregular, tratamento prévio para leishmaniose e peso corporal maior que 68kg (25).

Para a espécie mais frequente em nosso meio, a *Leishmania (Viannia) braziliensis*, as taxa de falha terapêutica com o uso isolado de 20mgSbV/kg/dia por 30 dias parenteral é de cerca de 40%, sendo necessário novos ciclos de tratamento, aumentando muito assim a morbidade do próprio tratamento (5).

#### 1.4.7 Miltefosina

A miltefosina é o primeiro agente oral que trata com sucesso a LV, LC e LM. Foi inicialmente registrada na Índia para tratamento de LV em 2002 após um ensaio clínico fase III (26) onde o uso de 50-100mg/dia por 28 dias levou a uma taxa de cura de 94% (2) e passou a ser recomendado para tratamento de primeira linha da LV na Ásia a partir de 2005 (1). É uma hexadecilfosfocolina utilizada inicialmente para o tratamento de metástases cutâneas em carcinomas mamários que mostrou eficácia terapêutica contra as leishmanioses em estudos indianos (27,28) (Figura 5). É

sabidamente eficaz contra a *L.(V.) braziliensis* em estudos *in vitro* e *in vivo* (4,29,30). A medicação atua nas vias de transdução de sinal celular e inibe a biossíntese de fosfolípidios e esteróis alterando a composição da membrana celular, sua estabilidade e permeabilidade induzindo assim a apoptose celular (5,31). Atua ainda de forma indireta induzindo mecanismo de imunomodulação anti-leishmania por aumentar a produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 12 (IL-12) e estimulando a fagocitose e a resposta imunitária para a via Th1 (31). A miltefosina mostrou eficácia terapêutica contra alguns fungos, bactérias e amebas além de leishmania, porém não é recomendada para esses outros tratamentos (30,31). É atualmente disponível apenas em cápsulas de 50mg.

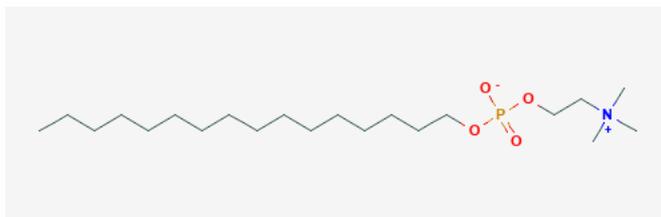


Figura 5. Estrutura química da molécula de miltefosina. Disponível em National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Miltefosine, CID=3599, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Miltefosine> (acessada em 31 de janeiro de 2021)

A miltefosina é bem tolerada e apresenta, consideravelmente, menos efeitos colaterais em comparação aos antimoniais e à anfotericina (29,32,33). Os efeitos colaterais mais frequentes com a medicação são náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, anorexia, prurido, cefaleia, tontura e sonolência que na maioria dos casos são leves a moderados e tentem a ceder com a continuidade do tratamento (5,30,34). Além disso, pode ocorrer pequenas elevações de ureia, creatinina e transaminases, que são raras e geralmente transitórias. Há inclusive relato de uso prolongado da miltefosina por cerca de 10 meses com ótima tolerabilidade e sem ocorrência de alterações significativas nas funções renal e hepática (35).

A miltefosina é uma droga com potencial teratogênico (categoria D), sendo necessário teste de gravidez negativo antes do início do seu uso em mulheres em idade fértil, bem como o uso de métodos de contracepção eficazes até 3 meses após o final do tratamento (2,5,34). A miltefosina não é aprovada pelo Foods and Drugs

Administration (FDA) para crianças abaixo de 12 anos nem pessoas com menos de 30kg e é contraindicada em pessoas com a síndrome de Sjögren – Larsson (ictiose congênita) (9).

Em um estudo randomizado, comparativo entre a miltefosina e a anfotericina B no tratamento da LV a taxa de cura da miltefosina foi de 94% e da anfotericina B 97%, demonstrando a eficácia da miltefosina no tratamento da forma visceral da doença (26). Em outro estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado com miltefosina oral na dose de 2,5mg/kg/dia por 28 dias, realizado na Colômbia e Guatemala com pacientes de LC, demonstrou uma taxa de cura de 91% contra 38% do placebo, na Colômbia, e de 50% no grupo da miltefosina contra 20% no grupo placebo, na Guatemala (36). Neste estudo, os principais efeitos colaterais foram náuseas e vômitos, em um ou dois episódios (36).

Em pacientes com LM, um ensaio clínico realizado na Bolívia, utilizando a miltefosina obteve 71% de cura (37). Outro ensaio clínico com 72 pacientes com LM por *L. (V.) braziliensis* na Bolívia mostrou cura de 83% para pacientes com doença leve e 58% para pacientes com doença extensa usando miltefosina por 28 dias, e com o aumento do tempo de tratamento para 6 semanas as taxas gerais de cura subiram de 71 para 75% (38).

No Brasil, um ensaio clínico controlado e randomizado com pacientes de LC por *Leishmania (V.) braziliensis*, na Bahia, utilizando miltefosina 2,5mg/kg/dia até a dose máxima de 150mg/dia por 28 dias comparando com o antimoniato de meglumina na dose de 20mg SbV/kg/dia até o máximo de 1215mg/dia por 20 dias obteve taxa de cura de 75% no grupo da miltefosina versus 53% no grupo do SbV, com boa tolerância ao tratamento em todos os grupos etários (de 2 a 65 anos) (29).

Outro ensaio clínico brasileiro randomizado e controlado pacientes com LC por *Leishmania (V.) guyanensis*, realizado em Manaus, utilizando miltefosina 2,5mg/kg/dia até a dose máxima de 150mg/dia por 28 versus 15 a 20 mg de SbV/kg/dia até a dose máxima de 1215mg/dia por 20 dias demonstrou taxas de cura superiores no grupo da miltefosina com boa tolerância ao tratamento (32).

Em ensaio clínico randomizado piloto com pacientes de LM no Distrito Federal, utilizou-se 1,3 a 2 mg/kg/dia de miltefosina (duas cápsulas de 50mg) por 28 dias no grupo experimental e 20 mg SbV/kg/dia de antimoniato de meglumina por 30 dias no grupo controle e obteve-se uma probabilidade de cura 2,08 vezes maior no grupo que utilizou a miltefosina, quando se aplicou um modelo de análise multivariada numa

análise de intenção de tratamento após 90 dias do tratamento (39). Esse grupo de pacientes foi seguido por até 4 anos, mostrando que o a miltefosina, mesmo em doses mais baixas poder ser um boa opção terapêutica segura e eficaz a longo prazo (39).

Ensaio clínico realizado na Bolívia com 50 pacientes com LC por *L. (V.) braziliensis* tratados com uma combinação de miltefosina 150mg/dia por 28 dias e pentamindina intralesional 120µg/mm<sup>2</sup> de área da lesão nos dias 1, 3 e 5 apresentou taxa de cura de 92%, reforçando o efeito benéfico da associação de tratamentos(40).

Além dos ensaios clínicos, há relatos de casos usando miltefosina em algumas situações especiais, como relato do uso bem-sucedido de miltefosina 50mg a cada 8 horas por 28 dias para LM com acometimento de mucosa nasal e oral extenso causada por *L. guyanensis* em paciente de 88 anos, com cura mantida em seguimento de 3 anos e boa tolerância ao tratamento (41). Há também o relato de caso de paciente com LM co-infectado por HIV, com tratamento de manutenção com miltefosina 50mg duas vezes ao dia por 10 meses com boa tolerância e mantendo paciente sem recidiva, reforçando a segurança de uso a longo prazo (35).

Entretanto já há relatos documentando resistência à miltefosina usado isoladamente *in vitro* para cepas de *L. (V.) braziliensis* de cerca de 68%(42), e já se demonstrou *in vitro* que pode se desenvolver resistência a miltefosina em apenas um ciclo de tratamento devido a sua longa meia-vida (43), aumentando a necessidade de caminharmos para associação terapêutica.

#### **1.4.8 Pentoxifilina**

A pentoxifilina é outra droga oral que tem mostrado bons resultados no tratamento da LC e LM. É uma substância hemorreológica que aumenta a deformabilidade eritrocitária, reduz a agregação eritrocitária e plaquetária, reduz os níveis de fibrinogênio, reduz a adesividade dos leucócitos ao endotélio e reduz a viscosidade sanguínea, que é derivada sintética das xantinas e é usada para pacientes com insuficiência venosa (Figura 6). A pentoxifilina não tem ação parasitária direta sobre a leishmania, não sendo capaz de alterar a sobrevivência do parasito e nem altera a ação anti-leishmania do antimonial pentavalente nem da miltefosina (44). Porém, tem ação inibitória do TNF- $\alpha$ , e I-CAM1 e aumenta a produção de óxido nítrico

(5,31,45-47). Sabe-se que o TNF- $\alpha$  faz parte da resposta inflamatória tipo Th-1 exacerbada que está envolvida na fisiopatogênese da leishmaniose e é responsável pelas manifestações clínicas da doença(45). Em especial nas infecções por *L. (V.) braziliensis*, sobretudo nos casos com envolvimento mucoso, essa resposta é intensa e persistente, dessa forma a pentoxifilina pode ter papel importante na terapêutica da doença.

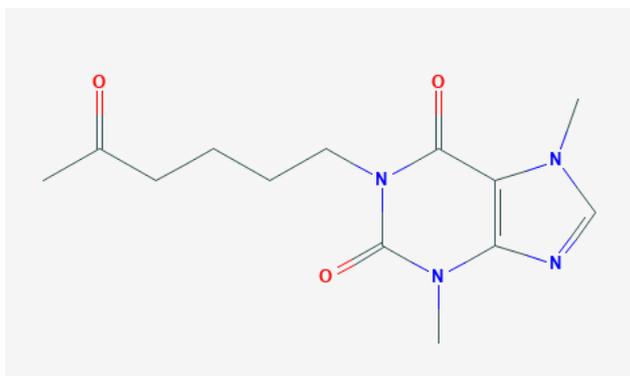


Figura 6. Estrutura química da molécula de pentoxifilina Disponível em National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 4740, Pentoxifylline. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentoxifylline> (acessado em 31 de janeiro de 2021)

É uma medicação de rápida absorção gastrointestinal, com pico de níveis séricos após 2 horas da ingestão e com metabolismo de primeira passagem hepática (5). É disponível em comprimidos de 400mg que devem ser administrados 3 vezes ao dia junto com as refeições. Os principais efeitos colaterais da medicação são relacionados ao trato gastrointestinal e sistema nervoso central com tontura, cefaleia, ansiedade e confusão que podem ocorrer em até 3% dos paciente e são dose dependentes (5). A pentoxifilina é uma droga categoria C para a gestação, podendo ser utilizada se os benefícios superarem os potenciais riscos(5). A pentoxifilina apresenta ainda papel nefroprotetor quando associada ao antimônios (31).

Modelos experimentais de *L. (L.) amazonensis* com camundongos (C5BL/6) mostraram que a associação da pentoxifilina com o antimônio foi capaz de reduzir a propensão dos macrófagos a vacuolização e induzir a destruição mais efetiva dos parasitos por essas células(31).

## 1.5 ASSOCIAÇÃO DE TRATAMENTOS

A associação de pentoxifilina com antimonial pentavalente já demonstrou curar pacientes com LM refratários a um ciclo tratamento com antimônio isolado (45). Além disso, foi significativamente mais eficaz também em associação com o antimonial pentavalente em ensaio clínico com pacientes de LC por *L. major* (47).

Em ensaio clínico randomizado realizado no estado da Bahia, 23 pacientes com LM infectados por *L. (V.) braziliensis* foram divididos em dois grupos, sendo um tratado com pentoxifilina na dose de 400mg três vezes ao dia em associação ao antimônio e outro apenas com o antimônio. O grupo que usou a pentoxifilina apresentou cura significativamente mais precoce e menor taxa de doença persistente ou necessidade de retratamento (45).

Em ensaio clínico publicado mais recentemente em fevereiro de 2021, comparou-se 150 pacientes com LC na região amazônica divididos em 3 grupos de tratamento. O primeiro grupo usou gel de 0,1% de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) tópico associado a miltefosina oral 2,5mg/kg dia (máximo de 150mg/dia), o segundo usou placebo tópico associado a miltefosina oral e o terceiro usou 20mg/kg/dia intravenoso de antimonial pentavalente (33). Tal estudo não mostrou melhora da resposta terapêutica da associação do gel de GM-CSF ao uso da miltefosina isolada, e nem superioridade da miltefosina em relação ao uso do antimonial pentavalente, porém, indicou que devido à facilidade de administração e à baixa toxicidade, a miltefosina continua como uma das drogas de primeira escolha para o tratamento da LC causada por *L. guyanensis*(33).

Estudo do nosso grupo, com modelos experimentais de LC usando 27 camundongos C57Bl6 isogênicos infectados por *L. (L.) amazonensis*, mostrou que a associação de miltefosina 200mg/kg/dia com pentoxifilina 8mg/kg/dia por 12 dias foi capaz de reduzir significativamente o número de leishmanias viáveis em relação ao grupo que usou apenas miltefosina 200mg/kg dia(31).

## 1.6 JUSTIFICATIVAS

Diante dos crescentes relatos de resistência das leishmania aos tratamentos preconizados, da elevada toxicidade das drogas disponíveis e tendo como referência o sucesso do tratamento combinado de outras doenças infecciosas como hanseníase, tuberculose e infecção pelo HIV a busca por um esquema de tratamento de multidrogas para a LTA parece um caminho muito interessante (34). A combinação de drogas pode atuar de forma sinérgica, agindo em diferentes alvos do patógeno potencializando os resultados. Além disso, o uso de terapias combinadas pode reduzir a dose e o tempo de tratamento, diminuindo assim os riscos de efeitos adversos, o custo do tratamento e prevenindo o aumento de resistência às drogas. Ademais, a comodidade do uso de drogas orais melhora a adesão ao tratamento, possibilita o acompanhamento ambulatorial e diminui o número de visitas às unidades de saúde, tendo impacto positivo na redução dos custos para o sistema de saúde.

Não encontramos estudos clínicos em humanos publicados com a associação da miltefosina com a pentoxifilina em casos de LC e LM e nem tão pouco para LV. Diante da possibilidade da combinação das duas drogas orais potencializar seus efeitos, decorrente dos bons resultados, de forma esperada e segura, do tratamento fundamentado em nossa experiência em animais (31), pela baixa toxicidade das drogas usadas, e aliado às vantagens de um esquema terapêutico exclusivamente de drogas orais, desenhou-se este ensaio clínico.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a eficácia e os efeitos adversos do tratamento oral com miltefosina e pentoxifilina em comparação ao tratamento com a associação do antimonial pentavalente injetável e pentoxifilina oral na Leishmaniose tegumentar americana.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever e comparar o perfil clínico e epidemiológico entre os grupos, avaliando características como idade, sexo, peso, comorbidades, tratamento prévio para leishmaniose tegumentar e dados referentes às lesões dermatológicas (tempo de evolução, número, maior diâmetro para lesões cutâneas, estágio de gravidade para lesões mucosas e localização principal);
- Descrever e comparar o risco de cura e efeitos adversos dos tratamentos usados no tratamento da LC e LM;
- Analisar os fatores que influenciaram de forma independente o desfecho de cura e eventos adversos;
- Descrever as frequências e as características dos efeitos adversos dos tratamentos usados;
- Comparar dados de tratamento entre os grupos como interrupção e tempo de duração de tratamento
- Avaliar a adesão aos esquemas terapêuticos usados

### 3 MÉTODOS

Trata-se de um ensaio clínico piloto randomizado aberto com pacientes portadores de LTA iniciado em agosto de 2015.

#### 3.1 POPULAÇÃO E LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Brasília (HUB), DF e no ambulatório do Hospital de Doenças Tropicais (HDT) de Goiânia, na região Centro-Oeste brasileira, com pacientes com LTA nas formas LC e LM que concordaram em participar voluntariamente da pesquisa, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice I) e do Termo de Autorização para Utilização de Imagem e Som de Voz (Apêndice II) para fins de pesquisa, selecionados conforme os critérios de inclusão. Os pacientes incluídos foram randomizados para um dos grupos do ensaio clínico.

##### 3.1.1 Grupos

**Grupo experimental: Grupo Miltefosina + Pentoxifilina (M+P):**

Pacientes com LTA tratados com a associação miltefosina (Impavido® 50mg em cápsulas, Knight Therapeutics (Barbados) Inc., Barbados) 50mg duas vezes ao dia e pentoxifilina (Pentoxifilina Germed Farmacêutica LTDA, Hortolândia, São Paulo, Brasil) 400mg três vezes ao dia por via oral durante 20 dias para os pacientes com LC e 28 dias para os pacientes com LM.

**Grupo comparador: Grupo Antimonial + Pentoxifilina (A+P):**

Pacientes com LTA tratados com a associação N-metil glucamina (Glucantime® 81 mg/ml de antimônio, ampolas de 5ml, Sanofi-Aventis, São Paulo, Brasil) 20mgSbV/kg/dia, até o máximo de 1215mg/dia, por

via intravenosa e pentoxifilina 400mg (Pentoxifilina Germed Farmacêutica LTDA, Hortolândia, São Paulo, Brasil) comprimidos três vezes ao dia por via oral durante 20 dias para os pacientes com LC e 28 dias para os pacientes com LM.

### 3.2 OBTENÇÃO DA MEDICAÇÃO

A miltefosina foi obtida inicialmente por doação de pacientes que obtiveram a medicação judicialmente e não precisaram ou puderam fazer uso, desta forma foram obtidas 3 caixas com 56 cápsulas de 50mg.

As demais cápsulas da miltefosina foram adquiridas por meio de processo de compra e importação mediado pela Universidade de Brasília 10 caixas com 56 comprimidos de 50mg conforme documentado em demonstrativo de compra anexo (ANEXO II). O recurso para o pagamento de tal aquisição veio do auxílio obtido em edital de fomento a pesquisa da Fundação de Apoio á Pesquisa -DF

O antimonial pentavalente na forma de N-metil glucamina em ampolas de 5ml e a pentoxifilina de 400mg foram obtidos pelo fluxo de provimento de medicamentos regular dos serviços para tratamento padrão dos pacientes atendidos na rede de saúde.

### 3.3 AMOSTRA

Utilizou-se uma amostra de conveniência que se justifica pela limitação da disponibilidade de uma das drogas estudadas (miltefosina). Porém, realizou-se o cálculo amostral baseado no resultado dos primeiros 4 pacientes deste ensaio clínico, onde o desfecho final foi de cura após o uso contínuo de M+P (A) versus A+P (B) e um desfecho de intenção de tratamento no qual a interrupção das medicações por mais de uma semana foi considerada falha terapêutica, um  $\alpha$  (probabilidade de erro) de 0,05, um poder de  $(1 - \beta)$  de 0,95 e uma taxa recrutamento de 1:1. Encontramos uma taxa de cura para A de 75% e para B de 25% entre esses primeiros pacientes.

Baseados nos dados acima, a amostra mínima necessária para este estudo seria de 56 (28 em cada grupo) considerando apenas a LM confirmada.

### 3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para ser elegível a participar do estudo o paciente deveria preencher todos os seguintes critérios:

- Apresentar LTA sem tratamento específico prévio, ou se tratado com drogas específicas, ter terminado há mais de seis meses;
- Ter idade entre 18 a 80 anos;
- Aceitar o uso de método contraceptivo hormonal e de barreira e um teste de gravidez de alta eficácia negativo (beta-HCG sérico), em caso de pacientes do sexo feminino em idade fértil;
- Para a LC duração de doença >1 mês e < 4 anos, 1–3 lesões ulceradas, e maior diâmetro da úlcera medindo 10 a 50 mm;
- Concordar em participar do estudo, após o diagnóstico estabelecido de LTA, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 3.4.1 Critérios para o diagnóstico de LTA

Para ser considerado como caso diagnosticado de LTA o paciente deveria apresentar: história epidemiológica compatível; quadro clínico compatível (úlcera cutânea de borda infiltrada e fundo granuloso ou infiltração ou ulceração em nasofaringe ou em mucosa oral); e um exame parasitológico positivo (cultura, exame direto, exame histopatológico com visualização do parasito ou PCR para leishmania positivo) ou dois dos seguintes exames positivos: intradermoreação de Montenegro (IDRM), imunofluorescência indireta (IFI) ou exame histopatológico com laudo de infiltrado infamatório compatível com LTA.(12). A PCR em tempo real para leishmaniose foi realizada com iniciadores e *probes* específicos para *L. braziliensis* e com reagentes *Taqman* conforme descrito anteriormente (48-50).

### 3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tratamento prévio para leishmaniose nos últimos seis meses;
- Alterações eletrocardiográficas pré-tratamento que contraindiquem o uso do antimônio (QT corrigido superior a 450ms, arritmias cardíacas);
- Portadores de doenças hepática, renal, cardíaca, Diabetes Mellitus descompensados; portadores de neoplasia maligna;
- Qualquer reação de hipersensibilidade ao antimonial pentavalente e/ou ao miltefosine e/ou a pentoxifilina;
- Grávidas e mulheres amamentando;
- Mulheres em idade fértil sem uso de método contraceptivo hormonal e de barreira;
- Teste sorológico positivo para o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV);
- Aqueles que não concordem em assinar o termo de consentimento.

