

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**

**SÍLVIA HEES DE CARVALHO**

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA N-METILGLUCAMINA  
NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA EM SERVIÇO PÚBLICO  
DE REFERÊNCIA DE MINAS GERAIS**

**BELO HORIZONTE**

**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍLVIA HEES DE CARVALHO**

**AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA N-METILGLUCAMINA  
NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA EM SERVIÇO PÚBLICO  
DE REFERÊNCIA DE MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.

**BELO HORIZONTE**

**2007**

# **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

REITOR

Prof. Dr. Ronaldo Tadêu Pena

VICE-REITORA

Profa. Dra. Heloisa Maria Murgel Starling

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Jaime Arturo Ramirez

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Dr. Carlos Alberto Pereira Tavares

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Francisco José Penna

VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Carlos Faria Santos Amaral

SUBCOORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Jr.

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

SUBCOORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Dr. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Dr. José Roberto Lambertucci

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Fátima Lúcia Guedes Silva (representante discente)

A todos aqueles que adoeceram como consequência,  
sobretudo, da falta do indispensável.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha pelo constante amparo, estímulo e amizade, não apenas com relação à presente pesquisa, mas também com relação a todos os momentos em que dele precisei, mostrando-me sempre suas idéias com brilhantismo, de forma altruísta e acolhedora;

Ao Dr. Ricardo Andrade Carmo, pela inestimável contribuição na realização desta pesquisa, pelas sugestões e pelo apoio;

Aos professores Dr. Wilson Mayrink e Dr João Carlos Pinto Dias, com quem muito aprendi, pela amizade, compreensão e estímulo;

À Aleida Nazareth Soares e à Ana Paula Azevedo Travassos, pela ativa participação neste projeto;

À Salete Cristina de Carvalho que tão prontamente se dispôs a me ajudar, fornecendo-me os dados de notificação que possibilitaram a realização deste trabalho;

A toda a equipe do Hospital Eduardo de Menezes, principalmente aos funcionários do SAME e aos colegas do referido hospital, em especial à Tânia Marcial e à Sandra Lyon, a quem devo o primeiro passo no ingresso na pós-graduação;

A Guilherme Garcia, a Guilherme Luiz Milanez, a Carlos Alessandro Plá Bento, a Lorenza Nogueira Campos, à Raquel Furiati Mendonça Ferreira e à Rachael Brant M. Rodrigues pela paciência e empenho que tiveram em me ouvir e auxiliar;

Aos colegas da Universidade José do Rosário Vellano, em especial a Márcio Antônio Portugal Santana, a Alexandre Sampaio Moura, a Antônio Carlos C. Toledo Júnior e a José Maria Peixoto, pelo apoio e incentivo;

Aos colegas do Centro de Consultas Especializadas Iria Diniz, em especial, a Renata, Luciene, Milton, Paulo, Dalva e Janaína;

Ao Dr. José Euclides Franco Ribeiro, a Christiane Vieira Reis e a toda a equipe do Laboratório São Paulo, pela receptividade e pelas sugestões com relação às variáveis laboratoriais;

A Rodrigo Bravo Cipriano, pela compreensão e companheirismo constantes e por ser um exemplo a ser seguido;

A minha filha, Lara Carvalho Cipriano, por ter suportado meus momentos de ausência;

Ao meu pai, Dr. José Augusto Carvalho, eterno professor, um grande conhecedor da língua portuguesa, a quem sempre recorro para sanar minhas dúvidas, além de ser minha fonte de inspiração na busca pela carreira acadêmica;

À minha mãe, Regina Rodrigues Hees, por sempre me ter incentivado e apoiado em todos os momentos da minha vida;

A Grazielle Anne, a Alduir, a Néia e a todos os meus amigos e familiares;

Aos colegas da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, em especial a Bernardino Vaz de Melo Azeredo, a Vânia Dutra Amorim Cerbino, a Sandra Costa Drummond e a Simone Marrocos de Rezende, por terem estado sempre prontos a ajudar;

Aos professores, aos demais funcionários e colegas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram pra a realização desta pesquisa.



## APRESENTAÇÃO

Desde que era residente de clínica médica do Hospital João XXIII, ao fazer estágio em doenças infecciosas no Hospital Eduardo de Menezes (o que me despertou interesse pela especialidade e fez com que retornasse ao hospital como residente da infectologia), causavam-me forte impressão os pacientes mutilados pela leishmaniose tegumentar. Intrigava-me também o fato de estar diante de uma doença, muitas vezes estigmatizada e potencialmente incurável. Desde então, não deixei mais o Hospital Eduardo de Menezes e continuei, agora como preceptora da residência médica, a deparar com tantas outras situações em que, não sendo possível a cura, o médico tem, como única alternativa, apenas aliviar o sofrimento do paciente.

No ano de 2000 entrei, como médica consultora em doenças infecciosas, para a Coordenadoria de Zoonoses, pertencente à Superintendência de Vigilância Epidemiológica da Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais. Surpreendeu-me o registro de 61 óbitos por leishmaniose tegumentar entre o ano de 2000 e 2004, pois a morte não é um evento esperado na doença. Quando procurei o Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha para avaliarmos um tema para a dissertação do mestrado, ele sugeriu que estudássemos a toxicidade do antimonial pentavalente e sua possível implicação no desfecho fatal de pelo menos parte dos casos. Optou-se por estudar os efeitos adversos da N-metilglucamina apenas em pacientes com leishmaniose tegumentar, porque os sintomas sistêmicos do calazar poderiam interferir na avaliação da toxicidade da medicação (BERMAN, 1997).

## RESUMO

Realizou-se estudo de corte transversal, com análise retrospectiva de variáveis evolutivas, envolvendo 78 pacientes com leishmaniose tegumentar (LTA) tratados entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005 em hospital público de referência em doenças infecciosas do Estado de Minas Gerais, com o intuito de se avaliar a toxicidade da N-metilglucamina. O critério diagnóstico de LTA foi clínico-epidemiológico associado a um ou mais dos seguintes itens: reação de Montenegro positiva; sorologia positiva para *Leishmânia*; pesquisa direta de *Leishmania* positiva; biópsia compatível; reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva para *Leishmania*; cultura positiva para *Leishmania*; inoculação em cobaia positiva para *Leishmania*. Descreveu-se a localização e as características das lesões e a presença ou não de comorbidades. Além do surgimento de efeitos adversos clínicos, foram registrados os exames antes e depois do início da prescrição do antimonial. Comparou-se o surgimento de efeitos indesejáveis, durante o tratamento, com afecções que pudessem predispor a esses efeitos. Entre os pacientes analisados, 64 (82,1%) eram do sexo masculino, 48 (61,5%) eram não brancos, e a idade média era de 49,9 anos. Durante o período do estudo, ao longo da terapia com antimonial, três (3,8%) pacientes morreram, três (3,9%) apresentaram obstrução de vias aéreas superiores, um (1,3%) apresentou pancreatite; e quatro (5,3%), hipotensão sintomática. Quinze (20%) pacientes apresentaram astenia; nove (11,8%), mialgia; quatorze (18,4%), artrite ou artralgia; quatorze (18,4%) evidenciaram náuseas ou vômitos. Eventos clínicos indesejáveis foram relatados por quarenta (51,3%) pacientes, e nenhum ficou completamente livre de alteração dos exames: 52 (78,5%) pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas; 35 (44,9%) desenvolveram aumento sanguíneo da AST; e vinte (25,6%), da ALT; dezesseis (72,7%) tiveram alterada a amilase; 24 (82,8%), a lipase; quatorze (20,3%), a creatinina; 24 (35,3%), a uréia; enquanto 21 (34,4%) apresentaram anemia; e oito (13,1%), leucopenia. Concluiu-se que, apesar do potencial de toxicidade da N-metilglucamina, a maior parte dos efeitos adversos relacionados à droga foi leve e a maior parte dos pacientes concluiu o tratamento. Em um caso o óbito parece ter sido mais influenciado pela prescrição da medicação.