### 3.6 CRITÉRIOS PARA INTERRUPTÃO DO TRATAMENTO

- Intolerância ao esquema terapêutico com manifestação de efeitos colaterais como cardiotoxicidade (QTc acima de 450ms), nefro, pancreato e/ou hepatotoxicidade.
  - o Foram considerados como ponto de corte para interrupção do tratamento os seguintes valores: hemoglobina < 9,5 g/dl; plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup>; neutrófilos < 1000mm<sup>3</sup>; ureia > 100 g/dl; creatinina > 1,5x limite superior da normalidade (LSN); TGO > 2,5 LSN; TGP > 2,5 LSN; fosfatase alcalina > 2,5 LSN; amilase > 1,5 LSN; QTc no ECG > 450ms;
- Mulheres que interromperam ou fizeram uso irregular do método contraceptivo hormonal e ou de barreira;
- Não aderência do paciente ao protocolo de estudo: faltarem às consultas e reavaliações periódicas ou não seguirem as recomendações de uso correto da medicação;

- Solicitação do paciente para ser retirado do estudo.

### 3.7 RANDOMIZAÇÃO

Os pacientes com LTA incluídos no estudo foram randomizados na proporção de 1:1 com auxílio do sistema de randomização online *Sealed Envelop™ Sealed Envelope Ltd. 2019 (51)*, a partir de uma lista randômica em blocos de 4, 6 e 8 gerada para 60 pacientes divididos em dois grupos letra A e letra B. Quando um novo paciente era incluído, acessava-se o site pelo e-mail cadastrado, inserindo o número sequencial do paciente incluído em ordem crescente e confirmando por meio de senha determinada para a lista de randomização revelava-se o grupo do paciente inserido, padronizando como letra A o Grupo M+P e letra B o Grupo A+P. A lista foi gerada pela pesquisadora responsável e a inclusão dos pacientes foi realizada pela equipe do ensaio clínico. Uma vez incluído o paciente foi randomizado pela pesquisadora responsável.

### 3.8 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES

Todos os pacientes participantes do estudo foram documentados em prontuário hospitalar, e em ficha contendo identificação do paciente, anamnese, resultados de exames e observações do médico pesquisador responsável para acompanhamento do tratamento no Ambulatório de Dermatologia do HUB e do HDT de acordo com a forma clínica LM e LC (Apêndice III e Apêndice IV). A equipe do ambulatório era treinada a cada renovação anual do grupo de residentes médicos quanto aos critérios e protocolos do ensaio clínico.

Também foram realizados exame otorrinolaringológico em todos os pacientes do estudo e fotografias das lesões pré-tratamento, independente da forma clínica da doença, através de nasofibroscopia realizada por médico otorrinolaringologista. Para os pacientes com LM o exame de nasofibroscopia foi repetido pelo menos uma vez 90 dias após o início do tratamento e realizada documentação fotográfica e em mais

ocasiões a critério do médico otorrinolaringologista (Figura 7). As lesões foram classificadas de acordo com o aspecto (ativa, em cicatrização e cicatrizada) no pré-tratamento, 30, 90 e 180 dias após o início do tratamento.

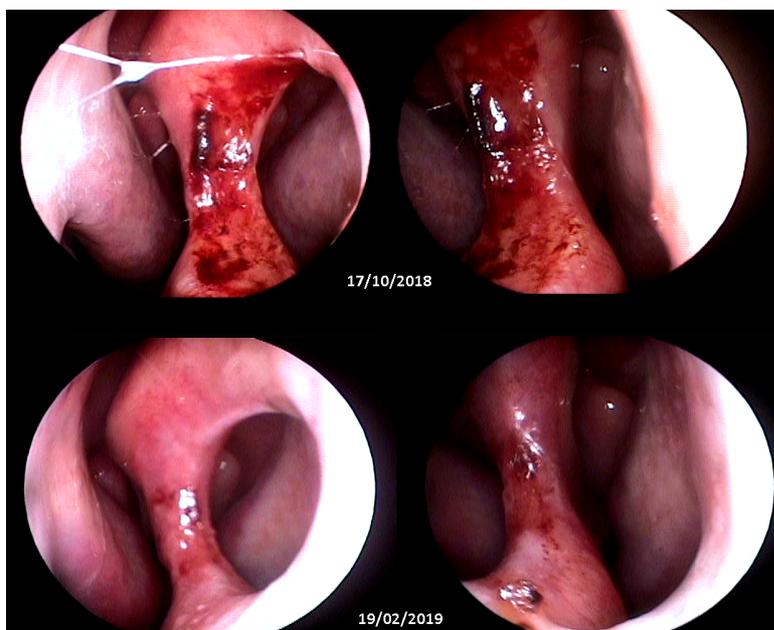


Figura 7. Imagens superiores: Perfuração septal ampla com bordas infiltradas e aspecto ulcerado granulomatoso e friável (pré-tratamento). Imagens inferiores: Perfuração septal com bordas lisas e sem ulcerações com aspecto cicatricial (90 dias pós tratamento). Imagens obtidas por exames de nasofibroscopia e cedidas pelo Dr. Gustavo Subtil.

Após o exame otorrinolaringológico inicial os pacientes com lesão em mucosa nasal foram classificados em cinco estágios de acordo com a classificação de Lessa et al;(11)

A avaliação laboratorial incluindo: hemograma completo, dosagem sérica de glicose, sódio, potássio, cloretos, creatinina, ureia, transaminase oxalacética TGO, transaminase pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, bilirrubinas, velocidade de hemossedimentação (VHS), amilase, proteínas totais e frações, creatino fosfoquinase (CPK) e desidrogenase láctica (DHL); foi realizada em todos os pacientes antes, semanalmente durante o tratamento e após o tratamento em ambos os grupos assim como avaliação eletrocardiográfica em todos estes momentos. A medicação era dispensada em caráter semanal para os pacientes nas visitas de seguimento.

Retorno para reavaliação com 30, 60, 90 e 180 dias após o término do tratamento medicamentoso e após, anualmente enquanto durar o ensaio clínico.

### **3.9 CRITÉRIOS DE CURA, FALHA, RECIDIVA**

#### **3.9.1 Cura**

Cicatrização completa das lesões em até 90 dias a partir do início do tratamento (cura inicial) e em até 180 dias a partir do início do tratamento (cura final) (18) e manutenção ou queda dos títulos de imunofluorescência indireta até 180 dias após o final do tratamento (12);

#### **3.9.2 Falha**

Não cicatrização completa das lesões após 90 dias contados a partir do início do tratamento em pacientes que completaram o esquema terapêutico proposto;

#### **3.9.3 Recidiva**

Cicatrização com até 90 dias e reaparecimento da(as) lesão(es) em até 180 dias após o início do tratamento em pacientes que completaram o esquema terapêutico proposto.

### 3.10 CLASSIFICAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos foram avaliados semanalmente durante o tratamento. Os pacientes foram ativamente questionados sobre a ocorrência de sintomas e alterações em exames laboratoriais e eletrocardiogramas também foram solicitados e avaliados semanalmente durante o tratamento. Inicialmente, os pacientes foram classificados quanto a presença ou não de EA e em seguida quanto á gravidade dos EAs.

Os EA foram classificados conforme o potencial de gravidade em leves e graves. Considerou-se EAs leves a presença de mialgia, artralgia, cefaleia, inflamação local, náuseas, vômitos, astenia, tontura e dor epigástrica e nestes casos os pacientes deveriam ser monitorados com maior atenção. Já entre os EAs graves, considerou-se alterações hepáticas com elevação de transaminases, alterações de provas renais, elevação de amilase, anemia e alterações cardíacas com alargamento de intervalo QTc no eletrocardiograma conforme valores descritos nos critérios para interrupção do tratamento (item 3.6); e nestes casos o tratamento deveria ser interrompido imediatamente(52).

Caso essas alterações regredissem a normalidade numa reavaliação, o tratamento interrompido poderia ser reintroduzido, em menor dose diária no caso dos pacientes usando o antimonial pentavalente. Caso tais alterações persistissem ou reaparecessem quando o tratamento fosse reintroduzido o paciente deveria interromper definitivamente o tratamento e ser tratado com ABL.

### 3.11 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

Modelos de regressão de Cox bivariado e multivariado foram empregados para se determinar os fatores preditores significativos da cura da leishmaniose e os fatores preditores significativos de efeitos adversos. Razões de risco (HR) e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança foram calculados.

Na primeira análise, a ocorrência de cura e efeitos adversos pelo tratamento da LTA foram considerados as variáveis dependentes. Para ambas, considerou-se: sexo,

idade ( $< 60$ ;  $\geq 60$ ), número de lesões (uma; duas), comorbidades (não, sim), duração do tratamento ( $\leq 20$ ;  $> 20$ ), tratamento específico há mais de 6 meses antes do início do tratamento experimental (não, sim), forma (mucosa, cutânea) e medicação (Miltefosina + Pentoxifilina) ou (Antimonial + Pentoxifilina) como os possíveis preditores independentes.

Foi avaliada a multicolinearidade entre as variáveis independentes. Considerou-se como limite da presença de multicolinearidade se o indicador de tolerância assumiu valores maiores que 0,603.

Considerou-se significativo  $p < 0,05$ . As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4. (53-55).

A avaliação estatística foi realizada por profissional especializado com cegamento dos dados de grupo experimental e controle e resultados esperados.

### 3.12 PATROCÍNIOS RECEBIDOS:

- Fundação de Apoio a Pesquisa em Dermatologia (FUNADERM) de 2016;
- Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade de Brasília (DPP-UnB) - Edital de Auxílio à Pesquisa 02/2016; (Anexo III)
- Fundação de Apoio a Pesquisa do Distrito Federal (FAP- DF) no Edital nº 03/2016 – Demanda Espontânea; (Anexo IV)
- Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde (PPGCS) - Edital Financeiro PPGCS Nº 02/2020.

### 3.13 GUIA DE REDAÇÃO

O projeto foi desenvolvido seguindo as normas do guia de redação “*CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials*” e foi submetido ao seu *checklist*(56) (Anexo V).

### 3.14 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa desde 27/05/2015 sob o número CAAE: 40068714.1.1001.5558 (Anexo VI). O estudo está registrado no Clinicaltrials.gov sob o número CT02530697 e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos REBEC: RBR-72dv9n

## 4 RESULTADOS

Foram atendidos 384 pacientes com diagnóstico de LTA, no período de agosto de 2015 até março de 2020. Destes, 348 com LC e 36 com LM, foram excluídos 330 no grupo LC e 11 no grupo LM (Figura 8). Foram, portanto, incluídos 43 pacientes, sendo 25 com LM e 18 com LC para randomização. Para as análises de dados demográficos considerou-se a totalidade dos pacientes e também os subgrupos de pacientes com as formas LM e LC.

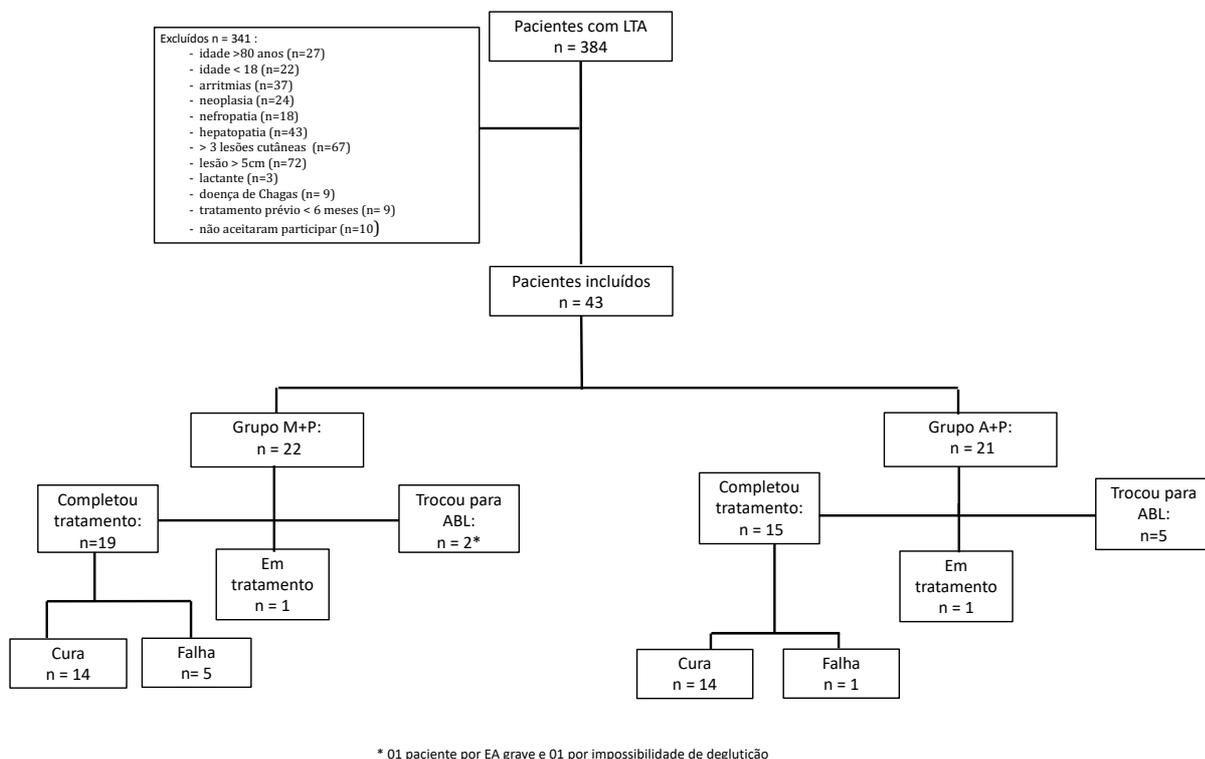


Figura 8. Fluxograma dos pacientes com LTA.

Dos 22 pacientes randomizados para o grupo M+P, 19 completaram o tratamento, e destes 14 curaram e 5 falharam. Dois pacientes apresentaram efeitos adversos considerados graves e precisaram trocar para ABL e um paciente ainda estava em tratamento até o fechamento desta análise. Dos 21 pacientes randomizados para o grupo A+P, 15 completaram o tratamento e destes 14 curaram e 1 falhou. Cinco precisaram trocar o tratamento para ABL por efeitos adversos considerados graves e um paciente ainda estava em tratamento. Todos os dados de cura clínica inicial e final foram iguais para ambos grupos, não havendo nenhum caso de recidiva em 180 dias, desta forma quando se utiliza o termo cura está se englobando a cura inicial em 90 dias e a cura final em 180 dias.

Subgrupo de pacientes com LM: Quando consideramos apenas os pacientes com LM, durante o período do ensaio clínico 36 pacientes tiveram o diagnóstico confirmados, sendo 11 excluídos (2 por idade maior que 80 anos, 3 por arritmias, 3 por neoplasias, 1 por doença de Chagas, 1 por ter usado tratamento específico para leishmaniose há menos de 3 meses e 1 por não aceitar participar). Restaram então 25 pacientes que foram randomizados sendo alocados 13 para o grupo M+P e 12 para A+P (Figura 9). No grupo M+P, dos 13 incluídos, 11 pacientes completaram o tratamento, tendo 9 sido considerados curados e 2 não curados; e 2 não completaram o tratamento com o esquema proposto sendo tratados com ABL., sendo um por impossibilidade de deglutir os comprimidos por edema laríngeo com estreitamento da luz e outro por EA considerados graves. No grupo A+P dos 12 pacientes incluídos 8 completaram o tratamento sendo 7 curados e 1 não curado e 4 pacientes não conseguiram completar o esquema de tratamento proposto precisando trocar para ABL devido a EA considerados graves.

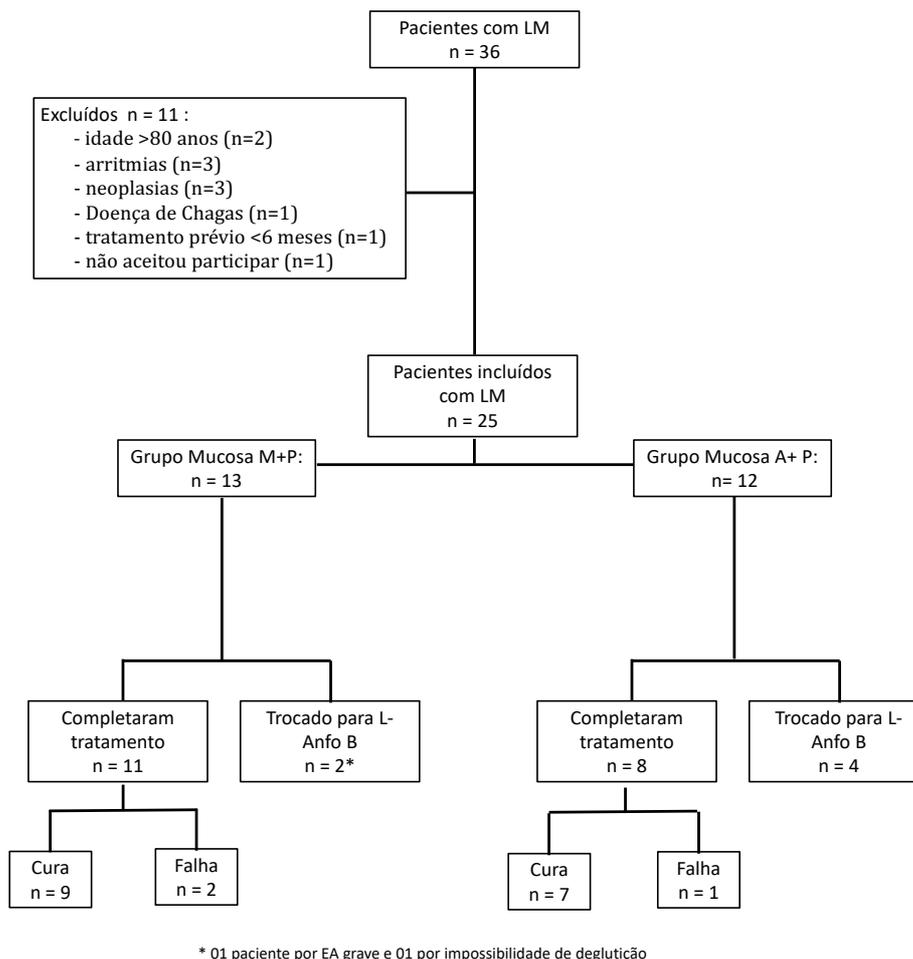


Figura 9. Fluxograma do subgrupo de pacientes com LM

Subgrupo de pacientes com LC: Quando consideramos apenas os pacientes com LC, 348 pacientes tiveram o diagnóstico confirmados, sendo excluídos 330 pacientes (Figura 10). Dezoito pacientes com LC foram, portanto, incluídos e randomizados 9 para cada grupo. No grupo M+P 8 completaram o tratamento e destes 5 foram curados e 3 não curaram. Um paciente do grupo M+P ainda não havia completado o tratamento no tempo de avaliação deste piloto. Já no grupo A+P 7 pacientes completaram o tratamento e todos os 7 foram curados, um paciente não tolerou o esquema por efeitos adversos considerados graves (elevação de transaminases hepáticas persistente) e precisou interromper e ser tratado com ABL.

Um paciente do grupo A+P ainda não havia completado o tratamento no tempo de avaliação deste piloto (Figura 10).

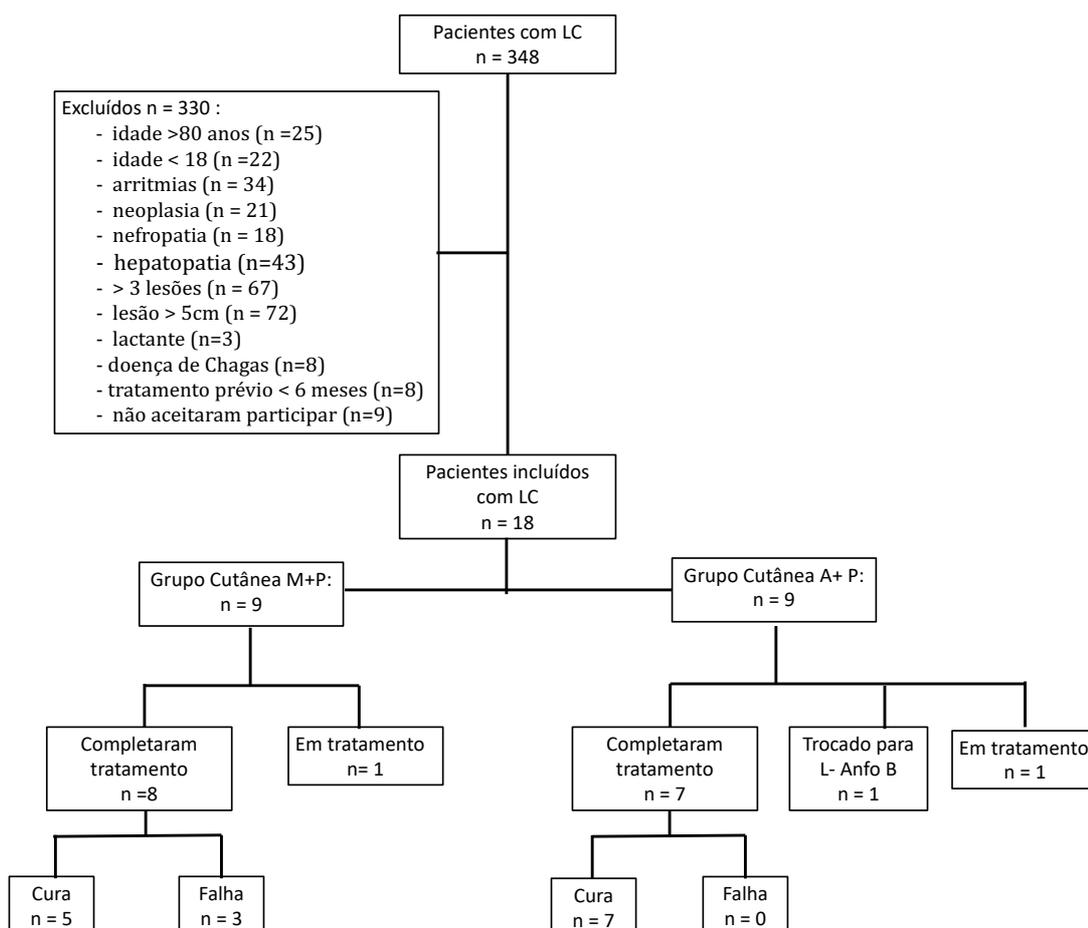


Figura 10. Fluxograma do subgrupo de pacientes com LC

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS

Quanto as características demográficas e clínicas no pré-tratamento dos pacientes incluídos nos dois grupos fez-se a avaliação total dos dados de todos os pacientes diagnosticados dos dois grupos de estudo (Tabela 1) e em seguida separando por pacientes em subgrupos de acordo com a forma LM e LC (Tabela 2 e

3). Considerando a totalidade dos pacientes a idade variou de 19 a 79 anos, sendo a média geral de 51,86 anos (Tabela 1). Considerando apenas o grupo M+P a média foi de 52,63 enquanto no grupo A+P foi de 51,04 anos. O tempo de evolução das lesões até o início do tratamento variou de 1 a 180 meses, sendo a média de 28,09 meses no total dos pacientes. No grupo M+P a média do tempo de evolução das lesões foi de 26,63 e de 29,61 no grupo A+ P. A maioria dos pacientes apresentou apenas uma lesão, porém alguns tiveram duas lesões com média de 1,09 lesões no grupo M+P e de 1,19 no grupo A+P (Tabela 1).

Foram incluídos 29 pacientes do sexo masculino e 14 do sexo feminino, sendo 16 homens e 6 mulheres no grupo M+P e 13 homens e 8 mulheres no grupo A+P. Em relação a forma de manifestação da LTA 25 dos 43 pacientes apresentaram lesões mucosas, sendo randomizados 13 para o grupo M+P e 12 para o grupo A+P. Dezoito dos 43 pacientes incluídos apresentavam apenas lesões cutâneas sendo randomizados 9 para cada grupo (Tabela 1).

Apenas três entre os 43 pacientes do ensaio clínico já haviam realizado algum tratamento prévio para leishmaniose e os três apresentavam lesões mucosas e foram randomizados para o grupo M+P (Tabela 1).

**Tabela 2** - Comparação entre os 2 grupos de pacientes M+P e A+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento

Variáveis	Grupo	
	M+P (n=22)	A+P (n=21)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	52,63 (17,29)	51,04 (16,22)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	26,63 (44,65)	29,61 (44,90)
<b>Número de lesões</b>	1,09 (0,29)	1,19 (0,46)
<b>Peso (kg)</b>	71,56 (8,82)	65,83 (14,05)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	16 (72,72)	13 (61,90)
Feminino	6 (27,27)	8 (38,09)

<b>Forma</b>		
Mucosa	13 (59,09)	12 (57,14)
Cutânea	9 (40,90)	9 (42,28)
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	19 (86,33)	21 (100)
<b>Comorbidades</b>	11 (50)	10 (47,61)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes;

#### 4.1.1 Análises demográficas e clínicas por forma clínica de doença

Quando consideramos apenas os 25 pacientes com LM a idade variou de 19 a 79 com média de 58 anos, sendo de 57,38 no grupo M+P e de 58,66 no grupo A+P. O tempo de evolução das lesões até o diagnóstico variou de 1 a 180 meses, com média de 41,84 (Tabela 2). Em relação ao número de mucosas atingidas apenas 2 pacientes, ambos do grupo A+P apresentaram duas mucosas acometidas, os demais apenas uma, fazendo um média de 1 no grupo M+P e 1,16 no grupo A+P. O peso dos pacientes variou de 42 a 88kg com média de 69,98kg. Quanto ao sexo, foram incluídos 18 pacientes masculinos e 7 femininos. No grupo M+P foram 9 (69,23%) homens e 4 (30,76%) mulheres enquanto no grupo A+P foram 9 (75%) e 3 (25%) mulheres (Tabela 2).

Considerando a classificação de gravidades de Lessa(11), nenhum dos pacientes incluído era do estágio I, 2 pacientes do estágio II, 6 do estágio III, 7 do estágio IV e 8 do estágio V. Dentro do grupo M+P 1 (8,33%) paciente do estágio II, 4 pacientes (33,33%) do estágio III, 4 pacientes (33,33%) do estágio IV e 3 pacientes (25%) do estágio V e um paciente com lesão apenas em orofaringe que não é contemplada pela classificação (Tabela 2). No grupo A+P, um paciente também apresentava apenas lesão em orofaringe, 1 (9,09%) paciente do estágio II, 2 (18,18%) pacientes do estágio III, 3 (27,27%) pacientes do estágio IV e 5 (45,45%) pacientes do estágio V. Em relação à localização das lesões, 12 (92,30%) dos pacientes do grupo M+P apresentavam lesão apenas em mucosa nasal, 1 (7,69%) lesão apenas

em mucosa palatina e nenhum paciente com lesão concomitante em nariz e palato. Já no grupo A+P 8 (66,66%) pacientes apresentavam lesão apenas em mucosa nasal, 2 (16,66%) pacientes com lesão apenas em palato e 2 (16,66%) com lesão concomitante em nariz e palato (Tabela 2).

No grupo M+P 3 (23,07%) pacientes já haviam realizado algum tratamento prévio para leishmaniose e 10 (76,92%) nunca haviam tratado, enquanto no grupo A+P todos os 12 pacientes nunca haviam realizado tratamento para leishmaniose (Tabela 2). Em relação á presença de comorbidades, 8 (61,53%) pacientes do grupo M+P apresentavam alguma comorbidade enquanto no grupo A+P 7 (58,33%) pacientes tinham alguma (Tabela 2).

**Tabela 2** - Comparação entre os 2 grupos de pacientes com LM considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento

Variáveis	Grupo	
	Mucosa M+P (n = 13)	Mucosa A+P (n = 12)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	57,38 (16,76)	58,66 (15,79)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	42,23 (53,32)	41,41 (51,19)
<b>Número de mucosas atingidas</b>	1 (0)	1,16 (0,38)
<b>Peso (kg)</b>	71,76 (7,56)	68,04 (15,31)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>No Sexo</b>		
Masculino	9 (69,23)	9 (75)
Feminino	4 (30,76)	3 (25)
<b>Classificação de Lessa (lesões nasais)</b>		
I	0 (0,00)	0 (0,00)
II	1 (8,33)	1 (9,09)
III	4 (33,33)	2 (18,18)
IV	4 (33,33)	3 (27,27)
V	3 (25,00)	5 (45,45)

**Localização principal da lesão**

Nariz	12(92,3)	8 (66,66)
Palato	1 (7,69)	2 (16,66)
Nariz e Palato	0 (0,00)	2 (16,66)
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	10 (76,92)	12 (100,00)
<b>Comorbidades</b>	8 (61,53)	7 (58,33)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes;

Quando consideramos apenas os 18 pacientes com a LC, a idade variou de 19 a 65 anos, sendo a média de 43,33 anos (Tabela 3). O tempo de evolução das lesões até o início do tratamento variou de 2 a 96 meses, com média de 9 meses. Entre os pacientes do grupo M+P o tempo de evolução das lesões variou de 2 a 7 meses com média de 4,11 meses, enquanto no grupo A+P variou de 2 a 96 meses com média de 13,88 meses. Todos os pacientes do estudo apresentaram de 1 a 2 lesões cutâneas. Em relação ao tamanho das lesões a variação foi de 1 a 5 cm com média 3,94 cm. O peso dos pacientes com LC variou de 54 a 86kg, com média de 67,08kg, quando avaliamos apenas o grupo M+P a média do peso foi de 71,27kg e para o grupo A+P a média foi de 62,88kg.

Em relação a distribuição dos pacientes de LC pelo sexo foram incluídos 11 (61,11%) pacientes masculinos e 7 (38,88%) femininos, sendo 7 masculinos e 2 femininos no grupo M+P e 4 masculinos e 5 femininos no grupo A+P. Quanto a localização corporal das lesões, no grupo M+P, foram incluídas 2 lesões (22,22%) em membros superiores, 5 (55,55%) lesões em membros inferiores e 2 (22,22%) de face e pescoço. No grupo A+P foram incluídas 3 (25%) lesões de membros superiores, 6 (75%) de membros inferiores e 3 (25%) de face e pescoço. Nenhum dos pacientes com LC havia recebido qualquer tratamento prévio para leishmaniose. Três pacientes em cada um dos grupos apresentavam alguma comorbidade, representando 33,33% (Tabela 3).

**Tabela 3** - Comparação entre os 2 grupos de pacientes com LC considerando características clínicas e epidemiológicas no pré-tratamento

Variáveis	Grupo	
	Cutânea M+P	Cutânea A+P
	(n = 9)	(n = 9)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	45,77 (16,55)	40,88 (10,60)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	4,11 (1,96)	13,88 (30,84)
<b>Número de lesões</b>	1,22 (0,44)	1,44 (0,52)
<b>Diâmetro das lesões (cm)</b>	4,0 (0,86)	3,88 (1,36)
<b>Peso (kg)</b>	71,27 (10,88)	62,88 (12,41)
	n (%)	n (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	7 (77,77)	4 (44,44)
Feminino	2 (22,22)	5 (55,55)
<b>Localização principal da lesão</b>		
MMSS	2 (22,22)	3 (25)
MMII	5 (55,55)	6 (50)
Tronco	0 (0)	0 (0)
Face e pescoço	2 (22,22)	3 (25)
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	9 (100,00)	9 (100,00)
<b>Comorbidades</b>	3 (33,33)	3 (33,33)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

#### 4.1.2 Análises demográficas e clínicas por grupo de tratamento

Dentro de cada grupo M+P e A+P fizemos a comparação das características clínicas e epidemiológicas dos pacientes separando nos subgrupos pela forma de manifestação clínica, dos pacientes apenas com lesões cutâneas de LC e dos pacientes com lesões em mucosas LM. Os dados obtidos dos pacientes do grupo M+P estão representados na Tabela 4 e do grupo A+P na Tabela 5.

**Tabela 4** - Comparação entre os pacientes LC e LM que foram tratados com M+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento

Variáveis	Grupo	
	Cutânea M+P	Mucosa M+P
	(n = 9)	(n = 13)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	45,77 (16,55)	57,38 (16,76)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	4,11 (1,96)	42,23 (53,32)
<b>Peso (kg)</b>	71,27 (10,88)	71,76 (7,56)
	n (%)	n (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	7 (77,77)	9 (69,23)
Feminino	2 (22,22)	4 (30,76)
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	6 (100,00)	10 (76,92)
<b>Comorbidades</b>	3 (33,33)	8 (61,53)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes;

**Tabela 5-** Comparação entre os pacientes LC e LM que foram tratados com A+P considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento

Variáveis	Grupo	
	Cutânea A+P (n = 9)	Mucosa A+P (n = 12)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	40,88 (10,60)	58,66 (15,79)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	13,88 (30,84)	41,41 (51,19)
<b>Peso (kg)</b>	62,88 (12,41)	68,04 (15,31)
	n (%)	n (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	4 (44,44)	9 (75)
Feminino	5 (55,55)	3 (25)
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	9 (100,00)	12 (100,00)
<b>Comorbidades</b>	3 (33,33)	7 (58,33)

Legenda: A+P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes;

#### 4.2 EXAMES DIAGNÓSTICOS

Em relação aos exames complementares diagnósticos, 8 (36,36%) pacientes do grupo M+P e 7 (33,33%) do grupo A+P realizaram a IDRM, que foi positiva em todos eles. Quatorze pacientes de cada grupo não realizaram a IDRM por falta de disponibilidade de reagente (Tabela 6). A IFI pré-tratamento foi positiva em 16 (72,72%) dos pacientes do grupo M+P e 11 (53,38%) dos pacientes do grupo A+P, foi negativa em 2 (9,09%) pacientes do grupo M+P e 5 (23,8%) do grupo A+P. A IFI não foi realizada antes do tratamento em 4 (18,18%) dos pacientes do grupo M+P e 5 (23,8%) dos pacientes do grupo A+P (Tabela 6).

Em relação a avaliação histopatológica de amostras colhidas tanto de lesões mucosas quanto de lesões cutâneas classificaram-se os achados em positivo quando se encontrou parasito (amastigotas de leishmania) nas amostras e compatível quando se encontrou achados de infiltrados linfoplasmohistiocitário compatíveis com a leishmaniose, porém sem a visualização de formas amastigotas de leishmania. Foram colhidas amostras para análise histopatológica em todos os pacientes incluídos. No grupo M+P, 6 pacientes apresentaram parasito na biópsia enquanto no grupo A+P foram 4 pacientes. O estudo histopatológico foi considerado compatível em 16 pacientes do grupo M+P e 17 pacientes do grupo A+ P (Tabela 6).

A cultura para leishmaniose foi positiva em 4 pacientes de cada grupo e foi negativa em 10 (45,45%) paciente do grupo M+P e 6 (28,57%) pacientes do grupo A+P. Não se realizou cultura em 8 (36,36%) pacientes do grupo M+P e 11 (52,38%) pacientes do grupo A+P (Tabela 6). O exame direto foi positivo em 2 (9,09%) pacientes do grupo M+P e 2 (9,52%) e foi negativo em 12 (54,54%) e 8 (38,09) pacientes de cada grupo respectivamente. O exame direto não foi realizado em 8 (36,36%) dos pacientes do grupo M+P e 11 (52,38%) dos pacientes do grupo A+P (6).

A PCR foi realizada em 28 pacientes do estudo seguindo inicialmente a técnica de amplificação de DNA com os mini círculos de kDNA de *Leishmania spp.* (57), para identificação da presença de DNA de leishmania e tal exames foi positivo em 9 (40,90%) pacientes do grupo M+P e 12 (57,14%) pacientes do grupo A+P (Tabela 6). Na sequência foi realizada a técnica da PCR em tempo real para leishmaniose que foi realizada com iniciadores e *probes* específicos para *L. braziliensis* e com reagentes *Taqman* conforme descrito anteriormente(48-50), que identificou *L.(V.) braziliensis* em todos os pacientes testados (Tabela 6).

Quando comparamos os dados dos pacientes por apresentação clínica, comparando LM e LC (Tabela 7), tivemos IDRPM positiva em 10 (40%) paciente do grupo LM e 5 (27,77%) do grupo LC e não realizada na maioria deles, 60% e 72% respectivamente. Em relação a IFI pré-tratamento, ela foi positiva em 18 (72%) pacientes do grupo LM, negativa em 5 (20%) e não realizada em 2 (8%) pacientes deste grupo. Enquanto no grupo LC, 9 (50%) pacientes tiveram IFI pré-tratamento positiva, 2 (11,11%) negativa e 7 (38,88%) não realizada (Tabela 7). Encontrou-se amastigota de leishmania em 3 (12%) pacientes do grupo LM e 7 (38,88%) pacientes

do grupo LC na avaliação histopatológica (Tabela 7). A cultura e o exame direto não foram realizados em 18 (72%) dos pacientes com LM e 1 (5,55%) dos pacientes com LC. Nos pacientes com LM a cultura foi positiva em 3 (12%) pacientes e nos pacientes com LC foi positiva em 5 (27,77%). Já o exame direto não foi positivo em nenhum paciente com LM e em 4 (22,22%) pacientes com LC (Tabela 7). A PCR foi positiva em 9 (36%) paciente do grupo LM e 12 (66,66%) pacientes do grupo LC, negativa em 3 (12%) e 4 (22,22%) pacientes e não realizada em 13 (52%) e 2 (11,11) pacientes dos grupos LM e LC respectivamente.

De todos os pacientes incluídos 30 (69,76%) apresentaram algum teste parasitológico positivo, sendo 16 (72,72%) do grupo M+P e 14 (66,66%) do grupo A+P.

**Tabela 6** – Comparação dos resultados de exames diagnósticos entre os pacientes dos grupos M+P e A+P

Exame diagnóstico		Grupo	
		M+P	A+P
		(n = 22)	(n = 21)
		N= (%)	N= (%)
<b>IDRM</b>	Positivo	8 (36,36)	7 (33,33)
	Negativo	0	0
	Não Realizado	14 (63,63)	14 (66,66)
<b>IFI Pré-Tratamento</b>	Positivo	16 (72,72)	11 (53,38)
	Negativo	2 (9,09)	5 (23,80)
	Não Realizado	4 (18,18)	5 (23,80)
<b>Histopatológico</b>	Positivo	6 (27,27)	4 (19,04)
	Compatível	16 (72,72)	17 (80,95)
	Não Realizado	0	0
<b>Cultura</b>	Positivo	4 (18,18)	4 (19,04)
	Negativo	10 (45,45)	6 (28,57)
	Não Realizado	8 (36,36)	11 (52,38)
<b>Exame Direto</b>	Positivo	2 (9,09)	2 (9,52)

	Negativo	12 (54,54)	8 (38,09)
	Não Realizado	8 (36,36)	11 (52,38)
<b>PCR</b>	Positivo	9 (40,90)	12 (57,14)
	Negativo	4 (18,18)	3 (14,28)
	Não Realizado	9 (40,90)	6 (28,57)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; n= número de pacientes; IDRM = intradermorreação de Montenegro; IFI= imunofluorescência indireta; PCR = *polymerase chain reaction*;

**Tabela 7** – Comparação dos resultados de exames diagnósticos entre os pacientes com LM e LC

Exame diagnóstico	Grupo		
	LM (n = 25) N= (%)	LC (n = 18) N= (%)	
<b>IDRM</b>	Positivo	10 (40)	5 (27,77)
	Negativo	0	0
	Não Realizado	15 (60)	13 (72,22)
<b>IFI Pré-Tratamento</b>	Positivo	18 (72)	9 (50)
	Negativo	5 (20)	2 (11,11)
	Não Realizado	2 (8)	7 (38,88)
<b>Histopatológico</b>	Positivo	3 (12)	7 (38,88)
	Compatível	22 (88)	11 (61,11)
	Não Realizado	0	0
<b>Cultura</b>	Positivo	3 (12)	5 (27,77)
	Negativo	4 (16)	12 (66,66)
	Não Realizado	18 (72)	1 (5,55)
<b>Exame Direto</b>	Positivo	0 (0)	4 (22,22)
	Negativo	7 (28)	13 (72,22)
	Não Realizado	18 (72)	1 (5,55)

<b>PCR</b>	Positivo	9 (36)	12 (66,66)
	Negativo	3 (12)	4 (22,22)
	Não Realizado	13 (52)	2 (11,11)

Legenda: LM = leishmaniose mucosa; LC = leishmaniose cutânea meglumina; n= número de pacientes; IDRM = intradermorreação de Montenegro; IFI= imunofluorescência indireta; PCR = *polymerase chain reaction*;

#### 4.3 DOSE, TEMPOS DE TRATAMENTO E DESFECHOS

Quanto aos aspectos do tratamento e desfechos, fazendo uma avaliação por intenção de tratamento de todos os pacientes incluídos no ensaio clínico o tempo de duração do tratamento, considerando o número de dias em que os pacientes efetivamente tomaram as medicações, variou de zero (paciente não iniciou o tratamento por evolução com piora e impossibilidade de deglutição) a 54 dias, com média de 22,5 dias no grupo M+P e 26,75 dias no grupo A+P. A duração em número de dias da interrupção do tratamento em dias apresentou média de 0,15 dias no grupo M+P e de 10,86 dias no grupo A+P. Considerando a duração total do período de tratamento somando o tempo de interrupção e os dias de tratamento efetivo, no grupo M+P o tempo total de tratamento variou de zero a 28 dias com média de 22,63 dias e no grupo A+P de 7 a 94 dias com média de 37,68 dias com valor de  $p=0,014$  sendo portanto significativamente mais longo no grupo A+P (Tabela 8).

A dose de antimonial pentavalente por quilograma de peso por dia recebida pelos pacientes do grupo A+P variou de 13,96 a 19,91 mg/kg/dia com média de 17,19mg/kg/dia. No grupo M+P, a dose por quilograma de peso por dia recebida pelos pacientes variou de zero a 1,79mg/kg/dia com média de 1,36mg/kg/dia (Tabela 8).

No grupo M+P, 3 (13,63%) pacientes precisaram interromper o tratamento por efeitos adversos, e destes 2 (9,09%) não puderam retomar o tratamento devido a gravidade e/ou persistência das alterações e precisaram trocar o tratamento para anfotericina B lipossomal. No grupo A+P, 12 (57,14%) pacientes precisaram interromper o tratamento e destes 5 (23,08%) precisaram trocar o tratamento para anfotericina B lipossomal por efeitos adversos considerados graves. O valor calculado

de p para a necessidade de interrupção do tratamento foi de  $p=0,027$ , portanto significativamente maior no grupo A+P (Tabela 8).

Em relação a resposta terapêutica, 6 (27,27%) pacientes do grupo M+P apresentavam cicatrização das lesões 30 dias após o início do tratamento, e no grupo A+P esse número é de 8 (38,09) pacientes. Quanto ao desfecho de cura após 90 (cura inicial) e 180 dias (cura final), não houve diferença entre os dois tempos de avaliação. Em ambos os grupos 14 pacientes apresentavam-se curados sendo equivalente a 69,23% no grupo M+P e 66,66% no grupo A+P (Tabela 8). Todos os pacientes que apresentaram cura aos 180 dias, apresentaram redução ou manutenção dos títulos de IFI na avaliação de 180 dias no início do tratamento.

Quanto à ocorrência dos eventos adversos, 11 (50%) pacientes apresentaram algum efeito adverso no grupo M+P enquanto no grupo A+P esse número foi de 19 (90,47%) pacientes, com  $p=0.003$ , sendo, portanto, significativamente maior a ocorrência de efeitos adversos no grupo A+P (Tabela 8).