Palavras-chave: leishmaniose tegumentar, N-metilglucamina, efeitos adversos.

## ABSTRACT

A cross-sectional study was conducted based on a retrospective analysis of 78 patients with mucocutaneous leishmaniasis (CL) treated between January 1995 and December 2005 in a Minas Gerais State public referral hospital for infectious diseases in order to evaluate N-methylglucamine toxicity. Diagnosis criteria for CL were based on epidemiology and clinical findings associated with one or more of the following: a positive Montenegro reaction; a positive serology for *Leishmania*; a positive direct examination for *Leishmania*, compatible biopsy, positive polymerase chain reaction (PCR) for *Leishmania*, positive inoculation of guinea pig with *Leishmania*. We described the location and characteristics of lesions and the presence of comorbidities. Besides registering any clinical adverse reactions, we analyzed results of tests done before and after antimonial administration. We compared appearance of adverse reactions during treatment with other morbid conditions that could predispose to these effects. Among analyzed patients, 64(82,1%) were male, 48(61,5%) non-white and mean age was 49,9 years. During the study period, and during therapy with antimonial, three (3,8%) patients died, three (3,9%) showed upper airways obstruction, one (1,3%) developed pancreatitis and four (5,3%) symptomatic hypotension. Fifteen (20%) patients showed asthenia, nine (11,8%) myalgia; fourteen (18,4%) arthritis or arthralgia; fourteen (18,4%) nausea or vomiting. Adverse clinical events were reported by forty (51,3%) patients and all had one or more abnormalities on the tests performed: 52 (78,5%) patients showed EKG changes; 35 (44,9%) AST elevation; twenty (25,6%) ALT elevation; sixteen (72,7%) change of amylase values; 24 (82,8%) of lipase values; fourteen (20,3%) of creatinine levels; 24 (35,3%) of urea levels; 21 (34,4%) had anemia; and eight (13,1%) leucopenia. We conclude that despite the potential toxicity of N-methylglucamine most side effects were mild and most patients completed treatment. The death of one case seemed to be related to the medication.

Keys words: mucocutaneous leishmaniasis, N-methylglucamine, adverse effects.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - Mapa com os municípios de residência dos pacientes com leishmaniose tegumentar incluídos na presente pesquisa.....	56
---	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Forma de apresentação, número de lesões e presença ou não de infecção secundária nas lesões nos casos de leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).	57
TABELA 2 - Localização das lesões nos casos leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).	57
TABELA 3 - Resultado da reação de Montenegro, da sorologia para <i>Leishmania</i> , da biopsia da lesão, da pesquisa direta, da cultura e da PCR para <i>Leishmania</i> nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	58
TABELA 4 - Presença de doença associada ao diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	59
TABELA 5 - Realização de tratamento intermitente, retratamento e conclusão do tratamento com N-metilglucamina para leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	61
TABELA 6 - Surgimento de efeitos indesejáveis clínicos (exceto óbito, obstrução de vias aéreas superiores e hipotensão postural) durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	63
TABELA 7 - Óbito, obstrução de vias aéreas superiores e hipotensão postural durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	64
TABELA 8 - Dose de antimônio quando constatado efeito indesejável grave durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	65
TABELA 9 - Dose diária de antimônio quando constatado efeito clínico indesejável durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	65

TABELA 10 - Dose diária de antimônio quando constatada alteração de exame durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	66
TABELA 11 - Dose total de antimônio quando constatado efeito indesejável clínico durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	67
TABELA 12 - Dose total de antimônio quando constatada alteração de exame durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	68
TABELA 13 - Frequência de efeitos indesejáveis clínicos durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes assistidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	69
TABELA 14 - Alterações eletrocardiográficas encontradas antes do início da terapia com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	69
TABELA 15 - Alterações eletrocardiográficas encontradas durante a terapia com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	70
TABELA 16 - Intervalo QT corrigido encontrado antes e após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	71
TABELA 17 - Comparação da AST e da ALT antes e após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	72
TABELA 18 - Categorização da alteração da AST e da ALT após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)....	72
TABELA 19 - Comparação da amilase e da lipase antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	73

TABELA 20 - Categorização da alteração da amilase e da lipase após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)....	74
TABELA 21 - Comparação da creatinina e da uréia antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	74
TABELA 22 - Categorização da uréia durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	75
TABELA 23 - Comparação da hemoglobina e da leucometria antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	75
TABELA 24 - Análise do tempo em dias, por internação, entre a data da primeira dose de antimônio e o surgimento do efeito adverso em pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	76
TABELA 25 - Associação entre os efeitos indesejáveis que surgiram durante o tratamento com N-metilglucamina e a idade dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	77
TABELA 26 - Associação entre o surgimento de alterações dos exames e a idade dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	78
TABELA 27 - Associação entre a idade e os resultados quantitativos dos exames realizados durante o tratamento com N-metilglucamina para os pacientes com leishmaniose tegumentar americana assistidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	79
TABELA 28 - Associação entre a presença de infecção bacteriana secundária e o surgimento de efeitos adversos durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	80

TABELA 29 - Associação entre a presença de infecção bacteriana secundária e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	81
TABELA 30 - Associação entre a história clínica de etilismo e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	82
TABELA 31 - Associação entre a história clínica de hipertensão arterial e de cardiopatia e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	82
TABELA 32 - Análise descritiva das variáveis quantitativas referentes aos pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com N-metilglucamina no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	83
TABELA 33 - Associação entre a presença de infecção pelo HIV e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	84
TABELA 34 - Associação entre a presença de história clínica de <i>diabetes mellitus</i> e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	85
TABELA 35 - Associação entre a presença de história clínica de DPOC e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	86
TABELA 36 - Comparação dos exames dos indivíduos que apresentaram os resultados antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	87



TABELA 37 - Categorização da AST, da ALT, da lipase e da amilase dos indivíduos que apresentaram os exames antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	87
TABELA 38 - Categorização da uréia dos indivíduos que apresentaram o exame antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	88
TABELA 39 - Alteração dos valores da hemoglobina e da leucometria durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)....	88
TABELA 40 - Diferença entre os valores da hemoglobina e de leucócitos que antecedem e que sucedem ao início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	89
TABELA 41 - Análise do tempo em dias, por internação, entre a data da primeira dose de antimônio até o surgimento da alteração do exame em pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006).....	90

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÔNIMOS

<b>ABNT</b>	Associação Brasileira de Normas Técnicas
<b>ADT</b>	Atendimento domiciliar terapêutico
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferase
<b>ARV</b>	Alteração da repolarização ventricular
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferase
<b>ATP</b>	Trifosfato de adenosina
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BRD</b>	Bloqueio de ramo direito
<b>CDC</b>	<i>Centers for Disease Control</i>
<b>COEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CTI</b>	Centro de terapia intensiva
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>EV</b>	Extra-sístole
<b>FHEMIG</b>	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
<b>FUNASA</b>	Fundação Nacional de Saúde
<b>GTP</b>	Trifosfato de guanosina
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HIV</b>	Vírus da imunodeficiência humana
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IFI</b>	Imunofluorescência indireta
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LTA</b>	Leishmaniose tegumentar americana
<b>LIT</b>	<i>Liver infusion triptose</i>
<b>MMII</b>	Membros inferiores
<b>MMSS</b>	Membros superiores
<b>NBR</b>	Normas Brasileiras de Redação
<b>NNN</b>	Neal, Novy e Nicolle
<b>PA</b>	Pressão arterial

<b>PCR</b>	<i>Polymerase chain reaction</i>
<b>QTc</b>	Intervalo QT corrigido
<b>RM</b>	Reação de Montenegro
<b>TGF</b>	Fator de crescimento e transformação
<b>Th</b>	<i>T helper</i>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral alfa

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 Leishmaniose tegumentar americana.....	25
2.1.1 Definição e epidemiologia.....	25
2.1.2 Etiologia x vetores implicados na transmissão da LTA.....	27
2.1.3 Quadro clínico e resposta imune.....	27
2.1.4 Diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana.....	30
2.1.5 Antimoniais – introdução.....	33
2.1.6 Mecanismo de ação dos antimoniais.....	34
2.1.7 Farmacocinética e farmacodinâmica dos antimoniais.....	35
2.1.8 Toxicidade dos antimoniais.....	36
2.1.9 Antimoniais pentavalentes - resposta ao tratamento.....	40
2.1.10 N-metilglucamina – forma de prescrição.....	41
3 OBJETIVOS.....	43
3.1 Objetivo principal.....	44
3.2 Objetivos secundários.....	44
4 MÉTODOS.....	45
4.1 Local do estudo.....	46
4.2 Critérios de inclusão.....	46
4.3 Critério de exclusão.....	47
4.4 Delineamento do estudo.....	47
4.5 As variáveis usadas no protocolo.....	47
4.6 Definição dos eventos.....	51
4.7 Sistematização da coleta de dados.....	51
4.8 Análise estatística.....	52
4.9 Pesquisa e normalização bibliográfica.....	53
4.10 Aspectos éticos.....	53

5 RESULTADOS.....	54
6 DISCUSSÃO.....	91
7 CONCLUSÕES.....	100
8 PROPOSIÇÕES.....	102
REFERÊNCIAS.....	104
APÊNDICES E ANEXO.....	112

# **1 INTRODUÇÃO**

Em decorrência do potencial epidêmico que apresenta, a Organização Mundial da Saúde (OMS) inclui a leishmaniose tegumentar americana entre as seis doenças infecciosas e parasitárias prioritárias para ações de controle. Como as outras doenças tropicais, as leishmanioses são consideradas doenças negligenciadas (LIMA *et al.*, 2007). Há pouco empenho das indústrias farmacêuticas, que objetivam o lucro, no investimento de doenças que acometem populações de baixa renda e praticamente poupam os países desenvolvidos. Portanto desde a primeira utilização do tártaro emético (tartarato duplo de sódio e antimônio) por Gaspar Vianna em 1912 (VIANNA, 1912) para tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), não se pode dizer que tenha havido um grande avanço no tratamento dessa zoonose.

Apesar de menos nocivos do que os antimoniais trivalentes (ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995), os antimoniais pentavalentes estão implicados em efeitos adversos graves e potencialmente fatais (FALQUETO; SESSA, 2005; RIBEIRO *et al.*, 1999; SAMPAIO *et al.*, 1998). Embora vários estudos tenham sido realizados na busca de esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, como o tratamento com o itraconazol (AMATO *et al.*, 2000), com a azitromicina (PRATA *et al.*, 2003; SILVA-VERGARA *et al.*, 2004), com o alopurinol como monoterapia e (VELEZ *et al.*, 1997) associado à N-metilglucamina (MARTINEZ; MARR, 1992; MOMENI; REISZADAE; AMINJAVAHERI, 2002), com a N-metilglucamina associada à pentoxifilina (BAFICA *et al.*, 2003), com a mefloquina (LAGUNA-TORRES *et al.*, 1999), com a anfotericina B lipossomal (SAMPALIO; MARSDEN, 1997), com o nifurtimox (MARSDEN *et al.*, 1979), com a imunoterapia (MAYRINK *et al.*, 2006), entre outros, os antimoniais pentavalentes permanecem como primeira escolha para tratamento da LTA pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2007). Um fato importante que deve ser considerado é que os resultados dos estudos com leishmaniose tegumentar realizados fora do Continente Americano não são transponíveis para a América, pois as espécies de leishmânias envolvidas são outras.

Disponível para uso clínico desde a década de 1940, o antimoniato de N-metilglucamina, principal droga para tratamento das leishmanioses no Brasil, não apresenta composição química (FRÉDÉRIC; SCHETTINI, 2005; LIMA *et al.*, 2007; RATH *et al.*, 2003) nem mecanismo de ação (ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995) bem conhecidos. Existe, ainda nos dias de hoje, uma falta de padronização do uso dos antimoniais (FALQUETO;

SESSA, 2005), os quais apresentam como inconveniente o fato de serem administrados apenas por via parenteral, devendo ser aplicados, em geral, por mais de vinte dias (BRASIL, 2007), além de serem tóxicos e de nem sempre se mostrarem eficazes (BLUM *et al.*, 2004) - devido, em parte, à emergência de resistência (RODRIGUES *et al.*, 2006) e à diversidade das apresentações clínicas e das espécies de leishmânias envolvidas (ROMERO *et al.*, 2001; NAME *et al.*, 2005).

Nos últimos anos tem havido um aumento do número de casos de LTA no Brasil e em vários outros países, como Afeganistão, Síria, Colômbia e Peru (DESJEUX, 2004). Em Minas Gerais, entre os anos de 2000 e 2006, foram registrados 13.086 casos confirmados de LTA e 108 casos de óbito pela doença. O número de óbitos por LTA é algo que surpreende, por ser incomum na evolução da doença (REITHINGER *et al.*, 2007). É possível que a toxicidade do antimonial usado para tratamento desses doentes esteja implicada, direta ou indiretamente, no desfecho fatal, pelo menos em parte dos casos. Portanto, no presente trabalho, avaliou-se a frequência e o potencial de gravidade dos efeitos adversos relacionados à N-metilglucamina, além dos possíveis fatores associados ao surgimento desses efeitos, em onze anos de experiência em hospital público de referência em doenças infecciosas do Estado de Minas Gerais.



## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2.1 Leishmaniose tegumentar americana

### 2.1.1 Definição e epidemiologia

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania* (DIETZE, 2003). A LTA é uma zoonose, sendo uma das seis doenças consideradas prioritárias pela Organização Mundial de Saúde, para controle. É uma doença espectral, com manifestações que variam desde úlcera de pele única até formas disseminadas, podendo acometer a mucosa nasal, a oral e a de vias aéreas superiores e levar à destruição do septo nasal com conseqüente comprometimento mórbido significativo (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005; MINODIER; PAROLA, 2006). No entanto o óbito é um evento raro na leishmaniose tegumentar (REITHINGER *et al.*, 2007).

Nas Américas, a doença tem como reservatório animais silvestres, como marsupiais, primatas, roedores e desdentados. Segundo Lainson (1997), o papel dos animais domésticos, principalmente cães e equídeos, é considerado secundário. O homem é hospedeiro acidental, não apresenta importância na cadeia de transmissão da doença. A infecção é adquirida pela picada de insetos hematófagos conhecidos como flebótomos. O flebótomo fêmea, ao picar o mamífero silvestre infectado, tornar-se-á capaz de transmitir a doença ao ser humano. Ao contrário do que acontece com o homem, nos mamíferos silvestres, a infecção causada pelas leishmânias, em geral, não causa doença, havendo um equilíbrio parasita-hospedeiro (BRASIL, 2007; DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005).