**Tabela 8** - Dados relativos à dose e ao tempo de tratamento e aos desfechos dos grupos M+P e A+P

Variáveis	Grupo		p-valor
	M+P (n = 22)	A+P (n = 21)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Duração do tratamento (dias)	22,5 (7,35)	26,75(14,89)	0.241
Número de dias de interrupção (dias)	0,15 (0,67)	10,86 (16,22)	0.258
Duração total do tratamento (dias)	22,63 (7,33)	37,68 (26,42)	0.014
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)	-	17,19 (2,16)	-
Dose de miltefosina (mg/kg/dia)	1,36 (0,35)	-	-
	n (%)	n (%)	
Interrupção do tratamento	3 (13,63)	12 (57,14)	0.027

<b>Troca do tratamento para ABL</b>	2 (9,09)	5 (23,08)	0.229
<b>Cicatrização após 30 dias do início do tratamento</b>	6 (27,27)	8 (38,09)	0.452
<b>Cura</b>	14 (69,23)	14 (66,66)	0.196
<b>Eventos adversos</b>	11 (50)	19 (90,47)	0.003

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+ P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; Sb5+ = antimônio pentavalente; ABL = Anfotericina B lipossomal.

#### 4.4 EFEITOS ADVERSOS DOS GRUPOS DE TRATAMENTO M+P E A+P

Os efeitos adversos descritos no grupo M+P foram náuseas (n=10), vômitos (n=8), astenia (n=3), dor epigástrica (n=2), elevação de transaminases (n=1) e tontura (n=1). No grupo A+P os efeitos adversos relatados foram mialgia (n=12), elevação de transaminases hepáticas (n=7), astenia (n=5), alteração de provas de função renal (n=3), elevação de amilase (n=2), anemia (n=2), alargamento do intervalo QT corrigido (n=1) e dor epigástrica (n=1) (Tabela 9).

Quanto a classificação de gravidade dos efeitos adversos nos dois grupos, houve 11 pacientes com algum efeito adverso leve e apenas 1 com efeitos adversos graves no grupo M+P enquanto no grupo A+P 19 apresentaram algum efeito adverso leve e 12 apresentaram efeitos adversos graves.

**Tabela 9** – Descrição dos efeitos adversos com número total e percentual de ocorrência dos grupos de tratamento M+P e A+P

<b>Eventos adversos</b>	<b>Grupo</b>	
	<b>M+P</b> <b>(n = 22)</b>	<b>A+P</b> <b>(n = 21)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Mialgia</b>	0	12 (57,14)

<b>Náuseas</b>	10 (45,45)	2 (9,52)
<b>Vômitos</b>	8 (36,36)	0
<b>Dor epigástrica</b>	2 (9,09)	1 (4,76)
<b>Astenia</b>	3 (13,63)	5 (23,80)
<b>Tontura</b>	1 (4,45)	0
<b>Elevação de transaminases hepáticas</b>	1 (4,54)	7 (33,33)
<b>Alteração de provas renais</b>	0	3 (14,28)
<b>Elevação de amilase</b>	0	2 (9,52)
<b>Alargamento de intervalo QTc</b>	0	1 (4,76)
<b>Anemia</b>	0	2 (9,52)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+ P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; QTc = intervalo QT corrigido

#### 4.4.1 DESFECHOS NO SUBGRUPO LM

Quando analisamos apenas os pacientes com LM nos dois grupos de tratamento a média de dias de tratamento foi de 24,23 dias no grupo M+P e de 28 dias no grupo A+P, com variação no período total de tempo de duração do tratamento de zero a 28 dias no grupo M+P e de 7 a 52 dias no grupo A+P (Tabela 10). Não houve necessidade de interrupção e retomada do tratamento por efeitos adversos nos pacientes do grupo M+P, enquanto nos pacientes do grupo A+P a média da interrupção do tratamento em dias foi de 17,75 dias. Considerando os dias de interrupção somados aos dias de uso ativo da medicação a média da duração do tratamento no grupo A+P foi de 41,58 dias e variou de 7 a 94 dias (Tabela 10).

A avaliação da dose de miltefosina por quilograma de peso corporal por dia nos pacientes do grupo M+P variou de 1,26 a 1,66mg/kg/dia com a média de 1,30mg/kg/dia. Nos pacientes do grupo A+P a dose recebida de antimonial pentavalente por quilograma de peso por dia variou de 14,29 a 19,91mg/kg/dia com a

média de 16,95mg/kg/dia. No grupo M+P, 2 (15,38%) pacientes precisaram interromper o tratamento e ambos não puderam prosseguir com o esquema sendo necessária a troca para anfotericina B lipossomal, já no grupo A+P 9 (75%) dos pacientes precisaram interromper o tratamento por eventos adversos principalmente relacionados a alterações de provas de função hepática, porém destes 4 conseguiram retomar o uso das medicações e completar o tratamento e 4 (33,33% do total do grupo) não puderam prosseguir com o esquema terapêutico, devido a gravidade e/ou persistência dos eventos adversos (elevação persistente de TGO, TGP, amilase, ureia e creatinina e alteração do intervalo QTc), sendo tratados com anfotericina B lipossomal (Tabela 10).

Em relação á resposta terapêutica, 4 (30,76) pacientes apresentavam cicatrização clínica completa das lesões mucosas 30 dias após início do tratamento no grupo M+P e 4 (33,33%) pacientes no grupo A+P. Quanto ao desfecho de cura após 90 e 180 dias do início do tratamento, 9 (69,23%) pacientes do grupo M+P apresentaram cura com o esquema proposto e 7 (58,33) pacientes do grupo A+P (Tabela 10).

Considerando a frequência dos eventos adversos nos pacientes com LM, observou-se 5 (38,46%) pacientes no grupo M+P e 11 (91,66%) no grupo A+P. Quanto ao tipo de eventos adversos no grupo M+P, foram descritos: náuseas (n=4), vômitos (n=3), astenia (n=2), dor epigástrica (n=1) e elevação de transaminases hepáticas (n=1). Nos pacientes do grupo A+P os eventos adversos descritos foram: mialgia (n=8), astenia (n=5), elevação de transaminases hepáticas (n=4), alteração de provas de função renal (n=3), elevação amilase (n=2) anemia (n=2), alargamento do intervalo QT corrigido (n=1) e dor epigástrica (n=1).

**Tabela 10** - Comparação entre os 2 grupos (M+P e A+P) de LM considerando os dados relativos ao tempo e dose de tratamento, cura e efeitos adversos

Variáveis	Grupo	
	Mucosa M+P (n = 13)	Mucosa A+P (n = 12)
	Média (DP)	Média (DP)

<b>Duração do tratamento (dias)</b>	24,23 (9,31)	28,00 (15,03)
<b>Número de dias da interrupção (dias)</b>	0 (0)	17,75 (19,06)
<b>Duração total do tratamento (dias)</b>	24,23(9,31)	41,58 (30,06)
<b>Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)</b>	X	16,95 (2,18)
<b>Dose de miltefosina (mg/kg/dia)</b>	1,30 (0,41)	X
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Interrupção do tratamento</b>	2 (15,38)	8 (75,00)
<b>Troca do tratamento para ABL</b>	2 (15,38)	4 (33,33)
<b>Cicatrização após 30 dias do início do tratamento</b>	4 (30,76)	5 (41,66)
<b>Cura após 180 dias do início do tratamento</b>	9 (69,23)	7 (58,33)
<b>Efeitos adversos</b>	5 (38,46)	11 (91,66)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+ P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; Sb5+ = antimonial pentavalente; ABL = Anfotericina B lipossomal.

#### 4.4.2 DESFECHOS NO SUBGRUPO LC

Quando analisamos apenas os pacientes com LC nos dois grupos, considerando uma análise por intenção de tratar, a média da duração do tratamento foi de 20 dias no grupo M+P e de 24,87 dias no grupo A+P, sendo a duração total em do período de tratamento, sempre de 20 dias no grupo M+P e variando de e 5 a 54 dias no grupo A+P (Tabela 11). A média do tempo de interrupção no tratamento foi de 0,33 dias no grupo M+P e de 3 dias no grupo A+P. Considerando os dias de interrupção somados aos dias de uso ativo da medicação a média da duração do

período total de tratamento no grupo M+P foi de 20,33 dias e variou de 20 a 23 dias, enquanto no grupo A+P a média foi de 31 dias e variou de 20 a 61 dias (Tabela 11).

A dose de antimonial pentavalente usada pelos pacientes do grupo A+P variou de 13,69 a 19,91 mg/kg/dia com média de 17,56 mg/kg/dia. Nos pacientes do grupo M+P a dose de miltefosina por quilograma de peso por dia variou de 1,16 a 1,76mg/kg/dia com média de 1,43mg/kg/dia (Tabela 11).

Em relação a necessidade de interromper o tratamento por efeitos adversos, 1 (11,11%) paciente apresentou interrupção no grupo M+P e 2 (22,22%) pacientes no grupo A+P. No grupo M+P nenhum paciente precisou trocar o esquema terapêutico inicialmente proposto para anfotericina B lipossomal em decorrência de efeitos adversos, enquanto no grupo A+P 1 (11,11%) paciente precisou desta troca (Tabela 11).

Na avaliação de cicatrização das lesões cutâneas 30 dias após início do tratamento, 2 (22,22) pacientes apresentavam lesões cicatrizadas no grupo M+P (Figura 11) e 4 (44,44%) no grupo A+P. Na avaliação de 90 e 180 dias, foram considerados curados 5 (55,55%) pacientes no grupo M+P (Figura 12) e 7 (77,77%) no grupo A+P. Houve descrição de eventos adversos em 6 (66,66%) pacientes do grupo M+P e 8 (88,88) pacientes do grupo A+P. Os eventos adversos relatados no grupo M+P foram náuseas (n=6), vômitos (n=5), astenia (n=1), dor epigástrica (n=1), elevação de transaminases hepáticas (n=1) e tontura (n=1). Os eventos adversos relatados no grupo A+P foram mialgia (n=4), elevação de transaminases hepáticas (n=3) e náuseas (n=1) (Tabela 9).

**Tabela 11** - Comparação entre os 2 grupos de LC do estudo considerando os dados relativos ao tratamento e desfechos

Variáveis	Grupo	
	Cutânea M + P (n = 9)	Cutânea A + P (n = 9)
	Média (DP)	Média (DP)
Duração do tratamento (dias)	20 (0)	24,87 (15,48)

<b>Número de dias da interrupção (dias)</b>	0,33 (1)	3,0 (5,5)
<b>Duração total do tratamento (dias)</b>	20,33 (1)	31 (18,84)
<b>Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)</b>	X	17,59 (2,21)
<b>Dose de miltefosina (mg/kg/dia)</b>	1,43 (0,22)	X
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Interrupção do tratamento</b>	1 (11,11)	2 (22,22)
<b>Troca do tratamento para ABL</b>	0 (0)	1 (1,11)
<b>Cicatrização após 30 dias do início do tratamento</b>	2 (22,22)	4 (44,44)
<b>Cura</b>	5 (55,55)	7 (77,77)
<b>Eventos adversos</b>	6 (66,66)	8 (88,88)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; A+ P = tratamento com antimoniato de meglumina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; Sb5+ = antimonial pentavalente; ABL = Anfotericina B lipossomal.



Figura 11. Úlcera em membro inferior esquerdo parcialmente cicatrizada 30 dias após início do tratamento com M+P (paciente 41).



Figura 12. Úlcera em membro inferior esquerdo completamente cicatrizada após 180 dias do início do tratamento com M+P (paciente 41).

#### 4.5 COMPARAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA NO SUBGRUPO M+P COM LM

Quando analisamos apenas os pacientes do grupo de estudo M+P com a forma mucosa (LM) separando-os em um subgrupo de curados e não curados, analisando por intenção de tratamento, temos 9 (69,23%) pacientes curados e 4 (30,76%) não curados. A média da idade no grupo dos pacientes curados foi de 55,77 anos (variando de 19 a 79 anos) e no grupo dos não curados 61 anos (variando de 53 a 66 anos) (Tabela 12). A média do tempo de evolução das lesões até o início do tratamento foi de 39,55 meses (variando de 6 a 120 meses) no grupo dos curados e de 48,55 meses (variando de 6 a 120 meses) no grupo dos não curados (Tabela 12). A duração total do tratamento foi de 28 dias em todos os pacientes curados enquanto no grupo dos não curados variou de zero a 28 dias, sendo que dos 4 pacientes neste grupo 2 não completaram o tratamento proposto, sendo que um deles não chegou a iniciar o tratamento medicamentoso devido a piora da obstrução de orofaringe que o impedia de deglutir os comprimidos. A média da dose de miltefosina por quilograma de peso corporal por dia foi de 1,46mg/kg/dia no grupo dos curados e de 1,27mg/kg/dia no grupo dos não curados (Tabela 12). A distribuição dos pacientes quando ao sexo foi de 6 (66,66%) pacientes masculinos no grupo dos curados e 3 (75%) no grupo dos não curados (Tabela 12).

Em relação à localização das lesões mucosas, no grupo dos pacientes curados todos os 9 apresentavam apenas lesão em mucosa nasal, enquanto no grupo dos não curados 3 apresentavam lesão nasal e 1 lesão em palato. Quanto a classificação de gravidade das lesões de mucosa nasal pela classificação de Lessa (11) no grupo dos curados 1 paciente era do grupo II, 3 pacientes do grupo III, 4 pacientes do grupo IV e 1 paciente do grupo V. No grupo dos pacientes não curados 1 era do grupo III e 2 do grupo V.

Dois pacientes do grupo dos curados e um paciente do grupo dos não curados já haviam sido tratados para LM pelo menos uma vez 6 meses antes do tratamento atual, portanto 7 pacientes nunca haviam sido tratados no grupo dos curados e 3 no grupo dos não curados. Quando a presença de comorbidades entre os curados 5 apresentavam alguma comorbidade enquanto 3 no grupo dos não curados apresentavam alguma (Tabela 12).

**Tabela 12** - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos Mucosa M + P curado e não curado

Variáveis	Grupo Mucosa M + P - cura	
	Sim (n = 9)	Não (n = 4)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	55,77 (19,92)	61 (6,26)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	39,55 (26,68)	48,25 (87,82)
<b>Número de mucosas acometidas</b>	1 (0)	1 (0)
<b>Duração total do tratamento (dias)</b>	28 (0)	15,75 (14,43)
<b>Dose de miltefosina (mg/kg/dia)</b>	1,46 (0,13)	1,27 (0,64)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	6 (66,66)	3 (75)
Feminino	3 (33,33)	1 (25)
<b>Classificação de Lessa</b>		
I	0	0
II	1 (11,11)	0
III	3 (33,33)	1 (33,33)
IV	4 (44,44)	0
V	1 (11,11)	2 (66,66)
<b>Localização principal da lesão</b>		
Nariz	9 (100)	3 (75)
Palato	0	1 (25)
Nariz e Palato	0	0
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	7 (77,77)	3(75,00)
<b>Comorbidades</b>	5 (55,55)	3 (75,00)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes;

#### 4.6 COMPARAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, CLÍNICA E TERAPÊUTICA ENTRE OS SUBGRUPOS M+P COM LC

Quando fazemos as mesmas análises por intenção de tratamento agora apenas dos pacientes com LC tratados com miltefosina e pentoxifilina temos um total de 9 pacientes sendo 5 curados e 4 não curados. Em relação a idade dos pacientes temos uma variação de 19 a 62 anos no grupo dos curados com média de 41,6 anos e uma variação de 29 a 65 anos com média de 51 anos no grupo dos não curados. A média de tempo de evolução das lesões no grupo dos curados foi de 3,8 meses, variando de 2 a 6 meses e no grupo dos não curados o tempo variou de 2 a 7 meses com média de 4,5 meses. Quanto ao número de lesões, no grupo dos curados a média foi de 1,4 lesões, variando de 1 a 2 lesões, enquanto no grupo dos não curados todos apresentavam uma lesão. O diâmetro das lesões variou de 3 a 5 cm, tendo média de 4cm em ambos os grupos (Tabela 13).

A duração total do tratamento foi de 20 dias para todos os pacientes do grupo dos curados e variou de 20 a 23 dias no grupo dos não curados com média de 20,75 dias. Quanto a dose diária por quilograma de peso, houve variação de 1,21 a 1,76mg/kg/dia no grupo dos curados com média de 1,51mg/kg/dia enquanto no grupo dos não curados a dose variou de 1,16 a 1,61 mg/kg/dia com média de 1,33 mg/kg/dia (Tabela 13).

No grupo dos pacientes curados 4 (80%) eram do sexo masculino e no grupo dos não curados 3 (75%) eram masculinos. Quanto a localização principal da lesão, no grupo dos curados 3 (60%) dos pacientes tinha lesão de membros inferiores e 2 (40%) de face, enquanto no grupo dos não curados 2 (50%) paciente apresentavam lesões de membros inferiores e 2 (50%) apresentavam lesões de membros superiores. Nenhum dos pacientes de ambos os grupos havia realizado tratamento prévio. Dois pacientes (40%) apresentavam alguma comorbidade no grupo dos pacientes curados e 1 (25%) no grupo dos não curados (Tabela 13).

**Tabela 13** - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos Cutânea M + P curado e não curado

Variáveis	Grupo Cutânea M + P - cura	
	Sim (n = 5)	Não (n = 4)
	Média (DP)	Média (DP)
<b>Idade (anos)</b>	41,6 (17,91)	51 (15,40)
<b>Tempo de evolução das lesões (meses)</b>	3,8 (1,78)	4,5 (2,38)
<b>Número de lesões</b>	1,4 (0,54)	1 (0)
<b>Diâmetro das lesões (cm)</b>	4 (1)	4 (0,81)
<b>Duração total do tratamento (dias)</b>	20 (0)	20,75 (1,5)
<b>Dose de miltefosina (mg/kg/dia)</b>	1,51 (0,21)	1,33 (0,21)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	4 (80,00)	3 (75)
Feminino	1 (20,00)	1 (25)
<b>Localização principal da lesão</b>		
MMSS	0	2 (50)
MMII	3 (60)	2 (50)
Tronco	0	0
Face e pescoço	2 (40)	0
<b>Caso novo (sem tratamento prévio)</b>	5 (100)	4 (100)
<b>Comorbidades</b>	2 (40)	1 (25)

Legenda: M+P = tratamento com miltefosina e pentoxifilina; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

#### 4.7 ANÁLISE MULTIVARIADA

O ajuste do modelo de regressão de Cox evidenciou que a forma cutânea e pacientes que não obtiveram a cura em tratamento específico realizado há mais de

seis meses antes do ensaio clínico são fatores preditivos para a cura da leishmaniose após tratamento. Além disso observou-se que ambas as drogas empregadas no estudo não apresentaram diferença significativa quanto ao risco de cura ( $p = 0,0589$ ) (Tabela 14). Pacientes com lesão da forma cutânea apresentam um risco de cura da leishmaniose 7,73 vezes maior do que aqueles com lesão da forma mucosa ( $p = 0,0425$ ) (Tabela 14). Pacientes com LTA que fizeram tratamento específico há mais de 6 meses antes do ensaio clínico apresentaram uma chance de cura 7,91 vezes maior do que aqueles que não foram submetidos a tratamento a mais de seis meses ( $p = 0,0269$ ) (Tabela 14).

O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,63 a 0,85 indicando que não existe multicolinearidade entre as variáveis independentes.

**Tabela 14** – Análise multivariada mostrando a distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Cox e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança em relação ao desfecho de cura

Variáveis	HR Bruta		HR Ajustada*	
	RP (IC 95 %)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
<b>Sexo</b>		0,9707		0,5125
Feminino	1	-	1	-
Masculino	1,01 (0,45; 2,31)	0,9707	1,35 (0,55; 3,31)	0,5125
<b>Idade</b>		0,9127		0,1380
< 60	1	-	1	-
≥ 60	1,05 (0,46; 2,38)	0,9127	2,23 (0,77; 6,43)	0,1380
<b>Número de Lesões</b>		0,0734		0,1108
Uma	1	-	1	-
Duas	2,70 (0,91; ,7,98)	0,0734	2,77 (0,79; 9,70)	0,1108
<b>Comorbidade</b>		0,2922		0,1557
Sim	1	-	1	-
Não	1,53 (0,69; 3,39)	0,2922	2,05 (0,76; 5,51)	0,1557

<b>Duração do Tratamento</b>		0,0723		0,4090
≤ 20	1	-	1	-
> 20	0,43 (0,17; 1,08)	0,0723	2,12 (0,36; 12,66)	0,4090
<b>Tratamento prévio</b>		0,5158		0,0269
Não	1	-	1	-
Sim	1,63 (0,37; 7,08)	0,5158	7,91 (1,27; 49,41)	0,0269
<b>Forma</b>		0,0161		0,0425
Mucosa	1	-	1	-
Cutânea	3,27 (1,25; 8,58)	0,0161	7,73 (1,07; 55,72)	0,0425
<b>Grupo</b>		0,0949		0,0589
M+ P	1	-	1	-
A + P	1,99 (0,89; 4,44)	0,0949	2,44 (0,97; 6,14)	0,0589

Legenda: M+P = Miltefosine + pentoxifilina; A+P = Antimonial pentavalente + pentoxifilina

O ajuste do modelo de regressão de Cox evidenciou que a medicação antimonial + pentoxifilina, a forma cutânea e pacientes que fizeram tratamento prévio ao ensaio clínico há mais de 6 meses e não obtiveram cura são fatores preditivos para a ocorrência de efeitos adversos após tratamento. Pacientes com lesão da forma cutânea apresentam um risco de ocorrência de qualquer tipo de efeitos adversos 10,32 vezes maior do que aqueles com lesão da forma mucosa ( $p = 0,0330$ ) (Tabela 15). Pacientes que fizeram tratamento a mais de 6 meses e não obtiveram cura apresentam um risco de ocorrência de efeitos adversos 15,20 vezes maior do que aqueles que não fizeram o tratamento a mais de seis meses ( $p = 0,0090$ ) (Tabela 15). Pacientes tratados com antimonial + pentoxifilina apresentam um risco de ocorrência de algum efeito adverso 3,22 vezes maior do que aqueles tratados com miltefosina + pentoxifilina ( $p = 0,0322$ ) (Tabela 15).