A leishmaniose tegumentar acomete um e meio milhão de pessoas anualmente em todo mundo. A doença se apresenta de forma diferente de acordo com a região geográfica. No chamado Velho Mundo, entre outros agentes, a *L.tropica* e a *L.major* estão implicadas e, em geral, o quadro é mais brando e as vezes autolimitado. Nas Américas, a doença tem maior morbidade, e as espécies de leishmânias envolvidas são diferentes (BLUM *et al.*, 2004; VALESKY *et al.*, 2007). A leishmaniose cutânea é endêmica em mais de setenta países, e 90% dos casos ocorrem nos seguintes países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Paquistão, Peru, Arábia Saudita e Síria. Dados de vigilância epidemiológica mostram que, na última década, o número de casos da doença vem aumentando em vários países do

mundo, como Brasil, Afeganistão, Síria, Colômbia e Peru (DESJEUX, 2004). O aumento do número de casos pode ser parcialmente explicado pelos seguintes fatores: desmatamento, migração rural-urbana, expansão agrícola, construção de estradas, além da melhora da capacidade diagnóstica e da notificação, o aumento da detecção da doença em pacientes com aids e o surgimento de leishmânias resistentes aos antimônios, entre outros fatores. Além disso, a ocupação da periferia dos centros urbanos propicia a infecção humana pela proximidade com os focos naturais da doença. (GUERRA *et al.*, 2006; REITHINGER *et al.*, 2007). É possível que modificações nos hábitos e na distribuição do vetor também contribuam para o incremento no número de casos (MACHADO-COELHO *et al.*, 1999). Entretanto o número real de pacientes com leishmaniose tegumentar é provavelmente bem maior do que o oficialmente registrado, pois se estima que a doença seja subdiagnosticada e que existam muitos casos assintomáticos (REITHINGER *et al.*, 2007).

A leishmaniose tegumentar americana é encontrada desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e do Uruguai (BRASIL, 2007; DIETZE, 2003; SALDAÑA *et al.*, 1997). A epidemiologia da doença é complexa, e os elos de transmissão não são completamente esclarecidos, o que dificulta o controle da doença. No Brasil, a LTA acomete todas as faixas etárias e ambos os sexos. Entretanto, há um predomínio nos maiores de dez anos (90% dos casos) e no sexo masculino (74%), o que se relaciona a uma exposição maior (BRASIL, 2007), pois a doença apresenta um caráter profissional, sendo freqüente nas pessoas que trabalham na mata, como garimpeiros, extratores de carvão vegetal e madeira, mineradores, geólogos, etc. (DIETZE, 2003). Porém o contexto de transmissão pode ser domiciliar ou peridomiciliar, envolvendo animais domésticos (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005). A partir da década de 1980, houve um aumento do registro de casos de leishmaniose tegumentar no Brasil, variando de 3.000 em 1980 a 37.000 em 2001. Entre 1985 e 2005, houve a média anual de 28.568 casos da doença (BRASIL, 2007). Com relação ao Estado de Minas Gerais, segundo dados da Secretaria de Estado da Saúde, ocorreram 13086 casos confirmados de LTA entre 2000 e 2006. No mesmo período foram registrados 108 casos confirmados de óbito pela doença.

O controle da leishmaniose tegumentar baseia-se no extermínio dos animais domésticos acometidos e no uso de inseticidas (DIETZE, 2003). Entretanto, não há como intervir nos focos silvestres da doença. (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005). Muitos estudos

encontram-se em andamento para o desenvolvimento de vacinas, tanto para prevenção quanto para imunoterapia (ANTUNES *et al.*, 1986; MAYRINK *et al.*, 1979; NASCIMENTO *et al.*, 1990). Apesar de os resultados das pesquisas serem promissores, não há suficiente interesse da indústria na comercialização das vacinas.

### **2.1.2 Etiologia x vetores implicados na transmissão da LTA**

Os vetores da LTA são insetos hematófagos da família *Psychodidae*, da subfamília *Phlebotominae*, do gênero *Lutzomya* (GENARO; REIS, 2005). Quem realiza a hematofagia são insetos fêmeas que, durante o repasto, inoculam, com as formas promastigotas do parasita, saliva rica em peptídeos que favorecem a resposta inflamatória e a migração de células fagocíticas para o local da picada (DIETZE, 2003). As principais espécies de vetores responsáveis pela transmissão da LTA no Brasil são: *Lutzomya flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. Wellcomei* e *L. Migonei*. Há relação entre a espécie do vetor e a espécie de *Leishmânia* envolvida (BRASIL, 2007). A *Leishmania (Viannia) braziliensis* é a mais importante espécie causadora de LTA em Minas Gerais (PASSOS *et al.*, 1999), assim como no Brasil e em toda América Latina, tendo como principais vetores os seguintes: *Lutzomya intermedia* e *Lutzomya whitmani* nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste e o *Psychodipygus complexos* na região Norte, entre outros. A *L. (Viannia) guyanensis* é a segunda mais importante no País (DIETZE, 2003). Também no Brasil ocorre a infecção pela *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg*, isoladas em estados da região Norte e Nordeste e *L. (Leishmania) amazonensis*, endêmica na região Amazônica, responsável pela forma difusa da doença no nosso meio (BRASIL, 2007).

### **2.1.3 Quadro clínico e resposta imune**

Como se disse anteriormente, a forma de apresentação da LTA é muito variável (DIETZE, 2003; GENARO; REIS, 2005; REITHINGER *et al.*, 2007), o que a torna uma doença espectral. Seja qual for a forma de apresentação, inicialmente ocorre uma pápula pruriginosa decorrente da picada do inseto vetor, quando são inoculadas as formas flageladas (que são as formas promastigotas do parasita). Uma vez fagocitadas pelos

macrófagos locais, as formas promastigotas perdem o flagelo e se transformam nas formas amastigotas. Os macrófagos se comportam como células apresentadoras de antígenos e como destruidoras do parasito. Quando a resposta imune é eficaz, os macrófagos ativados pelo linfócito T são capazes de destruir as formas amastigotas por meio da ação do interferon gama ( $IFN\gamma$ ) – resposta T *helper* 1 - Th1 (BERMAN, 1997). Também possuem efeito protetor a interleucina 2 (IL2), a interleucina 12 (IL12) e o fator de necrose tumoral alfa -  $TNF\alpha$  (GENARO; REIS, 2005). A resposta imune Th1 previne a recrudescência da infecção crônica latente. Quando o padrão da resposta imune se caracteriza pela resposta T *helper* 2 (Th2), levando a liberação de interleucina 4 (IL4), interleucina 10 (IL10), interleucina 13 (IL 13) e  $TGF\beta$ , ocorre o agravamento da infecção, um incremento da infecção intracelular. Entretanto, é possível que a resposta Th2 previna o aumento da destruição tecidual. Nas formas localizadas, a resposta Th1 predomina. No entanto não há nenhuma evidência de que pacientes com baixa taxa de produção inicial de  $IFN\gamma$  tenham risco aumentado de desenvolver lesões maiores (REITHINGER *et al.*, 2007). Esses pacientes podem até mesmo apresentar uma melhor resposta à terapia com antimônio. Segundo Berman (1997), não há diferença entre o nível de  $IFN\gamma$  entre as lesões cutâneas crônicas (aquelas com quatro meses ou mais de duração) e as lesões agudas (as com até dois meses de evolução), embora nas lesões crônicas o nível de IL 10 seja significativamente mais alto. Os pacientes com leishmaniose mucosa apresentam uma mistura de resposta Th1 com resposta Th2, havendo altos níveis de IL2, IL4, IL5, e  $TNF\alpha$  (REITHINGER *et al.*, 2007). Isso pode explicar a impossibilidade de cura espontânea nessa forma de apresentação, pois, quando as duas formas de resposta estão presentes, Th1 e Th2, há uma tendência no predomínio do padrão Th2 (SCOTT, 2005).

Depois de um período de incubação que varia entre quatro e oito semanas (DIETZE, 2003), com extremos de duas semanas a mais de um ano (REITHINGER *et al.*, 2007; TONELLI; FREIRE, 2000), a pápula inicial formada após a inoculação do parasita evolui para um nódulo, posteriormente para uma úlcera que tende a aumentar de tamanho até um período de quatro meses, podendo involuir e até chegar a cura espontânea (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005). Segundo Marsden *et al.* (1984), a forma cutânea localizada, descrita em 85% dos pacientes, pode curar-se espontaneamente em seis meses. Em geral, a lesão primária é única; entretanto, em decorrência de múltiplas picadas do inseto vetor, é possível o surgimento de várias lesões iniciais (MARZOCHI, 1992). A úlcera

leishmaniótica típica é circular, apresenta bordas elevadas, fundo granuloso avermelhado ou amarelado (pelo depósito de fibrina). É pouco exudativa e não possui sinais flogísticos, na ausência de infecção secundária. No entanto, inúmeras formas de apresentação da doença são descritas, como lesões impetigóides, ulcerovegetantes, ulcerocrostosas, esporotricóides, ectimatóides, verrucosas, tuberosas e liquenóides (DIETZE, 2003). Pode haver disseminação linfática, e o acometimento de linfonodos pode preceder a lesão cutânea (HARMS *et al.*, 2005). A linfadenomegalia com ausência de comprometimento cutâneo ou mucoso também é descrita (BRASIL, 2007). No Brasil, a *Leishmania (V.) braziliensis* é o agente mais envolvido nas lesões mucosas. Entre um e três por cento dos infectados pela *L. braziliensis* desenvolvem a forma mucosa da LTA (OGG *et al.*, 2003). A *Leishmania (V.) guyanensis* causa predominantemente lesões cutâneas e é muito implicada nas formas disseminadas da doença (FALQUETO; SESSA, 2005; GENARO; REIS, 2005). A *Leishmania (V.) braziliensis* é um importante agente envolvido na LTA disseminada e a *Leishmania (L.) amazonensis* também foi descrita como agente etiológico dessa forma de apresentação da doença (BRASIL, 2007; DIETZE, 2003).

Na dependência da imunidade do hospedeiro (essencialmente do padrão Th1) e da espécie da *Leishmania*, a infecção pode apresentar-se de diversas formas. Nas pessoas com resposta imune celular satisfatória, a infecção pode ser assintomática. Pacientes com resposta imune celular inadequada podem evoluir para formas disseminadas da doença, em que ocorrem múltiplas lesões de pele, em geral ulceradas, com ou sem acometimento de mucosas. Nesses casos, a disseminação do parasita é provavelmente hematogênica (DIETZE, 2003). Entretanto lesões múltiplas causadas por *L. (V.) guyanensis* podem ser causadas por múltiplas picadas do flebótomo (BRASIL, 2007). O acometimento mucoso também pode se dar por via hematogênica ou por lesão primária contígua. Em geral, as lesões mucosas manifestam-se nos primeiros cinco anos após o aparecimento da lesão primária (GENARO; REIS, 2005). Nessa forma de apresentação o nariz está freqüentemente acometido, principalmente o septo nasal, o qual pode perfurar-se. Inicialmente o paciente pode apresentar um quadro de coriza, simulando a rinite alérgica. Quando há infecção da laringe pode surgir rouquidão e tosse, e o envolvimento da faringe leva à odinofagia. As lesões da cavidade oral (mucosa jugal, língua e gengiva) são raras (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005). O aspecto da lesão, em geral, não guarda relação com o tempo de evolução da doença, sendo descritas lesões discretas com longo tempo de evolução e lesões destrutivas que se instalam em poucas semanas (FALQUETO;

SESSA, 2005). Ao exame clínico, a mucosa pode estar infiltrada, encontrando-se lesões ulceradas, ulcerocrostosas ou ulcerovegetantes (DIETZE, 2003). Nem sempre a história de lesão cutânea prévia é relatada. A leishmaniose mucosa, também conhecida como “espúndia”, é difícil de tratar, não se cura espontaneamente, frequentemente evolui com infecção bacteriana secundária e é potencialmente fatal (MARSDEN, 1986).

A forma difusa da LTA, descrita principalmente na região Amazônica, é causada, no Brasil, pela *L.(L.) amazonensis*. Caracteriza-se por uma resposta Th2 exacerbada e uma resposta Th1 ineficiente, sendo considerada forma anérgica da doença. Nessa forma de apresentação, as lesões, em geral, disseminam-se pelo corpo, acometendo principalmente as extremidades, apresentando-se como pápulas, nódulos ou máculas. Embora o acometimento mucoso não seja a regra, em fases tardias da LTA difusa, pode haver presença de lesões mucosas (FALQUETO; SESSA, 2005). Raramente ocorre ulceração nessa forma de apresentação da doença (BRASIL, 2004; DIETZE, 2003). A via de disseminação se dá pelos vasos linfáticos ou pela migração de macrófagos parasitados (GENARO; REIS, 2005). Para a forma difusa, não há tratamento satisfatório (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005; GENARO; REIS, 2005).

Nos pacientes com aids, que apresentam baixa imunidade celular, os quadros de LTA costumam ser mais difíceis de tratar, e as formas de apresentação da doença podem ser atípicas, havendo possibilidade de visceralização. O prognóstico e a evolução desses casos relacionam-se à contagem de linfócitos T CD4 (BRASIL, 2004).

Embora a cura clínica ocorra na maior parte dos casos tratados, a cura parasitológica, a completa eliminação do parasita pelo hospedeiro, não é alcançada, ao que tudo indica (BRASIL, 2007). É até mesmo possível a detecção da *Leishmania* em cicatrizes de indivíduos considerados clinicamente curados, havendo risco de ocorrer recidiva tardia das lesões (VERGEL *et al.*, 2006).

#### **2.1.4 Diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana**

O diagnóstico da LTA envolve aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. Sempre que possível, o diagnóstico parasitológico deverá ser realizado, buscando-se o encontro de

leishmânias. A pesquisa do parasita deve ser feita antes do início do tratamento, pois, uma vez instituída a terapêutica, as chances de positividade do exame diminuem de maneira significativa. Pode-se realizar a pesquisa direta do parasita por raspado da lesão, biopsia, procedendo-se à aposição ou ao exame histopatológico. A pesquisa direta é, em geral, o método mais usado. O rendimento diagnóstico é maior quando se retira material da borda da lesão. Também pode ser realizada a punção aspirativa da lesão (BRASIL, 2007). O material destinado a exame histopatológico deve ser fixado e corado com método de Romanovsky (Wright, Leishman ou *Diff-quick*) ou Giemsa. Quanto maior a experiência e o empenho do examinador, maiores as chances de detecção do parasita (DIETZE, 2003). E quanto menor o tempo de evolução da lesão, maiores as chances de se encontrar a *Leishmania*. A sensibilidade dos exames diretos é variável, mas é superior à histopatologia (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005). A presença de infecção bacteriana secundária diminui a possibilidade de se encontrar o parasita na lesão. Deve-se, portanto, realizar o tratamento da infecção secundária antes da pesquisa de *Leishmania* (BRASIL, 2007).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) e a hibridização *in situ*, utilizando-se material obtido da lesão, são técnicas de biologia molecular que podem aumentar o rendimento diagnóstico. A PCR é especialmente útil em situações de baixa carga parasitária, como nas lesões mucosas, apresentando sensibilidade e especificidade altas (DIETZE, 2003). Mimori *et al.* (2002) observaram sensibilidade de 93,8% da PCR realizada por meio de *swab* em 16 pacientes com LTA. A especificidade da PCR também é alta (GONTIJO, 1997). Marques *et al.* (2001), em um estudo envolvendo 164 pacientes, observaram positividade da PCR em 76,8% dos casos suspeitos e 90,2% dos casos confirmados. Pode-se utilizar também a imunofluorescência com anticorpos monoclonais. Infelizmente, essas técnicas estão disponíveis apenas em laboratórios de pesquisas (DIETZE, 2003).

O material coletado (por raspado, biopsia ou punção) pode ser enviado para meio especial de cultura como NNN (Neal, Novy e Nicolle – agar sangue modificado) e LIT (*Liver Infusion Triptose*). A cultura pode positivar-se com cinco dias, devendo, entretanto, ser mantida por um mês até que haja crescimento (BRASIL, 2007). A inoculação de material da lesão (biopsia ou punção aspirativa) em pata ou focinho de hamster (*Mesocricetus auratus*) é realizada para fins de pesquisa (FALQUETO; SESSA, 2005). Não possui valor prático, pois apresenta longo tempo de incubação (DIETZE, 2003).