O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,62 a 0,85 indicando que não existe multicolinearidade entre as variáveis independentes.

**Tabela 15** – Análise multivariada mostrando a distribuição das variáveis de estudo de acordo com as razões de prevalências bruta e ajustado conforme modelo de regressão de Cox e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança em relação aos efeitos adversos

Variáveis	HR Bruta		HR Ajustada*	
	RP (IC 95 %)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
<b>Sexo</b>		0,2281		0,8348
Feminino	1	-	1	-
Masculino	0,59 (0,25; 1,38)	0,2281	0,90 (0,35; 2,34)	0,8348
<b>Idade</b>		0,6357		0,2358
< 60	1	-	1	-
≥ 60	0,80 (0,31; 2,05)	0,6357	2,10 (0,62; 7,13)	0,2358
<b>Número de Lesões</b>		0,0734		0,1360
Uma	1	-	1	-
Duas	2,68 (0,91; 7,88)	0,0734	2,65 (0,74; 9,56)	0,1360
<b>Comorbidade</b>		0,1941		0,2325
Sim	1	-	1	-
Não	1,79 (0,74; 4,33)	0,1941	2,00 (0,64; 6,25)	0,2325
<b>Duração do Tratamento</b>		0,0152		0,5868
≤ 20	1	-	1	-
> 20	0,30 (0,11; 0,79)	0,0152	1,66 (0,27; 10,32)	0,4090
<b>Tratamento prévio</b>		0,4608		0,0090

Não	1	-	1 -	
Sim	1,74 (0,40; 7,60)	0,4608	15,20 (1,97; 117,07)	0,0090
<b>Forma</b>		0,0029		0,0330
Mucosa	1	-	1 -	
Cutânea	5,10 (1,74; 14,93)	0,0029	10,32 (1,21; 88,20)	0,0330
<b>Grupo</b>		0,0379		0,0322
M + P	1	-	1 -	
A + P	2,53 (1,05; 6,08)	0,0379	3,22 (1,10; 9,40)	0,0322

Legenda: M+P = Miltefosine + pentoxifilina; A+P = Antimonial pentavalente + pentoxifilina

O resumo das características de cada paciente e respectivos desfechos, separados por forma clínica (LM ou LC) e grupo de tratamento (M+P ou A+P) estão descritos no APENDICE V.

## 5 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novas drogas contra leishmania é raro, visto que se trata de uma doença negligenciada enquanto os relatos de resistência aos tratamentos habituais são crescentes. A miltefosina é a primeira droga oral disponível para o tratamento da leishmaniose (26) enquanto a pentoxifilina é um fármaco com ação inibitória do TNF- $\alpha$  que pode ser usado como adjuvante ao antimonial pentavalente no tratamento para a leishmaniose (45). Ainda existe pouca evidência científica publicada com a associação da miltefosina oral associada à pentoxifilina oral, porém tal associação já mostrou redução maior no número de *Leishmania* viável em comparação ao miltefosine isolado em camundongos (31), mostrando o potencial sinérgico em experimento animal (*in vivo*) desta associação.

Os antimoniais pentavalente são usados há décadas no tratamento da leishmaniose e a recomendação do MS para o tratamento da LTA em regiões de risco de LM é de injeções intravenosas ou intramusculares diárias por 30 dias associadas à pentoxifilina oral para pacientes com lesões acometendo mucosas e para pacientes apenas com lesões cutâneas a recomendação é de injeções intravenosas ou intramusculares diárias por 20 dias. (3). Tal tratamento demanda que o paciente se desloque e seja atendido diariamente em um serviço de saúde para a administração da medicação, gerando custos para o paciente, para a rede pública de saúde e para o país. Em publicação de 2021 (58), foi estimado que os custos para o tratamento de pacientes com LM foi em média de US\$ 167,66 para o esquema com antimonial pentavalente injetável associado a pentoxifilina por 30 dias enquanto para o esquema com miltefosina 150mg/dia por 28 dias foi de US\$ 259.92 (58). Porém, em tal avaliação não foram incluídos os custos decorrentes da ocorrência de efeitos adversos, nem de interrupções do tratamento e nem com a possibilidade de falha terapêutica e necessidade de novos tratamentos. Além disso, em tal avaliação foi usada uma maior dosagem de miltefosina em relação ao utilizado neste ensaio clínico e sem a associação com a pentoxifilina o que alteraria os custos estimados. O tratamento com os antimoniais apresenta diversos efeitos adversos potencialmente graves conhecidos como arritmias cardíacas, pancreatite, insuficiência renal aguda e outros (3) e devido a facilidade da via de uso e baixo perfil de toxicidade a miltefosina se apresenta como uma das principais opções para o tratamento da LTA (33).

Diante da hipótese sinérgica da associação das duas drogas orais, com o potencial de diminuição de eventos adversos e de melhorar a adesão terapêutica desenhou-se esse ensaio clínico piloto randomizado aberto multicêntrico. Este ensaio clínico piloto, baseado em uma análise pos-hoc foi representativo em relação à epidemiologia descrita para LTA, que tende acometer mais pacientes do sexo masculino, pacientes com média de idade maior na LM, devido à manifestação mais tardia (3,8). Nele a análise multivariada confirmou que a randomização foi efetiva, pois, as características epidemiológicas e clínicas pré-tratamento foram estatisticamente comparáveis nos dois grupos.

No grupo LM 80% dos pacientes tiveram lesão nasal, apenas 12% lesão apenas em palato e 8% lesão simultânea em nariz e palato reforçando o grande tropismo da *L.(V) braziliensis* pela mucosa nasal (11). Quanto à classificação de gravidade das lesões proposta por Lessa et al.(11), a maioria dos pacientes encontravam-se nos estágios mais elevados, III, IV e V e nenhum paciente no estágio I, mostrando a demora para o paciente chegar ao hospital para diagnóstico e tratamento mesmo em áreas endêmicas (41).

Entre os pacientes com LC, a maioria apresentava lesão única, com predomínio em MMII, seguido por MMSS e por face. Nenhum paciente apresentava lesões em tronco. Tal distribuição é compatível com a maior probabilidade de inoculação da leishmania pelo mosquito flebótomo em áreas expostas do corpo onde surge a lesão típica da LC (1,3). Além disso, nenhum dos pacientes com LC havia recebido tratamento prévio com drogas anti-leishmania e é sabido que LC tem menos risco de recidiva que a LM e que geralmente são formas mais iniciais e menos graves de LTA. Já no grupo LM, 3 pacientes já haviam usado alguma droga anti-leishmania previamente ao diagnóstico, pois em alguns casos a LM se apresenta anos após uma úlcera de LC (3,21). Além disso o tempo de evolução das lesões até o diagnóstico na LC se mostrou menor em relação à LM destacando a maior dificuldade diagnóstica da LM muitas vezes negligenciada mesmo em serviços de saúde especializados (21).

## 5.1 EXAMES DIAGNÓSTICOS NA LTA

Os exames laboratoriais são de fundamental importância para o diagnóstico da LTA, porém durante o período de realização do ensaio clínico, em alguns momentos, não puderam ser realizados alguns exames por falta de insumos, o que reflete a difícil realidade do sistema de saúde no país. Tal dificuldade foi mais marcante em relação a IDRMM que utiliza uma preparação antigênica de promastigotas para injeção intradérmica específica para o diagnóstico de LTA e que durante o ensaio clínico só pode ser realizada em cerca de 35% dos pacientes e foi positivo em todos eles. Durante boa parte do período do estudo houve falta do antígeno para a IDRMM devido a suspensão da produção pela empresa que fornecia esse teste para o SUS. A IDRMM é um teste de grande auxílio no diagnóstico da LTA, por sua fácil realização, rápido tempo de leitura do resultado e elevada sensibilidade, inclusive em pacientes com PCR negativo, visto que detecta a resposta imunitária celular contra a leishmania (57).

Em relação a imunofluorescência indireta, cerca de 20% dos pacientes não puderam realizar o exame por falta de reagentes na rede de saúde. Entre os pacientes que realizaram, o exame foi positivo em cerca de 80% dos casos, resultado um pouco inferior aos descritos em literatura com sensibilidade acima de 90% (12), lembrando que a sensibilidade do exame depende da técnica de execução e do tempo de evolução da doença, podendo ser negativo nos casos mais precoces (12). A imunofluorescência indireta também tem utilidade no seguimento dos pacientes após o tratamento para monitorar recidiva da doença, pois tendem a cair alguns meses após a cura (59). Todos os pacientes deste ensaio que tiveram cura, apresentaram queda ou manutenção dos títulos no exame de imunofluorescência indireta na avaliação de 180 dias do início do tratamento.

Quanto ao exame histopatológico, foi realizado em todos os pacientes, e este foi compatível com o diagnóstico em todos eles geralmente com achados de reação granulomatosa inespecífica rica em plasmócitos e histiócitos. Em cerca de 23% dos pacientes, os exames histopatológicos foram capazes de encontrar estruturas compatíveis com amastigotas confirmando o diagnóstico parasitológico da LTA. A visualização de amastigotas é rara (12), especialmente em lesões mais antigas como no caso dos pacientes com LM, mas quando ocorre é de grande auxílio para o

diagnóstico, e se mostrou relativamente elevada nesta amostra, onde considere-se há uma equipe de patologistas muito ligados e experientes no diagnóstico da LTA.

A cultura e o exame direto, que são outros exames capazes de identificar o parasito confirmando o diagnóstico, foram realizados em cerca de 56% dos pacientes. Nestes o exame direto foi positivo em 16,6% e a cultura em 33,3% dos pacientes. A positividade deste exames depende muito da técnica de coleta, preparo e leitura do material, e tendem a ser negativos em lesões com evolução superior há 3 meses (12). A sensibilidade do exame direto varia de 15 a 70% na literatura, enquanto a sensibilidade da cultura é um pouco maior e varia de 40 a 75% (12), portanto na nossa amostra a sensibilidade da cultura ficou um pouco abaixo do esperado.

O exame de PCR feito inicialmente nas amostras de fragmentos de mucosa e de pele para detecção de *Leishmania spp.* foi realizado em 65% dos pacientes e mostrou-se positivo em 75% destes. Na sequência, o exame utilizando primer específico para *L.(V.) braziliensis* foi capaz de identificar essa espécie em todos os pacientes positivos no primeiro exame (48-50). Confirmando a grande predominância da *L.(V.) braziliensis* na região centro-oeste do Brasil(60), especialmente entre os pacientes com lesões mucosas (3,17,61). A sensibilidade e especificidade destes testes tende a ser bem elevada e as técnicas utilizando PCR inclusive com identificação de espécie tem sido cada vez mais utilizadas. A especificidade é de cerca de 96-100% e a sensibilidade varia de 60 a 100% de acordo com as técnicas utilizadas (12,48-50,57,60,62-64)

## 5.2 TEMPO DE TRATAMENTO NOS GRUPOS DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento no grupo controle (A+P) foi estabelecido inicialmente de acordo com a preconização do MS (3) para tratamento da LC com antimonial, 20 dias e LM, antimonial e pentoxifilina, 30 dias. Para o grupo LM que usou M+P, o tempo de tratamento foi de 28 dias, que é o tempo recomendado na literatura pela OPAS/OMS (26,29,32,36).

A média de duração do tratamento em ambos o grupos, considerando o número de dias em que se usou a medicação foi semelhante (cerca de 22 dias no grupo M+P e 26 dias no A+P), porém no grupo M+P apenas 13% (3 pacientes) precisaram

interromper o tratamento por EA graves, enquanto no grupo A+P 57% (12 pacientes), com valor de  $p=0,027$ , reforçando a diferença da frequência e da gravidade desses efeitos adversos. Além disto, no grupo A+P os pacientes demoraram mais para retomar o tratamento chegando até a 42 dias de interrupção e com média de 10 dias de interrupção neste grupo A+P em contraste com a média de 0,15 dias de média de tempo de interrupção no grupo M+P. Desta forma, a média do número de dias do início da administração da medicação até a sua conclusão foi significativamente maior no grupo A+P (38 *versus* 23 dias) com valor de  $p=0,014$ . O período de tempo total em que ocorreu o tratamento variou de zero a 54 dias, sendo zero dias o paciente que após ser randomizado para o grupo M+P evoluiu com piora de obstrução em orofaringe não sendo capaz de deglutir os comprimidos, portanto foi encaminhado para tratamento com ABL. Assim, apenas um paciente não tolerou o tratamento completou e teve que trocar para ABL por efeitos adversos graves.

### 5.3 DOSE DAS DROGAS USADAS PELOS GRUPOS DE TRATAMENTO

No grupo experimental, a dose preconizada foi de 50mg em duas tomadas ao dia, portanto, de 100mg/dia. Com isso a dose por quilograma de peso variou de 1,13 a 1,79mg/kg/dia, com média de 1,36mg/kg/dia. Tal dose já se mostrou eficaz em monoterapia em ensaio clínico randomizado (39) e é menor que as doses inicialmente descritas que preconizavam 2 a 2,5mg/kg dia(26,29,32,36), fazendo uso de 3 comprimidos de 50mg por dia. O intuito de usar uma dose menor e já se mostrou eficaz anteriormente (39) foi de tentar minimizar os eventos adversos e complementar o tratamento com a combinação de drogas.

No grupo que recebeu o antimonial pentavalente, a dose preconizada foi de 20mg de Sb5+/kg/dia, conforme recomendado para pacientes com LM pelo MS (3) respeitando-se o limite máximo de 1215mg/dia. Desta forma a dose média de Sb5+ foi de 17,19mg/kg/dia.

Foi realizada uma avaliação clínica de cicatrização das lesões 30 dias após o início dos tratamentos, e 27% dos pacientes já apresentavam cicatrização completa no grupo M+P e 38% no grupo A+P, indicando uma tendência de resposta mais rápida com o tratamento com o antimonial, também observada em outros ensaios clínicos já

publicados (33), porém sem diferença estatística. Já na avaliação de 90 e 180 dias após o início do tratamento não houve diferença entre os grupos, apontando para a eficácia do tratamento experimental proposto.

#### 5.4 EFEITOS ADVERSOS NOS GRUPOS DE TRATAMENTO

Uma das avaliações mais importantes durante um novo ensaio clínico é em relação aos eventos adversos. Neste ensaio clínico foi feita uma avaliação quanto a presença ou não de efeitos adversos bem como a descrição de tais eventos e a necessidade de interrupção do tratamento devido a ocorrência dos mesmos.

Na avaliação quantitativa observou-se que cerca de 50% dos pacientes do grupo M+P apresentaram algum efeito adverso enquanto no grupo A+P esse número chegou a 90%, com valor de  $p=0,003$  reforçando a diferença significativa na frequência de ocorrência dos efeitos adversos. Além desta diferença, o tipo de EA foi diferente em ambos grupos. No grupo M+P, que usou duas drogas orais, houve um grande predomínio de efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor epigástrica classificados como efeitos adversos leves e que são compatíveis com os eventos adversos descritos da miltefosina (27,30,33,36,39). No grupo M+P, apenas um paciente apresentou elevação de transaminases hepáticas e este precisou interromper o tratamento e foi tratado com ABL. Nenhum paciente do grupo M+P apresentou alteração de provas renais, elevação de amilase, alterações em eletrocardiograma (alargamento do intervalo QTc), nem anemia, efeitos estes considerados graves.

Portanto se considerarmos a presença de eventos adversos graves e que levaram à necessidade de troca terapêutica houve apenas 1 paciente (4,45%) do grupo M+P todos os outros pacientes apresentaram apenas efeitos adversos leves. O outro paciente, do grupo M+P que usou ABL foi por edema de laringe impedindo a deglutição dos comprimidos e, portanto, não apresentou efeitos adverso grave.

Enquanto isto, no grupo A+P houve predomínio de mialgia (57%) e astenia (24%) entre os sintomas leves mais frequentes durante o tratamento. Porém houve um percentual maior de pacientes com efeitos adversos graves como 33% com elevação de transaminases, 14% de alteração de provas renais e 5% de alargamento

do intervalo QT corrigido (2,5). Dentre os pacientes do grupo A+P, 5 pacientes (23%) necessitaram troca do tratamento para ABL pela persistência e gravidade dos efeitos adversos.

Portanto, no grupo M+P houve menor percentual de ocorrência de efeitos adversos, sendo estes em geral leves enquanto no grupo A+P houve uma maior frequência de efeitos adversos graves.

#### **5.4.1 Subgrupo LM**

Quando avaliamos o subgrupo de pacientes com LM, nota-se uma média de idade mais elevada bem como um tempo de duração de doença maior, em concordância com a literatura (39). Diante disto, espera-se uma taxa de cura menor e maior taxa de efeitos adversos neste grupo.

Cerca de 92% dos pacientes do grupo A+P apresentaram algum efeito adverso leve e 75% apresentaram algum efeito adverso grave e precisaram interromper o tratamento em algum momento devido a estes efeitos adversos, sendo que 33% precisaram interromper definitivamente o tratamento e trocar para ABL. Tais números estão em concordância com a literatura de elevado percentual de toxicidade dos antimoniais pentavalente, especialmente nos pacientes com LM (2,39,65).

Já no subgrupo de pacientes com LM que usaram M+P o percentual de presença de efeitos adversos foi bem menor, sendo que 38% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso leve e apenas 1 paciente precisou interromper e trocar o tratamento para ABL devido a efeito adverso grave. O outro paciente que necessitou usar ABL foi por impossibilidade de deglutir os comprimidos.

No subgrupo LM não houve diferença entre os 2 grupos de tratamento usados entre o número de pacientes que já apresentavam lesões completamente cicatrizadas nas avaliações de 90 e 180 dias.

### 5.4.2 Subgrupo LC

No subgrupo LC, a média de idade dos pacientes e o tempo de evolução das lesões foi menor que no subgrupo LM, bem como a necessidade de interrupção dos tratamentos por eventos adversos. No grupo M+P 66% dos pacientes apresentaram algum efeito adverso leve e nenhum deles apresentou efeitos adversos graves. Apenas 1 paciente precisou interromper a medicação e não houve necessidade de troca do tratamento para ABL, pois após 3 dias de interrupção pode retomar e completar o tratamento. No grupo A+P, todos os pacientes apresentaram algum efeito adverso leve e 22% dos pacientes apresentaram efeitos adversos graves e precisaram interromper a medicação e 1 paciente precisou trocar para ABL, reforçando a maior gravidade dos efeitos adversos relacionados ao tratamento do grupo A+P.

Quanto ao tempo para cicatrização completa das lesões cutâneas, observou-se cicatrização completa após 30 dias do início do tratamento em 44% dos pacientes no grupo A+P e 22% no grupo M+P, mostrando, aparentemente, um tempo menor de cicatrização com o uso do antimonial pentavalente, em concordância com a literatura (33). Porém na avaliação após 90 e 180 dias do início do tratamento 78% dos pacientes do grupo A+P tinha lesões completamente cicatrizadas e 55% no grupo M+P, sem diferença significativa entre os grupos.

### 5.5 VARIÁVEIS QUE INFLUENCIARAM A CURA NO GRUPO M+P

Quando avaliamos apenas os pacientes do grupo experimental M+P, a fim de identificar possíveis diferenças que influenciaram a cura, observamos que aqueles que não curaram tiveram uma média de idade um pouco mais elevada, tempo de evolução das lesões superior, e dose de medicação por kg de peso menor. Todas essas tendências nas diferenças indicam uma maior chance de falha terapêutica, porém devido ao pequeno número de pacientes quando se avalia um subgrupo não se consegue estabelecer relevância estatística. Além disso, no subgrupo com LM que teve falha terapêutica, a classificação de gravidade de Lessa(11) foi maior, com 2 dos

3 pacientes com lesão em mucosa nasal classificados no grau V, porém tal diferença de estratificação de gravidade não apresentou relevância estatística.

## 5.6 ANÁLISE MULTIVARIADA REALIZADA EM RELAÇÃO AOS 2 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS USADOS

Realizou-se a avaliação do poder de impacto de diversas variáveis na cura e efeitos adversos apresentados pelos doentes.

Os pacientes com LC apresentaram risco de cura 7,73 vezes maior que os pacientes com LM. Tal resultado é esperado, pois se sabe que LM é a forma mais grave e difícil de tratar de LTA (5,21,36). O subgrupo de pacientes com LC, apresentou também 10,32 vezes mais risco de eventos adversos que os pacientes com LM. Porém, quando se avalia o tipo e a classificação de gravidade dos eventos adversos observa-se que houve mais efeitos adversos graves no grupo LM (40%) quando comparado ao grupo de LC (11%). No grupo LM foram observadas elevação de transaminases (20%), alteração de função renal (12%), elevação de amilase (8%) e alargamento de intervalo QT corrigido (4%), especialmente nos pacientes do grupo de tratamento A+P. Já no grupo LC, dos eventos descritos anteriormente houve apenas casos de elevação de transaminases em (17%). Os outros eventos adversos relatados foram menos graves e menos persistentes como mialgia e náuseas.

Além disto, pacientes que já haviam usado algum tratamento com drogas específicas para leishmaniose há mais de 6 meses também apresentaram risco de cura 7,91 vezes maior e tiveram risco de eventos adversos 15,20 vezes maior que os que nunca haviam recebido tratamento específico. Estes resultados podem ser devido ao tratamento parcial da doença e ao efeito residual das medicações usadas previamente, pois sabe-se que geralmente as drogas usadas para leishmaniose são de depósito principalmente o antimonial (2,65). Acredita-se que isto não interfira no resultado entre os grupos de tratamento pois esta variável estava incluída na homogeneidade entre os grupos.