Exames sorológicos, como imunofluorescência indireta (IFI) e ELISA, podem ser úteis no diagnóstico de LTA, porém pode haver reação cruzada com doença de Chagas e com leishmaniose visceral. Pode haver persistência de altos títulos de anticorpos após a cura clínica (DIETZE, 2003). Romero *et al.* (2001) observaram que a sensibilidade da IFI foi de 79,6% e 71,7% em lesões causadas pela *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis*, respectivamente. Usando o ELISA, o mesmo autor encontrou 98,2% e 85% de sensibilidade para *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis*, respectivamente.

A intradermorreação de Montenegro é um método indireto de diagnóstico de LTA bastante útil, principalmente em locais em que não há condições de se realizar o exame parasitológico. Consiste na aplicação intradérmica de 0,1ml de antígeno de formas promastigotas de *Leishmania*, fazendo-se a leitura entre 48 e 72 horas após a aplicação. Observa-se se há induração, percebida pela palpação, maior ou igual a 5mm, o que caracteriza a positividade do teste. A positividade da reação de Montenegro (RM) não significa necessariamente infecção, mas sim, sensibilização (FALQUETO; SESSA, 2005). O teste torna-se positivo entre três e seis semanas após o surgimento da lesão leishmaniótica, não havendo negatização após o tratamento. A reação pode ser positiva em pessoas saudáveis, sobretudo em regiões endêmicas (positividade entre 20 e 30% nos que vivem em região endêmica, segundo dados do Ministério da Saúde - 2007), e negativa em pacientes com LTA, principalmente nas infecções causadas pela *L. (L.) amazonensis* (51%). No entanto, a positividade da RM é alta nos pacientes infectados pela *L. (V.) braziliensis* - 80 a 95% (DIETZE, 2003). Schubach *et al.* (2005) encontraram positividade na reação de Montenegro em 97,2% de 143 pacientes estudados. A reação de Montenegro pode ser falsamente positiva na doença de Chagas, na esporotricose (BARROS, 2006), conforme descrito por Lima *et al.* (2007), na hanseníase, na paracoccidiodomicose, na tuberculose, entre outras doenças (BRASIL, 2007).

As formas cutâneas da LTA fazem diagnóstico diferencial com úlceras traumáticas, úlceras de estase, úlcera tropical, paracoccidiodomicose, neoplasias, sífilis, tuberculose, entre outras. No quadro de leishmaniose difusa, o diagnóstico diferencial deve ser feito principalmente com a hanseníase virchowiana. As formas mucosas devem ser diferenciadas da paracoccidiodomicose, do granuloma de linha média, da sífilis, do rinoescleroma, da boubá e de neoplasias. As formas vegetantes se assemelham à

esporotricose verrucosa, à cromomicose, à piодermite vegetante, à paracoccidiodomicose e à tuberculose verrucosa (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

### **2.1.5 Antimoniais - introdução**

Embora conhecidos desde a Antiguidade, os antimoniais ganharam destaque para uso clínico em 1912, quando o médico brasileiro Gaspar Vianna, pesquisador pioneiro em doença de Chagas e leishmaniose, obteve, pela primeira vez, sucesso com tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), usando o tártaro emético de sódio e antimônio (VIANNA, 1912) - primeira droga eficaz no tratamento da esquistossomose (FRÉDÉRIC; SCHETTINI, 2005). Tal feito ganhou repercussões mundiais quando, três anos após, a droga foi usada na Itália para tratamento de pacientes com calazar (RATH *et al.*, 2003). Por ser tóxico, o tártaro emético foi substituído pelos compostos pentavalentes, dez vezes menos tóxicos do que os trivalentes (ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995). O primeiro composto pentavalente foi desenvolvido em 1920 por Brahmachari, o uréia estibamina. Em seguida, em 1936, Schmidt iniciou o uso clínico do estibogluconato de sódio (RATH *et al.*, 2003), enquanto o antimoniato de meglumina ou N-metilglucamina foi introduzido em 1946 por Durand *et al.* (TAVARES, 2001). A N-metilglucamina é comercializada na África e na América Latina, enquanto o estibogluconato de sódio é disponível nos EUA, na Europa, na China, além de outros países. Ambos apresentam semelhanças na eficácia e também na farmacocinética e no mecanismo de ação (LIMA *et al.*, 2007).

No Brasil, a LTA está na lista de doenças de notificação compulsória e a N-metilglucamina é a droga de primeira linha para tratamento das leishmanioses (BRASIL, 2007). Em 1996, o Ministério da Saúde importou o estibogluconato de sódio proveniente da China, o qual se mostrou mais tóxico em função da osmolaridade mais alta (LIMA *et al.*, 2007). No ano de 2000 optou-se pela compra da N-metilglucamina de um laboratório diferente do tradicional, havendo, no mesmo ano, aumento de notificações de eventos adversos, como o surgimento de abscessos estéreis, mialgias e artralguas intensas e reações alérgicas (FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE - FUNASA, 2001). Houve relação entre a presença de metais pesados nos lotes usados, indicando menor pureza do fármaco adquirido, com surgimento dos efeitos indesejáveis, destacando-se a incidência aumentada

de reações cutâneas (ROMERO *et al.*, 2003). Com isso, o Ministério da Saúde optou por comprar apenas a medicação tradicional desde fevereiro de 2001 (FUNASA, 2001).

### 2.1.6 Mecanismo de ação dos antimoniais

Apesar de estarem disponíveis para uso clínico há mais de sessenta anos, o mecanismo de ação e, de acordo com Roberts, Herman e Rainey (1995), a estrutura dos antimoniais pentavalentes não são totalmente conhecidos (FRÉDÉRIC; SCHETTINI, 2005; LIMA *et al.*, 2007; RATH *et al.*, 2003). Acredita-se que haja inibição da via glicolítica e da oxidação dos ácidos graxos do parasita (DIETZE, 2003; RATH *et al.*, 2003; TAVARES; MARINHO, 2005; TONELLI; FREIRE, 2000), o que leva à redução do trifosfato de adenosina (ATP) e do trifosfato de guanosina –GTP (LIMA *et al.*, 2007; SINGH; SIVAKUMAR, 2004). Muitos estudos têm demonstrado que há uma importante participação da atividade imunológica na resposta à terapia com o antimônio (KOCYGIT *et al.*, 2002). A ação anti-Leishmânia pode estar relacionada a estímulo do macrófago do hospedeiro. Na infecção do macrófago, *in vitro*, o antimônio pentavalente age como leishmanicida. No entanto, em modelo animal, a ação do antimônio depende de citocinas e de subtipos de células T (LIMA *et al.*, 2007). É possível que o antimônio pentavalente altere o potencial redox da célula levando ao efluxo de tiol intracelular e à inibição da tripanotiona redutase (WYLLIE; CUNNINGHAM; FAIRLAMB, 2004). A TDR1, enzima do parasita, pode converter o antimônio pentavalente em antimônio trivalente, usando glutatona como redutor. O tiol, incluindo o tiol parasita-específico, pode reduzir o antimônio pentavalente em antimônio trivalente de forma não enzimática. É possível ainda que o antimônio (tanto o trivalente quanto o pentavalente) tenha ação na quebra do DNA da *Leishmania*. Provavelmente, o antimônio pentavalente atua por mais de um mecanismo, em sítios de ação diferentes, interagindo com a resposta imune do hospedeiro (LIMA *et al.*, 2007). Há relato, inclusive, de aumento do TNF- $\alpha$  em pacientes submetidos ao tratamento com N-metilglucamina (KOCYGIT *et al.*, 2002).

### 2.1.7 Farmacocinética e farmacodinâmica dos antimoniais

Oitenta por cento do antimônio administrado são eliminados pela urina entre seis e oito horas; e praticamente 90%, em 48 horas. Por conseguinte, recomendam-se aplicações de doses elevadas e contínuas da medicação para que haja alto nível de antimônio tecidual na tentativa de se garantir a eficácia do tratamento (RATH *et al.*, 2003). Entretanto, muitos efeitos indesejáveis dos antimoniais são dependentes de dose e tempo (TAVARES, 2001). Além disso, acredita-se que o antimônio pentavalente seja uma pró-droga que é convertida, após a sua administração, em antimônio trivalente. Atribuem-se ao antimônio trivalente, o qual é lentamente excretado, os efeitos terapêuticos e também tóxicos do antimonial pentavalente (FRÉDÉRIC; SCHETTINI, 2005; RATH *et al.*, 2003; RIBEIRO *et al.*, 1999; ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995;). Por isso alguns autores defendem a prescrição do antimônio de forma intermitente (COUTINHO; MENDONÇA, 2002; FALQUETO; SESSA, 2005; LIMA *et al.*, 2007; RIBEIRO *et al.*, 1999). Na realidade, a eficácia do antimônio pentavalente em si não é completamente conhecida (RATH *et al.*, 2003).

O antimônio acumula-se principalmente no sangue, em órgãos vascularizados como rins e baço, sendo descrita importante afinidade do antimônio trivalente pelo eritrócito. Um ano após a suspensão da medicação, o antimônio foi detectado nos cabelos de pacientes que a receberam (RATH *et al.*, 2003). Há um estudo *in vitro* que sugere que o macrófago sirva como reservatório dos antimoniais, prolongando a exposição do parasita à droga (ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995).

O antimônio pentavalente é contra-indicado na insuficiência renal, pois não existe tabela para ajuste de doses (FALQUETO; SESSA, 2005; VERGEL *et al.*, 2006). O antimonial também não deve ser indicado para hepatopatas (LIMA *et al.*, 2007).

Não há diferenças significativas na farmacocinética dos antimoniais quando se compara a administração endovenosa com a via intramuscular (REES *et al.*, 1980).

### 2.1.8 Toxicidade dos antimoniais

O antimônio localiza-se, na tabela periódica, logo abaixo do arsênio, pertencendo ao grupo dos metais pesados. Apresenta, portanto, propriedades tóxicas e químicas comparáveis às de outros metais pesados. No entanto, a razão da toxicidade dos antimoniais não é bem conhecida, mas é possível que esteja relacionada à alta afinidade pelos grupos sulfidril (-SH), essenciais na composição estrutural de proteínas (DE WOLFF, 1995). Pacientes tratados com N-metilglucamina apresentam entre 15 e 25% de antimônio trivalente no soro e 50% na urina (ROBERTS; HERMAN; RAINEY, 1995). Os antimoniais trivalentes são dez vezes mais tóxicos do que os pentavalentes e apresentam excreção mais lenta (RATH *et al.*, 2003). Portanto, o antimônio trivalente é possivelmente um importante fator na toxicidade atribuída ao uso da N-metilglucamina (FRÉDÉRIC; SCHETTINI, 2005).

Apesar do potencial de gravidade dos efeitos tóxicos que apresentam, os antimoniais pentavalentes são medicamentos de primeira linha no tratamento das leishmanioses, sendo consideradas drogas de escolha pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2007; TAVARES; MARINHO, 2005). Entre as possíveis reações ao tratamento destacam-se, pelo risco, a insuficiência respiratória (DIETZE, 2003; TAVARES; MARINHO, 2005; TONELLI; FREIRE, 2000) e a parada cardíaca súbita (FALQUETO; SESSA, 2005; RIBEIRO *et al.*, 1999; SAMPAIO *et al.*, 1998). A alteração mais freqüente ao eletrocardiograma é o prolongamento do intervalo QT (inclusive do QT corrigido - QTc) e a inversão da onda T (DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005; NAME *et al.*, 2005) o que também pode ocorrer com a pentamidina e com macrolídeos (OWENS; NOLIN, 2006) - medicações também usadas no tratamento da leishmaniose tegumentar (LIMA *et al.*, 2007; MINODIER; PAROLA, 2006). *Torsades de pointes*, uma taquiarritmia ventricular polimórfica potencialmente fatal, freqüentemente ocorre em associação com o prolongamento do QT ou do QT corrigido, podendo se apresentar como síncope, palpitações, convulsões, tonteira e até mesmo como morte súbita. No entanto, se o episódio de *torsades de pointes* for de curta duração, pode ser assintomático (OWENS; NOLIN, 2006). Portanto, de acordo com Dietze (2003), não se deve prescrever o antimônio quando o QTc for superior a 400 ms (para homens) e 450 ms (para mulheres). O aumento do intervalo QT ocorre entre 10 e 50% dos casos (DIETZE, 2003), e a morte súbita durante o tratamento com antimônio tem sido relatada com QTc acima de 500ms

(RIBEIRO *et al.*, 1999). Blum *et al.* (2004) sugerem que o tratamento com antimonial deve ser interrompido quando o QTc for maior que 450ms e quando houver alteração do segmento ST. O prolongamento do QTc e as alterações do segmento ST geralmente antecedem ou predizem a cardiotoxicidade grave (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985). A anemia e a hiperpotassemia são fatores que podem predispor a alterações cardíacas. Bloqueios atrioventriculares também são descritos quando os antimoniais são usados. Pacientes que apresentam alterações, mesmo leves, da condução elétrica devem ser tratados em regime hospitalar (FALQUETO; SESSA, 2005). Assim, provavelmente, está indicada a monitorização com eletrocardiograma, mesmo para pacientes que recebem tratamentos curtos e com dose baixa de antimônio (RIBEIRO *et al.*, 1999).

Certas medicações, como  $\beta$  bloqueadores, principalmente sotalol e propranolol, antiarrítmicos, como amiodarona e quinidina, contra-indicam a prescrição do antimônio (DIETZE, 2003).

O mecanismo da cardiotoxicidade do antimonial ainda não é bem explicado, mas há relação com uso de lote com osmolaridade acima de 1000mOsm/L (DIETZE, 2003; LIMA *et al.*, 2007).

Com relação à insuficiência renal, não existe tabela para ajuste de doses, e a prescrição inadvertida de antimonial pode levar à arritmia fatal (FALQUETO; SESSA, 2005). A insuficiência renal e a necrose tubular aguda, podendo, inclusive, levar ao óbito, são efeitos indesejáveis atribuídos ao antimônio (CUCÉ; BELDA; DIAS, 1990; DIAMENT *et al.*, 2003; RODRIGUES *et al.*, 1999). No entanto, a insuficiência renal com doses habituais do antimônio pentavalente é um evento raro (DIETZE, 2003). Proteinúria discreta sem gravidade também é relatada (FALQUETO; SESSA, 2005; SAMPAIO *et al.*, 1997). A disfunção tubular pode ser evidenciada pela diminuição da capacidade de concentração urinária, mantendo-se a preservação da função glomerular (CUCÉ; BELDA; DIAS, 1990; SAMPAIO *et al.*, 1997). No entanto, quando doses maiores de antimoniais são usadas, observou-se também redução da taxa de filtração glomerular, aumento da fração de excreção de sódio, aumento do número de cilindros granulosos e hialinos e de leucócitos no exame de urina (SAMPALIO *et al.*, 1997). Estudo em ratos que receberam 30mg de antimônio pentavalente por 100g de peso por dia por trinta dias evidenciou distúrbio da concentração urinária que foi reversível após sete dias de interrupção da droga. Nessa dose,