Após o ajuste do modelo de regressão de Cox, não houve diferença significativa quanto à cura de ambos tratamentos ( $p=0,0589$ ). Nesta avaliação, o tratamento experimental proposto mostrou resultado igual ao tratamento controle e ao tratamento

padrão atualmente recomendado no país para LM. Tal resultado esta em concordância com os relatos de literatura de ensaios clínicos realizados no país com uso da miltefosina em monoterapia com dose de até 2,5mg/kg/dia (3 cápsulas de 50mg/dia) (29,32) bem como o ensaio clínico realizado neste centro com dose de 1,3 a 2,0mg/kg/dia em pacientes com LM(39). Além disso, paciente tratados com A+P apresentaram risco de ocorrência de eventos adversos significativamente mais elevados que os tratados com o esquema proposto M+P (risco 3,22 vezes maior ( $p=0,0322$ ), e com menos efeitos adversos no total e especialmente menos efeitos adversos graves dentre estes. Desta forma, a associação terapêutica proposta M+P se mostrou eficaz e com menos eventos adversos.

## 5.7 SEGUIMENTO DE LONGO PRAZO

Consideramos para os cálculos e avaliações estatísticas desta tese o seguimento de todos os pacientes até 180 dias após o início de tratamento. Porém, todos ainda seguem em acompanhamento anual no ambulatório de dermatologia.

Até fevereiro de 2021, dentre os pacientes de LM do grupo experimental M+P, 7 dos 9 pacientes considerados curados na avaliação de 180 dias seguem curados, sendo 2 destes com seguimento de 5 anos, mostrando uma boa tendência de manutenção do resultado do tratamento utilizado. Dois pacientes apresentaram recidiva ou reinfeção depois de 1 ano do início do tratamento, um deles com lesão cutânea nova associada a recidiva da lesão mucosa e outro apenas com lesão mucosa. Entre os pacientes de LM do grupo A+P os 7 pacientes considerados curados seguem curados, 2 com acompanhamento de 4 anos.

No subgrupo de pacientes com LC, todos os pacientes curados em ambos os grupos de tratamento seguem curados, sendo 6 pacientes já com 2 anos de seguimento e nenhum com manifestação de sintomas mucosos, o que também revela uma boa tendência de manutenção dos resultados obtidos com os esquemas terapêuticos estudados

O seguimento a longo prazo é importante, especialmente nos casos de LM, para monitorar o surgimento de falhas terapêuticas e garantir a cura a longo prazo

(18)

## 5.8 VIESES E LIMITAÇÕES

Optou-se pelo não cegamento do ensaio devido a diferença na via de administração das medicações, visto que o antimonial pentavalente é injetável e as demais drogas orais, o que geraria custos adicionais ao serviço público de saúde pela necessidade da administração diária de uma placebo injetável, além de riscos de infecção e complicações locais nos sítios de injeção diária. Acredita-se que o não cegamento não gere prejuízo importante na análise do ensaio clínico piloto, pois se trata de doença infecciosa com critérios objetivos de cura. Desta forma houve cegamento apenas na análise estatística, onde o profissional que fez a análise estatística não sabia de qual grupo eram os dados avaliados e nem quais resultados esperados.

A realização do ensaio multicêntrico, incluindo pacientes em dois centros de referência em estados diferentes do país traz como ganho uma população mais diversa, com maior chance de representar a população geral da região, além disso aumenta a amostra, já que, principalmente a leishmaniose com sintomatologia e acometimento mucoso é rara. Entretanto, o fato de serem dois centros especializados em tratamento de LTA e referência em suas regiões pode gerar um viés de seleção, sendo incluídos pacientes mais graves que não puderam ser tratados na atenção primária em saúde e diminuindo a validade externa do estudo.

O uso de uma amostra de conveniência, se justifica pela limitação da disponibilidade de obtenção da miltefosina e pela raridade do acometimento mucoso da LTA. Quando se iniciou o ensaio clínico em 2015 foram incluídos apenas pacientes com LM e na época a miltefosina não era padronizada no país e foi obtida em processo de importação para uso no estudo. E mesmo após a incorporação da droga no SUS pela Portaria nº 60 de 31 de outubro de 2018, para tratamento da LTA, a mesma não se encontra ainda disponível na rede para uso populacional. Porém, após a obtenção de mais medicação e aprovação pelo Comitê de Ética, ampliou-se o ensaio clínico para pacientes com LC após 3 anos de seu início.

Desta forma, inicialmente determinamos fundamentalmente a nossa amostra por conveniência de acordo com a medicação recebida, considerando apenas pacientes com LM. Diante dos resultados preliminares dos primeiros 4 pacientes, considerados os mesmos como um ensaio piloto dentro deste ensaio clínico, onde o

desfecho final foi de cura após o uso contínuo de M+P (A) versus A+P (B) e um desfecho de intenção de tratamento no qual a interrupção das medicações por mais de uma semana foi considerada falha terapêutica, um  $\alpha$  (probabilidade de erro) de 0,05, um poder de  $(1 - \beta)$  de 0,95 e uma taxa recrutamento de 1:1. Encontramos uma taxa de cura para A de 75% e para B de 25% entre esses primeiros pacientes. Baseados nos dados acima, a amostra mínima necessária para este estudo seria de 56 (28 em cada grupo) considerando apenas a LM confirmada. Incluímos até o momento do fechamento para esta análise piloto 43 pacientes sendo 25 com LM e 18 com LC, sendo uma amostra ainda pequena, porém o ensaio clínico segue em andamento.

A randomização foi feita por meio de uma lista de dois grupos na proporção 1:1 com blocos de 4, 6 e 8 gerada de forma automatizada por meio do sistema randomização online *Sealed Envelop™ Sealed Envelope Ltd. 2019* (51), o que permitiu que a sigilo da lista fosse mantido durante todo o estudo, pois apenas após a inclusão o paciente era inserido no sistema do site usado e se revelava o grupo pertencente, minimizando assim, possíveis vieses na seleção e randomização.

## 5.9 IMPRESSÕES FINAIS

Os dois esquemas terapêuticos apresentaram boa taxa de cura e boa adesão terapêuticas, não ocorrendo abandono de tratamento, mas subjetivamente a maioria dos pacientes, quando questionados, preferiu a modalidade terapêutica apenas com medicações orais (M+P), especialmente pela possibilidade de tomar a medicação em casa e não precisar se deslocar diariamente a um centro de saúde, mas também pelo fato de não precisar de injeções dolorosas.

Até o momento os resultados obtidos com o esquema de tratamento proposto foram animadores com cura equivalente ao esquema considerado padrão ouro com menor frequência e gravidade de EA, porém estes ainda são resultados com um número de pacientes limitado. Desta forma, é fundamental a ampliação do estudo de tal esquema (M+P), seja por meio de ensaio clínico randomizado explanatório ou mesmo pragmático, para que se possa obter dados conclusivos sobre a eficácia desta associação terapêutica.

## 6 CONCLUSÃO

O perfil epidemiológico da leishmaniose tegumentar americana (LTA): idade, sexo, peso, comorbidades e dados clínicos: tempo de evolução, número, localização principal, maior diâmetro para lesões cutâneas, estágio de gravidade para lesões mucosas e tratamento prévio foi equivalente entre os grupos de tratamento estudados: miltefosine + pentoxifilina (M+P) e antimonial + pentoxifilina (A+P).

O tratamento oral com miltefosine e pentoxifilina apresentou a mesma eficácia do tratamento com antimonial associado à pentoxifilina na leishmaniose tegumentar americana.

Os efeitos adversos foram significativamente mais frequentes e mais graves no grupo submetido ao tratamento com antimonial e pentoxifilina.

A cura dos pacientes com LTA com os dois esquemas terapêuticos, foi influenciada pela forma da doença sendo, a LC de mais fácil cura.

O uso do antimonial no esquema terapêutico causou significativamente mais interrupções do tratamento e alongou o período total de tratamento na forma cutânea até 61 dias e na forma mucosa até 94 dias.

Houve boa adesão aos esquemas terapêuticos estudados não tendo havido abandono aos tratamentos.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2018 Aug 16:1–20.
2. Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor & Francis; 2019 Jun 4;20(10):1251–65.
3. Brasil Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico]. 2017 Apr 24:1–191.
4. Rugani JN, Quaresma PF, Gontijo CF, Soares RP, Monte-Neto RL. Intraspecies susceptibility of *Leishmania (Viannia) braziliensis* to antileishmanial drugs: Antimony resistance in human isolates from atypical lesions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Elsevier; 2018 Dec 1; 108:1170–80.
5. Ventin F, Cincurá C, Machado PRL. Safety and efficacy of Miltefosine monotherapy and Pentoxifylline associated with Pentavalent Antimony in treating Mucosal Leishmaniasis. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. Taylor & Francis; 2018 Feb 2;0(0):1–26.
6. Santini MS, Acosta MM, Utgés ME, Aldaz ME, Salomón OD. Presence of *Lutzomyia longipalpis* and *Nyssomyia whitmani* in Entre Rios, Argentina. *Rev Inst Med trop S Paulo*. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo; 2018;60(0):811–4.
7. Navarrete-Dechent C, Cevallos C, Jercic MI, Saldias-Fuentes C, González S, Labarca J. Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* y uso de anfotericina B liposomal. Comunicación de un caso clínico importado. *Rev chil infectol*. Sociedad Chilena de Infectología; 2018;35(5):612–6.
8. Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF,

- Brasil. *An Bras Dermatol. Sociedade Brasileira de Dermatologia*; 2005 Jun 30;80(3):249–54.
9. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, López-Vélez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017 Jan 11;96(1):24–45.
  10. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007 Aug;77(2):266–74.
  11. Lessa HA, Lessa MM, Guimarães LH, Lima CMF, Arruda S, Machado PR, et al. A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012 Jun;106(6):376–81.
  12. Gomes CM, de Paula NA, Morais OO de, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RNR. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2nd ed. *Sociedade Brasileira de Dermatologia*; 2014 Sep;89(5):701–9.
  13. Boukthir A, Bettaieb J, AC Erber, Bouguerra H, Mallekh R, Naouar I et al. Psycho-social impacts, experiences and perspectives of patients with Cutaneous Leishmaniasis regarding treatment options and case management: An exploratory qualitative study in Tunisia. 2020 Nov 23;1–16.
  14. Erber AC, Arana B, Salah AB, Bennis I, Boukthir A, Noriega MMC et al. Patients' preferences of cutaneous leishmaniasis treatment outcomes: Findings from an international qualitative study. 2020 Feb 28;1–21.
  15. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Skin Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009 Apr 15;180(2):1735–115.

16. González U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 Oct 8;30(7):519–102.
17. Pinart M, Rueda J-R, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020 Aug 27;180(5):1735–337.
18. Olliaro P, Grogl M, Boni M, Carvalho EM, Chebli H, Cisse M, et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. PLoS Negl Trop Dis. Public Library of Science; 2018 Jan 12;12(1): e0006141.
19. Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health. 2019;41: e2019011–3.
20. Ponte-Sucre A, Gamarro F, Dujardin J-C, Barrett MP, López-Vélez R, García-Hernández R, et al. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. Maes L, editor. PLoS Negl Trop Dis. Public Library of Science; 2017 Dec 14;11(12): e0006052–24.
21. Pedras MJ, Carvalho J de P, Silva RED, Ramalho DB, Senna MCR de, Moreira HSA, et al. Mucosal leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. Rev Soc Bras Med Trop. 2018 Jun;51(3):318–23.
22. Lima EB de, Porto C, Motta JOCD, Sampaio RNR. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. An Bras Dermatol. 6 ed. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2007 Apr;82(2):111–24.
23. Barkati S, Ndao M, Libman M. Cutaneous leishmaniasis in the 21st century. Current Opinion in Infectious Diseases. 2019 Oct;32(5):419–25.
24. Cantanhêde LM, da Silva Júnior CF, Ito MM, Filipin KP, Nicolete R, Salcedo JMV, et al. Further Evidence of an Association between the Presence of Leishmania RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary

- Leishmaniasis Patients. Bates PA, editor. PLoS Negl Trop Dis. Public Library of Science; 2015 Sep 15;9(9): e0004079–11.
25. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARRD, Fontes CJF. [Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate]. Rev Soc Bras Med Trop. SBMT; 2006 Mar;39(2):139–45.
  26. 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 Nov 28;347(22):1739–46.
  27. 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. 2003 Sep 26;193(4):173–80.
  28. Ministério da Saúde. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. 2018 Oct 31;1–34.
  29. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes 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 Dec;4(12): e912.
  30. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury. 2019 Oct 22:1–6.
  31. Santarem AAA, Greggianin GF, Debastiani RG, Ribeiro JBP, Polli DA, Sampaio RNR. Effectiveness of miltefosine-pentoxifylline compared to miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in C57Bl/6 mice. Rev Soc Bras Med Trop. 2014 Aug;47(4):517–20.
  32. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Talhari S, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, 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. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2011 Feb 4;84(2):255–60.

33. Mendes L, Guerra JO, Costa B, da Silva AS, Graas Barbosa Guerra das M, Ortiz J, et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: A randomized and controlled trial. *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases; 2021 Feb 1; 103:358–63.
34. Machado PRL, Penna G. Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2012 Apr 1;25(2):141.
35. Zanelli G, Rossetti B, Gagliardini R, Paglicci L, Tordini G, Miracco C, et al. Use of miltefosine in a patient with mucosal leishmaniasis and HIV-coinfection: a challenge in long-term management. *Infez Med*. 2019 Dec 1;27(4):452–5.
36. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 May 1;38(9):1266–72.
37. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Feb 1;44(3):350–6.
38. 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. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009 Sep;81(3):387–9.
39. Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR de, Porto C, Motta J de OCD, Pereira LI de A, et al. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop. SBMT*; 2019;52(5):701–8.
40. Tintaya C, Berman J, Luque C, Rivero D, Ajata A, Soto P, et al. Miltefosine Combined with Intralesional Pentamidine for *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis in Bolivia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018 Nov 7;99(5):1153–5.

41. Calvopina M, Jijon S, Serrano E, Kato H. Case Report: Successful Treatment with Miltefosine of Severe New World Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania guyanensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020 Aug;103(2):752–5.
42. Fernández OL, Diaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodríguez I, et al. Miltefosine and Antimonial Drug Susceptibility of *Leishmania Viannia* Species and Populations in Regions of High Transmission in Colombia. Ghedin E, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 22;8(5):e2871–11.
43. Berman JJ. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008 Sep;4(9):1209–16.
44. Gonzalez-Fajardo L, Fernández OL, McMahon-Pratt D, Saravia NG. Ex Vivo Host and Parasite Response to Antileishmanial Drugs and Immunomodulators. Fujiwara RT, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2015 May 29;9(5):e0003820–19.
45. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral Pentoxifylline Combined with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Mucosal Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Mar 15;44(6):788–93.
46. Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol*. 3rd ed. Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2011 Jun;86(3):497–506.
47. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2006 Jul;45(7):819–21.
48. Sampaio RNR, Gomes CM. Acurácia da qPCR associada ao cultivo no meio Novy-MacNeal-Nicolle no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. 2019 Feb 26. Available from: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/36002>

49. Bergmann JO, de Castro Moreira dos Santos Júnior A, Santos LS, Silva VM, Pompeu CB, Arabi AYM, et al. Accuracy of a TaqMan-based real-time polymerase chain reaction combined to a Novy-MacNeal-Nicolle medium culture for the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. John Wiley & Sons, Ltd; 2019 May 1;33(5):e188–90.
50. Gomes CM, Cesetti MV, de Paula NA, Vernal S, Gupta G, Sampaio RNR, et al. Field Validation of SYBR Green- and TaqMan-Based Real-Time PCR Using Biopsy and Swab Samples to Diagnose American Tegumentary Leishmaniasis in an Area Where *Leishmania (Viannia) braziliensis* Is Endemic. *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology Journals; 2017 Feb;55(2):526–34.
51. *Create a blocked randomisation list* [Internet]. [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>
52. Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, da Motta JOC, de Paula CDR, Porto C, et al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *IJP: Drugs and Drug Resistance*. Elsevier Ltd; 2020 Dec 1; 14:257–63.
53. Allison PD. Logistic Regression Using the SAS System - Theory and Application. North Carolina: SAS Institute. Chapter 3 pag. 48-51. 2001
54. Hosmer DR, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. Chapter 4: pag88. Wiley. New York. 1989.
55. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. BioMed Central; 2003 Dec 1;3(1):1–13.
56. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med*. Public Library of Science; 2010 Mar 24;7(3): e1000251–7.

57. Pinheiro ABS, Kurizky PS, Ferreira MF, Mota MAS, Ribeiro JS, Oliveira EZ, et al. The accuracy of the Montenegro skin test for leishmaniasis in PCR-negative patients. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020 Apr 22;1–6.
58. Carvalho J de P, Assis TM de, Simões TC, Assis TM de, Simões TC, Cota G. Estimating direct costs of the treatment for mucosal leishmaniasis in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop. SBMT*; 54.
59. Gontijo B, Carvalho M de LR. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop. SBMT*; 36(1):71–80.
60. Carvalho M de LR, de Andrade ASR, Fontes CJF, Hueb M, de Oliveira Silva S, Melo MN. *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the prevalent species infecting patients with tegumentary leishmaniasis from Mato Grosso State, Brazil. *Acta Tropica*. Elsevier; 2006 Jul 1;98(3):277–85.
61. Machado PR, Ampuero J, Guimaraes 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. Buffet P, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Dec 21;4(12): e912–6.
62. Yehia L, Adib-Houreh M, Raslan WF, Kibbi A-G, Loya A, Firooz A, et al. Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species identification: analysis of 122 biopsies with varied parasite index. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2012 Feb 16;39(3):347–55.
63. Tsukayama P, Núñez JH, De Los Santos M, Soberón V, Lucas CM, Matlashewski G, et al. A FRET-Based Real-Time PCR Assay to Identify the Main Causal Agents of New World Tegumentary Leishmaniasis. Jaffe CL, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2013 Jan 3;7(1): e1956–9.
64. Graça GCD, Volpini AC, Romero GAS, Oliveira Neto MP de, Hueb M, Porrozzi R, et al. Development and validation of PCR-based assays for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis and identification of the parasite species. *Mem Inst Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz*; 2012 Aug;107(5):664–74.

65. Berbert TRN, Mello TFP de, Wolf Nassif P, Mota CA, Silveira AV, Duarte GC, et al. Review Article Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. *Dermatology Research and Practice*. Hindawi; 2018 Dec 24:1–21.

## APENDICE I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**Estudo randomizado, controlado, empregando miltefosina e pentoxifilina para o tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea e mucosa.**”

A leishmaniose tegumentar americana é uma doença infecciosa que tem tratamento acessível no território brasileiro.

O objetivo do estudo é avaliar a eficácia da associação miltefosina e pentoxifilina no tratamento da leishmaniose com acometimento cutâneo (pele) e de mucosas (como boca, nariz) tendo como referência de tratamento padrão, o antimonial pentavalente. Buscamos aqui avaliar um tratamento mais fácil por ser com medicação oral (comprimidos), mais seguro e possivelmente mais eficaz. Os benefícios de participar da pesquisa são a possibilidade de produzir dados científicos que ajudem a implementar um tratamento oral e com menos efeitos adversos a futuros pacientes.

O Sr (a). será sorteado para participar de um dos dois grupos do estudo, e receberá o tratamento correspondente ao grupo, podendo ser a associação dos dois medicamentos em comprimido (miltefosina e pentoxifilina) ou a associação da medicação injetável (antimonial pentavalente) e mais um comprimido (pentoxifilina). Ambos os tratamentos tem se mostrado seguros e eficazes para o tratamento da leishmaniose em estudos científicos já da literatura médica. Serão feitos exames laboratoriais de sangue e eletrocardiograma semanalmente a fim de monitorar possíveis alterações das funções dos rins, fígado e possível efeito colateral, que caso sejam detectados o tratamento será suspenso e trocado, se necessário. Os efeitos colaterais possíveis são: enjoos, vômitos, diarreia e dor de cabeça, e em caso de gravidez há possibilidade de malformação do bebê. Portanto não devem ser usados em caso de gravidez. Em caso de suspeita de gravidez ou gravidez confirmada o tratamento deve ser interrompido e deve procurar os pesquisadores o quanto antes. Todos os dados da pesquisa serão confidenciais e só poderão ser utilizados para publicação científica em revista médica, não permitindo a identificação pessoal. Não haverá custos com a participação no estudo. Garantimos que o participante da pesquisa receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Esclarecemos que a participação neste estudo é *voluntária* e não será remunerado que este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do atendimento médico. Garantimos a confidencialidade das informações geradas e a privacidade do sujeito da pesquisa. Não será revelado o nome de qualquer participante. Os dados obtidos do estudo poderão ser usados para elaboração de artigo científico, tese de mestrado ou doutorado. Eventuais dúvidas poderão ser sanadas, a qualquer momento no telefone 2028-5415 (serviço de Dermatologia) através de contato direto com a equipe de pesquisa.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ fui informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito,

Ou

Eu, \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_, responsável legal por \_\_\_\_\_, RG nº \_\_\_\_\_ fui informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

#### **Dados de identificação**

Título do Projeto: “**Estudo randomizado, controlado, empregando miltefosina e pentoxifilina para o tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa.**”

Pesquisadores Responsáveis: Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio e Sofia Sales Martins

Instituição a que pertence o Pesquisadores Responsáveis: Universidade de Brasília e Hospital Universitário de Brasília

Telefones para contato: (61) 2028-5415 Endereço: SGAN avenida L2 norte, quadra 605.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

ou

\_\_\_\_\_  
Dra. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio  
RG: 355154 Cel: 99155-4039

\_\_\_\_\_  
Dra. Sofia Sales Martins  
RG: 2422639 Cel: 98152-2005

## APÊNDICE II

### **Universidade de Brasília Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

#### **Termo de Autorização para Utilização de Imagem e Som de Voz para fins de pesquisa**

Eu, \_\_\_\_\_, autorizo a utilização da minha imagem e som de voz, na qualidade de participante/entrevistado(a) no projeto de pesquisa intitulado *Estudo randomizado, controlado, empregando miltefosine e pentoxifilina para o tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea e mucosa*, sob responsabilidade de *Sofia Sales Martins* vinculado(a) ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Universidade de Brasília.

Minha imagem e som de voz podem ser utilizadas apenas para análise por parte da equipe de pesquisa e apresentações em conferências médicas, artigos científicos e elaboração de tese de mestrado e/ou doutorado.

Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem nem som de voz por qualquer meio de comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, exceto nas atividades vinculadas ao ensino e a pesquisa explicitadas acima. Tenho ciência também de que a guarda e demais procedimentos de segurança com relação às imagens e sons de voz são de responsabilidade do(a) pesquisador(a) responsável.

Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de pesquisa, nos termos acima descritos, da minha imagem e som de voz.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o(a) pesquisador(a) responsável pela pesquisa e a outra com o(a) participante.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) participante

\_\_\_\_\_  
Nome e Assinatura do (a) pesquisador (a)

Brasília, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## APENDICE III

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA

ESTUDO MILTEFOSINE E PENTOXIFILINA NA LEISHMANIOSE MUCOSA

### 1- Identificação

Nome: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_  
 Procedência: \_\_\_\_\_

### 2- HMA:

Local de infecção (UF): \_\_\_\_\_ Tempo de Evolução: \_\_\_\_\_ Epidemiologia: +/- ( )  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 3- Antecedentes:

Comorbidades: Sim ( ) Não ( ) Alergias: Sim ( ) Não ( )

Medicações em uso : \_\_\_\_\_

### 4- Queixas: Marcar (S) para Sim ou (N) para Não

- Obstrução Nasal ( ) - Sangramento ( ) - Dor ( ) - Coriza ( ) - Dificuldade para deglutir ( ) - Secreção ( ) - Dificuldade para respirar ( ) - Crosta ( ) - Prurido ( )

### 5- Exame Físico: Marcar (S) para Sim ou (N) para Não

- Cicatriz ou lesão cutânea prévia ( ) - Deformidade externa nasal ( )  
 - Úlcera nasal ( ) - Infiltração mucosa nasal ( ) - Perfuração de septo nasal  
 - Destruição septal total ( ) - Fístula orofaríngea ( )  
 - Lesão na cavidade oral ( ) Tipo: infiltração ( ) Úlcera ( ) Local: \_\_\_\_\_  
 \_ Rinoscopia: \_\_\_\_\_  
 \_ Nasofibroscopia: \_\_\_\_\_

### 6- Diagnóstico: - Identificação da 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: \_\_\_\_\_ Início: / / Fim: / /  
 Interrupção? \_\_\_\_\_ Usou outra medicação? Sim ( ) Não ( ) -  
 Efeitos Adversos: Sim ( ) Não ( ) Sintomáticos? Sim ( ) Não ( ) Quais efeitos? \_\_\_\_\_

## 8 - Exames Laboratoriais

Data	Pré - tto	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	D30 pós	D60 pós	D90 pós	D180 pós
ECG									
Qtc									
Hb									
Hemat									
Leuco									
Plaq									
VHS									
Glic									
Uréia									
Creat									
TGO									
TGP									
BT									
BD									
Fal									
Na									
K									
CPK									
Ptn Tot									
Alb									

## 9- Aspecto da lesão após tratamento:

Aspecto da lesão	Fim TTO	D30	D90	D180
Ativa				
Em Cicatrização				
Cicatrizada				

10- Desfecho: Cura ( ) Falha ( ) Abandono ( ) Toxicidade/ Retirado do estudo ( )

11- Paciente refere melhora dos sintomas? Sim ( ) Não ( )

Obs: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## APENDICE IV

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA

ESTUDO MILTEFOSINE E PENTOXIFILINA NA LEISHMANIOSE CUTÂNEA

1- Identificação

Nome: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_  
 Procedência: \_\_\_\_\_

2- HMA:

Local de infecção (UF): \_\_\_\_\_ Tempo de Evolução (Doença): \_\_\_\_\_ Epidemiologia:  
 +/- ( )

---



---

3- Antecedentes:

Comorbidades: Sim ( ) Não ( ) Alergias: Sim ( ) Não ( )  
 Medicações em uso : \_\_\_\_\_

4- Queixas: Marcar (S) para Sim ou (N) para Não

- Dor ( ) - Prurido ( ).

5- Número de úlceras:

6- Adenopatia : Sim ( ) Nao ( )

7- Local/ais de/as úlceras:

8- Tamanho de/as úlceras (diâmetros horizontal X vertical (mm):

9- Exame de mucosa: Marcar (S)

Sem alterações ( )

10-Diagnóstico: - Identificação da espécie (Leish ssp): \_\_\_\_\_

- PCR: Cult ( )/ Papel Filtro ( ) - IDRM +( )/ - ( ) - Esfregaço +( )/ - ( )

- Cultura +( )/ - ( ) - IFA pré tto ( / / )\_\_\_\_\_

- IFA pós tto 1 ( / / )\_\_\_\_\_ - IFA pós tto 2 ( / / )\_\_\_\_\_

- Histopatológico ( / / )\_\_\_\_\_

11- Tratamento: - Tratamento prévio? Sim ( ) Não ( ) Quantos/Quais?

Grupo: 1 ( )/ 2( ) Peso: \_\_\_\_\_ Início: / / Fim: / /  
 Interrupção? \_\_\_\_\_ Usou outra medicação? Sim ( ) Não ( ) -  
 Efeitos Adversos: Sim ( ) Não ( ) Sintomáticos? Sim ( ) Não ( ) Quais  
 efeitos? \_\_\_\_\_

## 12 - Exames Laboratoriais

Data	Pré - tto	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias	D30 pós	D60 pós	D90 pós	D180 pós
ECG									
Qtc									
Hb									
Hemat									
Leuco									
Plaq									
VHS									
Glic									
Uréia									
Creat									
TGO									
TGP									
BT									
BD									
Fal									
Na									
K									
CPK									
Ptn Tot									
Alb									
HIV									

## 13- Evolução após tratamento:

Aspecto da lesão	D 30	D60	D90	D180
Ativa	diâm. :	diam.:	diam.:	diam:
Em Cicatrização				
Cicatrizada				

14- Desfecho: Cura ( ) Falha ( ) Abandono ( ) Toxicidade/ Retirado do estudo ( )

15- Paciente refere melhora dos sintomas? Sim ( ) Não ( )

Obs: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

## APÊNDICE V

Quadro com resumo das características e desfechos dos pacientes com LM do grupo M+P

Número do paciente	Idade (anos)	Sexo	Comorbidades	Classificação de Gravidade de Lessa	Dose mg/kg/dia de miltefosina	Efeitos adversos	Desfecho final
2	19	F	Não	IV	1,4	Sim	Cura
3	65	M	Tumor cerebral ressecado	III	1,53	Sim	Cura
5	79	M	Não	III	1,53	Não	Cura
6	59	F	HAS e Asma	III	1,13	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
9	29	F	Não	IV	1,56	Não	Cura
10	57	M	Rinite Alérgica e HAS	II	1,31	Não	Cura
15	66	M	HAS e DM	V	1,36	Não	Falha
16	53	M	HAS	V	1,31	Não	Falha
17	66	M	Não	Lesão laríngea	0	Não iniciou *	Falha – Trocou para ABL
20	63	F	Não	IV	1,36	Sim	Cura
22	54	M	Não	IV	1,66	Não	Cura
24	60	M	HAS	III	1,26	Sim	Cura
25	76	M	HAS	V	1,48	Não	Cura

LM = Leishmaniose Mucosa; M+P= Tratamento com miltefosina e pentoxifilina; F= feminino; M= masculino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; EA= Efeito Adverso; ABL= Anfotericina B lipossomal

\*Paciente evoluiu com edema e obstrução laríngea, não sendo capaz de deglutir os comprimidos, por isso foi tratado com ABL

Quadro com resumo das características e desfechos dos pacientes com LM do grupo A+P

Número do paciente	Idade	Sexo	Comorbidades	Classificação de Gravidade de Lessa	Dose mg/kg/dia de antimonia	Efeitos adversos	Desfecho final
1	51	M	Não	Lesão Laringea	14,81	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
4	75	F	Varizes de esôfago	V	19,28	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
7	67	M	HAS e DM	II	15,57	Sim	Cura
8	76	M	HAS	V	14,63	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
11	55	M	HAS e Gota	IV	14,29	Sim	Cura
12	34	F	Não	V	19,91	Sim	Falha
13	73	M	HAS, DM, Hipotireoidismo	III	15,57	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
14	47	M	Não	IV	14,81	Sim	Cura
18	30	F	Não	IV	19,59	Sim	Cura
19	66	M	Doença de Addison	III	18,69	Não	Cura
21	73	M	Insuficiência Venosa	V	17,82	Sim	Cura
23	57	M	Não	V	18,37	Sim	Cura

LM = Leishmaniose Mucosa; A+P= Tratamento com antimonia pentavalente e pentoxifilina; F= feminino; M= masculino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; EA= Efeito Adverso; ABL= Anfotericina B lipossomal

Quadro com resumo das características e desfechos dos pacientes com LC do grupo M+P

Número do paciente	Idade (anos)	Sexo	Comorbidades	Tamanho da lesão (cm)	Dose mg/kg/dia de miltefosina	Efeitos adversos	Desfecho final
27	55	M	Não	4	1,17	Sim	Falha
30	19	M	Não	3	1,51	Sim	Cura
31	62	F	Hipotireoidismo e Osteopenia	3	1,76	Sim	Cura
33	27	M	Não	5	1,66	Não	Cura
35	51	M	DM e Hipercolesterolemia	4	1,42	Sim	Cura
36	49	M	Não	5	1,21	Não	Cura
38	55	F	Não	3	1,16	Sim	Falha
39	65	M	HAS e pênfigo	5	1,38	Não	Em tratamento
42	29	M	Não	4	1,61	Sim	Cura

LC = Leishmaniose cutânea; M+P= Tratamento com miltefosina e pentoxifilina; F= feminino; M= masculino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; EA= Efeito Adverso; ABL= Anfotericina B lipossomal

Quadro com resumo das características e desfechos dos pacientes com LC do grupo A+P

Número do paciente	Idade (anos)	Sexo	Comorbidades	Tamanho da Lesão (cm)	Dose mg/kg/dia de antimonial	Efeitos adversos	Desfecho final
26	46	M	Não	3	17,35	Sim	Cura
28	29	F	Não	4	18,80	Sim	Cura
29	46	M	DM	5	16,64	Sim	EA Grave – Trocou para ABL
32	36	F	Não	5	19,91	Sim	Cura
34	62	F	HAS	3	19,50	Sim	Cura
37	44	M	Não	1	13,96	Sim	Cura
40	44	F	Câncer de útero	4	15	Sim	Cura
41	30	F	Não	5	19,36	Sim	Cura
43	31	M	Não	5	Não iniciou*	Não iniciou	Não iniciou

LC = Leishmaniose cutânea; A+P= Tratamento com antimonial pentavalente e pentoxifilina; F= feminino; M= masculino; HAS = hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; EA= Efeito Adverso; ABL= Anfotericina B lipossomal

\*paciente não havia iniciado até o momento da análise estatística devido à pandemia da COVID-19

## ANEXO I

3/7/2021

PORTARIA Nº 56, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018 - Imprensa Nacional

### DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 31/10/2018 | Edição: 210 | Seção: 1 | Página: 40

Órgão: Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

#### PORTARIA Nº 56, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Este conteúdo não substitui o publicado na versão certificada.

## ANEXO II



## PRO FORMA INVOICE

INVOICE Number: KBINV20180831-001 Brazil

**SUPPLIER:** Knight Therapeutics (Barbados) Inc.  
The Business Centre  
Upton  
St. Michael, Barbados BB11103  
16/669/30846  
**TAX NUMBER:** DE301129695  
**VAT NUMBER:** DE301129695  
**CONTACT:** Joy Agard-Williams  
**TEL:** 1-246-622-1975  
**Email:** [jwilliams@knight.com](mailto:jwilliams@knight.com)

**SHIP TO:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FUB  
Diretoria de Importação e Exportação (DIMEX / DAF)  
Campus Universitário Darcy Ribeiro, Reitoria, 1º andar  
Asa Norte - Cep: 70910-900  
BRASÍLIA-DF - BRASIL

**VAT NUMBER:**

**CONTACT:** Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, MD, MSc, PhD  
**TEL:** (55 61) 3107-0639 and 3107-0635  
[dimex@unb.br](mailto:dimex@unb.br)

**Shipped by:** PAESEL & LOREI GmbH & Co.  
Biochemika, Diagnostika und Pharmazeutika  
Nordring 11  
D-47495 Rheinberg  
GERMANY  
Att: Daniela Schreiner  
Tel: +49 2843 926-0  
Fax: +49 2843 9026-218

**INVOICE TO:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FUB  
Diretoria de Importação e Exportação (DIMEX / DAF)  
Campus Universitário Darcy Ribeiro, Reitoria, 1º andar  
Asa Norte - Cep: 70910-900  
BRASÍLIA-DF - BRASIL

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, MD, MSc, PhD  
(55 61) 3107-0639 and 3107-0635  
[dimex@unb.br](mailto:dimex@unb.br)

**PO Number:** NA**ORDER DATE:** NA**PAYMENT TERMS:** Prepayment**INVOICE DATE:** 8/31/2018**INVOICE EXP. DATE:** 12/31/2018**Incoterm:** EXW

ITEM NUMBER	DESCRIPTION OF PRODUCT PRODUCE DESCRICAO	QTY	QTY COM ORIG. PKCY	UNITS UNITE	PRD UNIT PRICE UNIT PRICE	PRD PRICE	Handling Fee	TOTAL VALUE
1	<p>IMPAVIDO 50mg - 56 Capsules (GER Packaging) Substance: Miltefosine Batch/Quantity/Expiry: 6L4010/10/31-OCT-21</p> <p>ESTIMATED GROSS WEIGHT: 2.5kg ESTIMATED NET WEIGHT: 2kg</p> <p>TARIFF CODE: 30049000</p> <p>Store Impavido between 15-30 degrees Celsius Keep this medicine out of the sight and reach of children. Store in the original package in order to protect from moisture.</p> <p>Country of Origin - Germany Country of Manufacture - Germany</p> <p>Exporter - Paesel &amp; Lorei GmbH &amp; Co. KG, Nordring 11, 47495 Rheinberg, Germany.</p> <p>Delivery - 6 to 12 business days (subject to import paperwork being in place)</p> <p><b>TOTAL</b></p>	10	BOX	EUR 150.00	EUR 00.00	EUR 1,500.00		EUR 0.00
								EUR 1,500.00

**PAYMENT INSTRUCTIONS:**

Please Pay via Swift Customer Credit Transfer (MT 103) only

Please pay full amount net of all bank charges

Intermediary Bank:

CIBC Toronto

SWIFT Code:

CIBCCATT

Beneficiary Bank:

FirstCaribbean International Wealth Management Bank (Barbados) Ltd.

SWIFT Code:

Wealth Management Centre, Warrens, St. Michael, Barbados

Account Number:

FCIBBBB2  
2645912

Beneficiary:

Knight Therapeutics (Barbados) Inc

Beneficiary Account No:

102186157

Reference:

Invoice #

**ANEXO III**

----- Mensagem encaminhada de [spgfsfin@unb.br](mailto:spgfsfin@unb.br) -----

Data: Wed, 18 May 2016 17:43:24 -0300

De: [spgfsfin@unb.br](mailto:spgfsfin@unb.br)

Assunto: Resultado Edital de auxílio à pesquisa DPP-UNB N° 02/2016

Para: Coordenadora do PPGCS Eliete Neves

<[elieteneves@unb.br](mailto:elieteneves@unb.br)>, [acevpoppe@gmail.com](mailto:acevpoppe@gmail.com), [angelicamato@hotmail.com](mailto:angelicamato@hotmail.com), [rsampaio@unb.br](mailto:rsampaio@unb.br), [perolamagalhaes@unb.br](mailto:perolamagalhaes@unb.br), [lsimeoni@unb.br](mailto:lsimeoni@unb.br)

Prezados,

O Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde recebeu a seguintes solicitações referentes ao edital de auxílio à pesquisa DPP-UnB 02/2016:

Bruna Teles Soares Beserra

Caroline Lourenço de Lima

Gabriel Álvares Borges

Sofia Sales Martins

Simone Batista Pires Sinoti

Sandra Márcia Mazutti da Silva

FORAM APROVADAS PELA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO PPGCS, AS SEGUINTESSOLICITAÇÕES:

Bruna Teles Soares Beserra

Caroline Lourenço de Lima

Gabriel Álvares Borges

Sofia Sales Martins

A ordem de classificação de acordo com os critérios de seleção encaminhados foram:

1° GABRIEL ÁLVARES BORGES (ORIENTADORA: ELIETE NEVES) - NOTA : 4,75

2° CAROLINE LOURENÇO DE LIMA (ORIENTADORA: ANA CAROLINA) - NOTA: 3,66

3° BRUNA TELES SOARES BESERRA (ORIENTADORA: ANGÉLICA AMORIM) - NOTA: 2,78

4° SOFIA SALES MARTINS, ORIENTADOR: (ORIENTADORA: RAIMUNDA NONATA) - NOTA:  
2,76

5° Sandra Márcia Mazutti da Silva (orientadora: Pérola de Oliveira) -  
NOTA: 2,61

6° Simone Batista Pires Sinoti (orientador: Luiz Alberto) - NOTA: 0,96

Atenciosamente,

Beatriz Almeida Ramalho  
Universidade de Brasília - UnB  
Gestão Financeira de Pós-Graduação  
Campus Universitário Darcy Ribeiro  
Faculdade de Ciências da Saúde  
70910-900 - Brasília - DF  
Telefones: (61) 3107 1780  
E-mail [spgfsfin@unb.br](mailto:spgfsfin@unb.br)

## ANEXO IV



Secretaria de Estado da Casa Civil, Relações  
Institucionais e Sociais do Distrito Federal  
Fundação de Apoio à Pesquisa



**EDITAL Nº 03/2016, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2016**  
**SELEÇÃO PÚBLICA DE PROJETOS DE PESQUISA CIENTÍFICA, TECNOLÓGICA E**  
**INOVAÇÃO - DEMANDA ESPONTÂNEA**

**RESULTADO FINAL APÓS JULGAMENTO DOS RECURSOS**

O DIRETOR PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL - FAPDF, no uso de suas atribuições legais, consubstanciadas no art. 14, do Decreto nº 27.958, de 16 de maio de 2007, o qual aprovou o Estatuto Social da FAPDF e com fundamento no art. 13 do Regimento Interno, RESOLVE: TORNAR PÚBLICO o resultado final, após julgamento dos recursos, das propostas recomendadas para financiamento, listadas na seguinte ordem: faixa, beneficiário e valor aprovado: FAIXA A: Alfredo Nicodemos da Cruz Santana, R\$ 26.875,00; Ana Carolina Kalume Maranhão, R\$ 17.950,00; Ana Cristina de Jesus Alves, R\$ 30.000,00; Ana Lúcia de Abreu Gomes, R\$ 30.000,00; Andréia Alves Costa, R\$ 30.000,00; Andressa Regina Vasques Mendonça, R\$ 29.900,00; Caio Frederico e Silva, R\$ 29.999,00; Carlos Augusto Mello Machado, R\$ 30.000,00; Clayton Franco Moraes, R\$ 24.000,00; Cristiano Guedes, R\$ 17.000,00; Daniel Richard Sant'ana, R\$ 18.300,00; Danusa Marques, R\$ 30.000,00; Edson Benicio de Carvalho Júnior, R\$ 28.400,00; Fábio Ferreira Monteiro, R\$ 30.000,00; Fabrício Souza Campos, R\$ 30.000,00; Felipe Vigolvinio Lopes, R\$ 30.000,00; Francisco das Chagas Roque Machado, R\$ 29.500,00; Geraldo Eustáquio Moreira, R\$ 23.500,00; Giuliano Santanna Marotta, R\$ 21.298,30; Graciella Watanabe, R\$ 29.460,00; Graziella Anselmo Joanitti, R\$ 30.000,00; Isabelle Patrícia Freitas Soares Chariglione, R\$ 24.000,00; Jader Galba Busato, R\$ 28.997,00; Janaina Meirelles Sousa, R\$ 30.000,00; Josevan Cerqueira Leal, R\$ 29.477,88; Juliana Targino Silva Almeida e Macedo, R\$ 30.000,00; Juscelino Eudâmidas Bezerra, R\$ 30.000,00; Leila Maria da Juda Bijos, R\$ 21.900,00; Liziane Soares Guazina, R\$ 23.402,79; Lorena Carneiro Albernaz, R\$ 30.000,00; Luciana Miyoko Massukado, R\$ 30.000,00; Marcelle Gomes Figueira, R\$ 24.000,00; Marcelo Lopes da Silva, R\$ 23.600,00; Marcos Thadeu Queiroz Magalhães R\$ 29.930,00; Marina Morato Stival Lima, R\$ 30.000,00; Maryene Alves Camargo R\$ 30.000,00; Patrícia Azevedo Garcia, R\$ 30.000,00; Patricia Guarnieri dos Santos, R\$ 23.689,02; Patricia Regina Sobral Braga, R\$ 30.000,00; Pedro Miguel Campos Pedroso, R\$ 30.000,00 Philipp Ehrl, R\$ 18.880,00; Renato Fernando Amabile, R\$ 23.710,00; Rhander Viana, R\$ 27.600,00; Ricardo de Oliveira Gaspar, R\$ 29.120,00; Rodrigo Alves da Silva R\$ 20.660,88; Talita Souza Carmo, R\$ 24.000,00, Therese Hofmann Gatti Rodrigues da Costa, R\$ 24.000,00; Thiago de Carvalho Rodrigues Doca, R\$ 30.000,00; Tiago Guedes Russomanno, R\$ 23.150,00, Tiago Pereira da Silva Correia, R\$ 29.983,32; Valeria Andrade Bertolini, R\$ 29.119,80; Vânia Isabel Carvalho Pinto, R\$ 30.000,00; Volker Franco Steier, R\$ 30.000,00; Walter Massa Ramalho, R\$ 24.106,60; Yomara Lima Mota, R\$ 18.800,00. FAIXA B: Adriana Maria Coimbra Horbe, R\$ 52.500,00; Aldo Henrique Fonseca Pacheco Tavares, R\$ 48.000,00; Alexandre Fonseca, R\$ 51.370,32; Alice Maria Quezado Duval, R\$ 58.300,00; Aline Souza de Paula, R\$ 60.000,00; André Gustavo de Melo Araújo, R\$ 60.000,00; Angela Patrícia Santana, R\$ 60.000,00; Ariuska Karla Barbosa Amorim, R\$ 58.900,00; Bernardo Borba de Andrade, R\$ 33.010,00; Carlos Alberto Pereira dos Santos, R\$ 57.599,99; Carlos Denner dos Santos Jr, R\$ 56.900,00; Carlos Frederico Martins, R\$ 42.417,00; Carlos Henke de Oliveira, R\$ 55.251,00; Carolina Madeira Lucci, R\$ 41.110,00; Charles Martins de Oliveira, R\$ 59.139,20; Cristina Celia Silveira Brandão, R\$ 59.800,00; Cristina Schetino Bastos, R\$ 57.310,00; Cristine Chaves Barreto, R\$ 49.200,00; Dayde Lane Mendonça da Silva, R\$ 54.181,38; Débora Pires Paula, R\$ 48.000,00, Delvio Sandri, R\$ 44.376,96, Denilson Bandeira Coêlho, R\$ 52.800,00; Denise Vilela de Rezende, R\$ 37.058,00; Doralina do Amaral Rabello Ramos, R\$ 59.660,00; Edson Paulo da Silva, R\$ 59.760,00; Eduardo Cyrino Oliveira-filho, R\$ 51.590,00; Elder Yokoyama, R\$



Secretaria de Estado da Casa Civil, Relações  
Institucionais e Sociais do Distrito Federal  
Fundação de Apoio à Pesquisa



59.870,00; Emerson Fachin Martins, R\$ 59.600,00, Enrique Roberto Arganaraz, R\$ 59.300,00; Eraldo Aparecido Trondoli Matricardi, R\$ 59.747,50; Erika Valeria Saliba Albuquerque Freire, R\$ 47.840,00; Fabio Akiyoshi Suinaga, R\$ 56.956,00; Flávia Nogueira de Sá, R\$ 50.044,31; Francisco Evangelista Junior, R\$ 51.100,00; Frédéric Adelin Georges Mertens, R\$ 49.050,00; Giuliano Marchi, R\$ 60.000,00; Guilherme Borges Pereira, R\$ 46.463,50; Gustavo Macedo de Mello Baptista, R\$ 52.795,96; Hugo Bruno Correa Molinari, R\$ 50.706,50; Isis Maria Quezado Soares Magalhaes, R\$ 50.770,85; Itamar Freitas de Oliveira, R\$ 43.200,00; Ivo Pivato, R\$ 48.000,00, Janice Lisboa de Marco, R\$ 40.036,01; Jaqueline Godoy Mesquita, R\$ 60.000,00; Jhon Nero Vaz Goulart, R\$ 59.968,00, João Paulo Chierigato Matheus, R\$ 52.064,00; João Paulo dos Santos, R\$ 59.916,00; Joaquim Pereira Brasil Neto, R\$ 58.622,02; Jorge Luis Lopes Zeredo, R\$ 59.000,00; José Roberto Rodrigues Pinto, R\$ 32.747,00; Julio Lemos de Macedo, R\$ 60.000,00; Kênia Mara Baiocchi de Carvalho, R\$ 49.399,00; Kleber Melo e Silva, R\$ 60.000,00; Laiane Medeiros Ribeiro, R\$ 59.693,00; Leandro Augusto Hilgert, R\$ 45.420,00; Lenora Gandolfi, R\$ 54.000,00; Leonardo Cavalcanti da Silva, R\$ 60.000,00; Lourdes Maria Abdu El-moor Loureiro, R\$ 49.934,00; Luciana Hartmann, R\$ 56.324,00; Luciana Saboia Fonseca Cruz, R\$ 60.000,00; Lucival Malcher, R\$ 59.978,00; Luiz Antonio Soares Romeiro, R\$ 60.000,00; Marcelo Fideles Braga, R\$ 58.346,00; Marcelo Peres Rocha, R\$ 48.300,00; Márcio Botelho de Castro, R\$ 53.804,00; Marcus Vinicius Girão de Morais, R\$ 60.000,00; Maria Aparecida Godoy Soler Pajanian, R\$ 60.000,00; Maria Cristina Soares Rodrigues, R\$ 47.099,00; Maria Esther de Noronha Fonseca Boiteux, R\$ 48.000,00; Marina Kiyomi Ito, R\$ 59.979,35; Maurin Almeida Falcao, R\$ 39.800,00; Monica Pereira Garcia, R\$ 50.770,00; Mylene Christine Queiroz de Farias, R\$ 59.800,00; Nathalia Marcolini Pelucio Pizato, R\$ 58.600,00; Patrícia Silva Flores, R\$ 48.230,00; Paula Regina de Souza Hermann, R\$ 60.000,00; Paulo Eduardo Aguiar Saraiva Câmara, R\$ 47.108,00; Poliana Dutra Maia, R\$ 51.300,00; Rafael Perseghini Del Sarto, R\$ 49.170,00; Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, R\$ 59.999,98; Raquel Braz Assunção Botelho, R\$ 60.000,00; Raul Yukihito Matsushita, R\$ 50.000,00; Remi Castioni, R\$ 59.996,00; Renato José Rodrigues Malcher Lopes, R\$ 39.800,00; Ricardo Parreira da Silva, R\$ 58.000,00; Ricardo Tezini Minoti, R\$ 59.963,80; Rita de Cassia Marqueti Durigan, R\$ 60.000,00; Rosalvo Ermes Streit, R\$ 27.300,00; Shadia Husseini de Araújo, R\$ 60.000,00; Silvana Schwerz Funghetto, R\$ 59.998,00; Sílvia Cláudia Loureiro Dias, R\$ 60.000,00; Stefan Michael Blawid, R\$ 45.970,00; Thiago Costa Chacon, R\$ 43.844,00; Thomas Christopher Rhys Williams, R\$ 50.770,00; Vania Maria Moraes Ferreira, R\$ 59.000,00; Viviane de Melo Resende, R\$ 52.200,00; Wagner Santos de Almeida, R\$ 59.990,44; Yuri Dumaresq Sobral, R\$ 58.250,00. FAIXA C: Ailton Reis, R\$ 82.720,00; Alexandre Rodrigues Caetano, R\$ 96.000,00; Alice Kazuko Inoue Nagata, R\$ 120.000,00; Aline Costa Santos Nunes, R\$ 90.467,42; André Luís Gomes, R\$ 86.910,44; Andrea Donatti Gallassi, R\$ 101.334,57; Angela Mehta dos Reis, R\$ 95.000,00; Antonio Luciano de Almeida Fonseca, R\$ 115.751,00; Arminda Moreira de Carvalho, R\$ 112.888,00; Caio Eduardo Gonçalves Reis, R\$ 94.597,33; Clarissa Cardoso dos Santos Couto Paz, R\$ 110.100,00; Cláudia Naves David Amorim, R\$ 120.000,00; Edgar Nobuo Mamiya, R\$ 80.560,00; Edson Eyji Sano, R\$ 116.950,00; Elane Ribeiro Peixoto, R\$ 95.703,58; Elibio Lepoldo Rech Filho, R\$ 105.920,00; Erlando da Silva Rêses, R\$ 120.000,00; Fábio Gelape Faleiro, R\$ 96.000,00; Fabricio Machado Silva, R\$ 120.000,00; Fernando Araripe Gonçalves Torres, R\$ 106.700,00; Francisco de Assis Rocha Neves, R\$ 104.395,00; Geovany Araujo Borges, R\$ 120.000,00; Giane Regina Paludo, R\$ 119.542,00; Graziella França Bernardelli Cipriano, R\$ 107.550,00; Hernan Eduardo Martinez Carvajal, R\$ 120.000,00; Ieda de Carvalho Mendes, R\$ 98.151,00; Jacqueline Ramos de Andrade Antunes Gomes, R\$ 113.500,00; Jader Soares Marinho Filho, R\$ 97.035,00; Jerome Depeyrot, R\$ 120.000,00; José Ricardo Peixoto, R\$ 119.406,00; Juan Felix Rodriguez Rebolledo, R\$ 82.740,00; Kelly Cristiane da Silva, R\$ 96.000,00; Laila Salmen Espindola, R\$ 105.000,00; Leila Maria Gomes Barros, R\$ 96.000,00; Liliame Campos Machado, R\$



Secretaria de Estado da Casa Civil, Relações  
Institucionais e Sociais do Distrito Federal  
Fundação de Apoio à Pesquisa



100.178,60; Lívia Cristina Lira de Sá Barreto, R\$ 110.000,00; Luciano Paulino da Silva, R\$ 106.700,00; Luiz Guilherme Grossi Porto, R\$ 116.948,00; Márcia Marques, R\$ 93.700,00; Marcos Aurélio Fernandes, R\$ 88.040,00; Maria Carolina Blassioli Moraes, R\$ 114.975,00; Maria Clotilde Henriques Tavares, R\$ 97.796,46; Maria de Lourdes Lazzari de Freitas, R\$ 107.990,05; Maria Imaculada Muniz Barboza Junqueira, R\$ 114.000,00; Martim Francisco Bottaro Marques, R\$ 82.688,95; Mauricio Ayala Rincon, R\$ 120.000,00; Mauro Luiz Rabelo, R\$ 94.375,00; Mercedes Maria da Cunha Bustamante, R\$ 99.874,00; Norai Romeu Rocco, R\$ 113.290,00; Paula Elaine Diniz dos Reis, R\$ 105.000,00; Paulo Roberto Affonso Marins, R\$ 82.700,00; Rafael Timoteo de Sousa Junior, R\$ 95.355,70; Ricardo Alamino Figueiredo, R\$ 106.700,00; Ricardo Bomfim Machado, R\$ 106.197,00; Robson de Oliveira Albuquerque, R\$ 120.000,00; Sebastiao William da Silva, R\$ 115.300,00; Sueli Maria Gomes, R\$ 98.540,00; Taciana Barbosa Cavalcanti, R\$ 92.250,00; Thales Lima Rocha, R\$ 106.700,00; Wivian Jany Weller, R\$ 119.822,00.

WELLINGTON LOURENÇO DE ALMEIDA  
Diretor-Presidente

## ANEXO V



## CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial\*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	7
<b>Introduction</b> Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	17
	2b	Specific objectives or hypotheses	36
<b>Methods</b> Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	38 e 41
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	85
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	38
	4b	Settings and locations where the data were collected	37
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	37
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	42
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	85
Sample size	7a	How sample size was determined	38
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	40
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	40
Allocation concealment mechanism Implementation	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	40
	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	40
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	85
Statistical methods		assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	-
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	40
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	40
<b>Results</b> Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	49
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	49
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	37
	14b	Why the trial ended or was stopped	83
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	51
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	51
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	71
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	51
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	50
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	79
<b>Discussion</b> Limitations Generalisability Interpretation	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	84
	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	84
	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	74
<b>Other information</b> Registration Protocol Funding	23	Registration number and name of trial registry	45
	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	37
	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	44

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see [www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org).

## ANEXO VI

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Estudo randomizado, controlado, empregando miltefosine e pentoxifilina para o tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea e mucosa

**Pesquisador:** Sofia Sales Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 13

**CAAE:** 40068714.1.1001.5558

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário de Brasília - HUB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DA NOTIFICAÇÃO**

**Tipo de Notificação:** Outros

**Detalhe:** Resposta ao Parecer sobre o Relatório Parcial

**Justificativa:** Envio resposta ao Parecer substanciado do CEP de abril sobre o relatório parcial

**Data do Envio:** 14/04/2019

**Situação da Notificação:** Parecer Consubstanciado Emitido

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.354.958

**Apresentação da Notificação:**

Trata-se de um estudo multicêntrico “com objetivo de avaliar a eficácia e segurança da associação miltefosine e pentoxifilina no tratamento da LM e da LC, tendo como referência de tratamento padrão para a LM, o antimonial pentavalente associado a pentoxifilina.” Neste ensaio clínico, os portadores de Leishmaniose Mucosa serão alocados aleatoriamente em dois grupos e os portadores de Leishmaniose Cutânea em outros dois também de forma randomizada. Pesquisador e pacientes conhecerão a medicação que será utilizada. O estudo constará com quatro grupos a saber: “Grupo 1: 20 pacientes com LM serão tratados com a associação N-metil glucamina e pentoxifilina; Grupo 2: 20 pacientes com LM serão tratados com a associação miltefosine e pentoxifilina; Grupo 3: 30 pacientes com LC serão tratados com N-metil glucamina e pentoxifilina; Grupo 4: 30 pacientes com LC serão tratados com a associação miltefosine e pentoxifilina. O miltefosine é disponível em cápsulas de 50mg que serão administradas por via oral 1,5mg a 2,0

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 3.354.958

mg/kg/dia durante 28 dias na forma LM e 20 dias na forma LC. A pentoxifilina é droga é disponível em comprimidos de 400mg e serão administrados na dose de 400mg 3 vezes ao dia durante 28 dias na forma LM e 20 dias na forma LC.” Os critérios de inclusão, exclusão, de cura, falha e recidiva e critérios para interrupção do tratamento estão definidos.

**Objetivo da Notificação:**

Objetivo da Notificação: Encaminhar relatório parcial da pesquisa.

Objetivo Primário da pesquisa: “Avaliar a eficácia e segurança da associação miltefosine e pentoxifilina no tratamento da LC e da LM, tendo como referência de tratamento padrão, o antimonial pentavalente.”

Objetivos Secundários da pesquisa: “1. Analisar os benefícios do uso da associação de duas drogas orais miltefosine e pentoxifilina; 2. Comparar as respostas clínicas (cura, falha e recidiva) entre pacientes com LC e LM tratados com a associação de drogas orais com os tratados com N-metil-glucamina e pentoxifilina; 3. Avaliar e comparar a tolerância dos pacientes ao tratamento com a associação miltefosine e pentoxifilina; 4. Verificar a adesão aos esquemas terapêuticos usados.”

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Quanto aos riscos, refere que “No grupo experimental, um paciente teve alterações laboratoriais com aumento de TGO e TGP, que não cedeu 4 semanas após suspensão, então o tratamento foi trocado para Anfotericina B lipossomal e outro paciente lesão em orofaringe evoluiu com diminuição da luz e impossibilidade de deglutição, sendo excluído do estudo e tratado com Glucantime. No grupo do Glucantime 6 pacientes precisaram interromper o tratamento por efeitos colaterais com alterações laboratoriais e sintomas intensos. Desses, 4 tiveram que trocar de tratamento para Anfotericina B Lipossomal e 4 conseguiram reintroduzir tratamento completando em tempo maior que os 30 dias previstos inicialmente. Apenas um paciente concluiu o tratamento sem interrupção no tempo previsto. A ocorrência de suspensão do tratamento é prática usual no tratamento da Leishmaniose Mucosa, após qualquer sinal de efeitos adversos.” No tocante aos benefícios refere que “os pacientes se beneficiaram com a possibilidade do tratamento com drogas orais eficazes para o tratamento da Leishmaniose tegumentar americana.”

**Comentários e Considerações sobre a Notificação:**

A pesquisadora responsável encaminha uma carta ao CEP explicitando que “O Termo de Autorização para Imagem e Som de Voz, assim como o TCLE tem sido instrumento útil e eficaz

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.354.958

para a pesquisa, não sendo fonte de dúvidas para os participantes.”

No mesmo documento lista uma série de alterações que foram realizadas na forma de emendas ao projeto desde que este teve início, a saber: -“Ampliação da faixa etária de inclusão no estudo. Inicialmente eram incluídos pacientes de 18 a 70 anos, porém devido a elevada prevalências da leishmaniose mucosa em pacientes de faixa etária mais elevada e da segurança dos tratamentos estudados, e a idade não representar contra-indicação formal ao tratamento ampliou-se a faixa etária de inclusão para 18 a 80 anos. -“Por não representar contra-indicação formal, e por atrapalharem, de forma importante, o andamento do estudo trocaremos os termos: ``diabetes`` por ``diabetes mellitus descompensado.`` -“Devido a Portaria número 67 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, em 19 de novembro de 2015, solicitamos a alteração do tratamento do Grupo 1 (grupo controle) para associação de N-metil glucamina 20mg SbV/kg/dia, aplicado via venosa durante 30 dias e pentoxifilina 400mg de 8 em 8 horas por 30 dias.” -“Alteramos os telefones e o esquema terapêutico do TCLE, devido a mudança dos mesmos e incluímos o Termo de Autorização de Imagem e Som de Voz.” -“Acrescentamos o ambulatório de Leishmaniose do Hospital de Doenças Tropicais Dr. Anuar Auad (HDT/HAA) como centro participante no ensaio clínico, sob a coordenação da professora Ledice Inácia de Araújo Pereira, seguindo o mesmo protocolo, tornando assim um estudo multicêntrico. Incluímos os dados do centro e pesquisadora responsável no TCLE.” -“Estendemos o mesmo projeto aos pacientes portadores da forma cutânea de leishmaniose, incluindo mais dois grupos no estudo: Grupo 3: Pacientes com Leishmaniose Cutânea tratados com N-metil glucamina e pentoxifilina; Grupo 4: Pacientes com Leishmaniose Cutânea tratados com a associação miltefosine e pentoxifilina.” - “Ampliamos os critérios de inclusão para a Leishmaniose Cutânea: duração de doença >1 mês e < 4 anos, 1-3 lesões ulceradas, e maior diâmetro da úlcera medindo 10 a 50 mm. Pacientes com lesão de duração inferior a 1 mês não serão incluídos porque a fase pré-ulcerativa tem pouca resposta terapêutica.” -“Deixamos mais claro no projeto a necessidade de um teste de gravidez de alta eficácia negativo (beta- HCG sérico) para as pacientes do sexo feminino em idade fértil.” -“Justificou-se o uso de uma amostra não probabilística ou de conveniência com um total de 40 pacientes com LM e 60 pacientes portadores de LC, por se tratar de ensaio piloto clínico terapêutico randomizado e pela limitação, até o momento, da disponibilidade da principal droga estudada (Miltefosine).” -“Acrescentamos referências bibliográficas mais atualizadas.” -“O Cronograma do estudo foi atualizado de acordo com as modificações realizadas no projeto.”

Não há menção sobre a participação do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, sob a responsabilidade de José Angelo Lauletta Lindoso, também mencionado como instituição

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.354.958

coparticipante.

A notificação não foi refeita pela pesquisadora responsável, sendo apenas acrescentada a carta com as pendências mencionadas em parecer anterior. Os resultados parciais com o uso das medicações nos quatro grupos de estudo, assim como outros questionamentos no tocante à pesquisa, já haviam sido explicitados na notificação anterior.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foi anexado carta da pesquisadora responsável referindo as emendas que foram realizadas ao longo do tempo, desde que o projeto teve início, e o uso do Termo de Autorização para Imagem e Som de Voz.

**Recomendações:**

Explicitar a participação ou não do Instituto de Infectologia Emilio Ribas de São Paulo na pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Apesar da pesquisadora não ter enviado as explicações às pendências mencionadas na forma de nova notificação, referiu-as adequadamente em carta encaminhada ao CEP, com exceção da menção de participação ou não do Instituto de Infectologia Emilio Ribas de São Paulo no estudo. No entanto, compreende-se que esta omissão não altera os critérios do ponto de vista ético da pesquisa. O parecer, portanto, é pela aprovação, salvo melhor juízo dos membros do CEP-FM.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Notificação de Relatório Parcial, apreciado na 4ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2019. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado, o relatório foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.-2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa através de Notificação pela Plataformabrasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE  
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.354.958

Outros	Resposta_ao_Parecer_CEP_abril_2019.docx	14/04/2019 11:36:17	Sofia Sales Martins	Postado
Outros	Maior_Relatorio_Parcial_ou_Final_de_projeto_2016_versao2.pdf	13/05/2019 08:16:37	Antônio Carlos Rodrigues da Cunha	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASÍLIA, 29 de Maio de 2019

---

**Assinado por:**  
**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

## ANEXO VII

Artigos científicos correlatos publicados durante o programa de doutorado em ordem cronológica:

- 1- Martins SS, Santos AO, Lima BD, Gomes CM, Sampaio RNR. American cutaneous leishmaniasis triggered by electrocoagulation. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018 Jan-Feb;51(1):108-110.
- 2- Sampaio RNR, Silva JSFE, Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, Martins SS, Barroso DH, Freire GSM, Gomes CM. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019 Mar 28;52:e20180292.
- 3- Kurizky PS, Marianelli FF, Cesetti MV, Damiani G, Sampaio RNR, Gonçalves LMT, Sousa CAF, Martins SS, Vernal S, Mota LMHD, Gomes CM. A comprehensive systematic review of leishmaniasis in patients undergoing drug-induced immunosuppression for the treatment of dermatological, rheumatological and gastroenterological diseases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e28.
- 4- Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, Motta JOCD, Paula CDR, Porto C, Martins SS, Gomes CM, Sampaio RNR. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2020 Dec;14:257-263.