não houve alterações significativas à microscopia óptica. Entretanto, ratos que receberam 200mg de antimônio pentavalente por 100g de peso também durante trinta dias apresentaram alterações renais à microscopia óptica compatíveis com necrose tubular aguda (VEIGA *et al.*, 1990). A disfunção renal aparentemente se relaciona a dois mecanismos principais: interferência na ação do hormônio antidiurético nos tubos coletores e ação direta do antimonial nas células tubulares (DIETZE, 2003; LIMA *et al.*, 2007; VEIGA *et al.*, 1990). Foi relatado pelo menos um caso em que houve surgimento de exantema e insuficiência renal aguda não oligúrica e necrose tubular aguda, cuja biópsia revelou nefrite intersticial, associada ao uso da N-metilglucamina em paciente com leishmaniose tegumentar americana (CUCÉ; BELDA; DIAS, 1990). A insuficiência respiratória é descrita no início do tratamento e deve-se, provavelmente, ao edema de vias aéreas superiores, resultante da reação inflamatória provocada pela morte da *Leishmania* (FALQUETO; SESSA, 2005), havendo indicação para altas doses de corticóide (DIETZE, 2003; TAVARES, 2001). A exacerbação das lesões leishmanióticas da pele, com acentuação do eritema e o aumento da secreção nas formas mucosas, também pode complicar o tratamento inicial com antimônio - reação tipo Jarich-Herxheimer (BRASIL, 2007; DIETZE, 2003; TAVARES, 2001; TONELLI; FREIRE, 2000).

Artralgia, mialgia, febre, cefaléia, tonteira, vômitos (GONTIJO; CARVALHO, 2003; LIMA *et al.*, 2007), dor abdominal, astenia, plenitude gástrica (ARANA; RIZZO; DIAZ, 2001; RODRIGUES *et al.*, 2003) são sintomas comumente descritos durante o tratamento com antimoniais pentavalentes. Prurido, insônia, palpitações e choque pirogênico também são efeitos atribuídos aos antimoniais (TAVARES, 2001). O exantema é pouco comum (ROMERO *et al.*, 2003; TAVARES, 2001) e o surgimento de herpes zoster (FALQUETO; SESSA, 2005), herpes simples (OLIVEIRA NETO *et al.*, 2000) ou mesmo varicela (TONELLI; FREIRE, 2000) é relatado. Aronson *et al.* (1998) observaram o surgimento de exantema em 9% de 96 pacientes que receberam estibogluconato de sódio.

Além do aumento das enzimas pancreáticas (amilase e lipase) sem repercussões clínicas (BLUM *et al.*, 2004; LAWN *et al.*, 2005), a pancreatite franca pode ser uma complicação do tratamento (ARANA; RIZZO; DIAS, 2001; GRÜBER; RANGEL; LUGO, 2003; LIMA *et al.*, 2007; MATTOS *et al.*, 2000). Na realidade, as manifestações gastrointestinais, como náusea e dor abdominal, são parcialmente explicadas pela pancreatite química, presente em quase todos os pacientes submetidos ao uso do antimonial pentavalente (GASSER *et al.*,

1994). A hiperamilasemia tende a ocorrer precocemente durante o terapia com antimonial e tende a cair a despeito da continuação do tratamento (BLUM *et al.*, 2004). Gasser *et al.* (1994) sugerem a manutenção do tratamento com antimônio pentavalente, mesmo que os níveis de lipase estejam até quinze vezes no limite superior da normalidade. Também se indica a interrupção do tratamento quando a amilase se encontra quatro vezes acima do limite superior da normalidade (FRANKE *et al.*, 1990).

A hepatotoxicidade pode ocorrer em até 50% dos pacientes tratados com antimoniais (DIETZE, 2003), sendo descrita como reversível (BLUM *et al.*, 2004). Hepburn *et al.* (1993) sugerem que o antimonial seja suspenso quando as transaminases atingirem cinco vezes o limite superior da normalidade. O aumento da fosfatase alcalina também pode ser observado (LIMA *et al.*, 2007).

O antimonial não deve ser prescrito a gestantes (MAYRINK *et al.*, 2006). Ao atravessar a barreira placentária, o antimônio pode impregnar o tecido nervoso do feto e levar ao retardo mental (BRASIL, 2007). Parto prematuro com óbito fetal, em paciente com calazar, foi atribuído ao antimonial pentavalente (LIMA *et al.*, 2007). Dados quanto à teratogenicidade da droga são inconclusivos (DIETZE, 2003). No entanto, o aleitamento materno não constitui contra-indicação para administração do antimônio, uma vez que há pouca passagem da droga pelo leite materno, e é mínima a absorção oral (BRASIL, 2007; TAVARES, 2001).

Pacientes idosos são mais propensos a efeitos indesejáveis dos antimoniais (LIMA *et al.*, 2007; OLIVEIRA NETO *et al.*, 2000). Portanto deve-se contra-indicar a N-metilglucamina para idosos, cardiopatas, nefropatas e gestantes (MAYRINK *et al.*, 2006). Também não está indicada a prescrição dos antimoniais a hepatopatas (BRASIL, 2007; LIMA *et al.*, 2007).

É importante lembrar que a toxicidade da N-metilglucamina pode variar de uma marca para outra e, até mesmo, de um lote para outro da mesma marca da medicação (DIETZE, 2003; ROMERO *et al.*, 2003).



A anemia, a leucopenia e a plaquetopenia são reações hematológicas descritas com o uso da N-metilglucamina (BLUM *et al.*, 2004; SINGH; SIVAKUMAR, 2004). A eosinofilia também foi relatada (NAME *et al.*, 2005; OLIVEIRA NETO *et al.*, 2000).

Além do exposto, é descrito ainda o surgimento de neuropatia periférica reversível (BLUM *et al.*, 2004; BRUMMITT; PORTER; HERWALDT, 1996; SINGH; SIVAKUMAR, 2004), pneumonite (GRÜBER; RANGEL; LUGO, 2003), tosse e cefaléia (ARANA; RIZZO; DIAS, 2001) quando antimoniais pentavalentes são usados.

O antimônio trivalente é considerado clastogênico, ou seja, tem propriedade de quebrar cromossomos, mas não é considerado mutagênico. A carcinogenicidade do antimônio não foi comprovada em humanos. Porém há relato da ocorrência de câncer pulmonar em animais de laboratório, principalmente ratos fêmeas, que receberam antimonial (RATH *et al.*, 2003). O arsênico trivalente, ao contrário do antimônio trivalente, é comprovadamente um carcinógeno (DE WOLF, 1995).

### **2.1.9 Antimoniais pentavalentes - resposta ao tratamento**

Um problema que deve ser levado em consideração com relação ao tratamento das leishmanioses é que, embora a cura clínica ocorra na maioria dos casos tratados, a cura parasitológica não é alcançada (BRASIL, 2007), ou pelo menos, é difícil de ser precisada (DIETZE, 2003), pois não existem parâmetros para avaliação da cura parasitológica. Em alguns casos, mesmo a cura clínica torna-se um desafio, sobretudo quando houver lesão mucosa causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis* (LIMA *et al.*, 2007; ROMERO *et al.*, 2001; SAMPAIO *et al.*, 1997;) e em certos casos de infecção causada pela *Leishmania (Viannia) guyanensis* (LIMA *et al.*, 2007; ROMERO *et al.*, 2001), sem falar na forma difusa da doença, causada no Brasil pela *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, em que, mesmo que haja cura clínica, as recidivas são freqüentes, e a resposta ao tratamento é ruim ou ausente (BRASIL, 2007; DIETZE, 2003; FALQUETO; SESSA, 2005; NAME *et al.*, 2005). Há relato, inclusive, da presença da *Leishmania* em sangue e na pele íntegra de pacientes tratados - mesmo após anos de cicatrização (VERGEL *et al.*, 2006). Um estudo envolvendo pacientes com LTA do Estado da Bahia e do Amazonas, tratados com 20mg de antimônio pentavalente (N-metilglucamina)/ Kg por dia por vinte dias, mostrou cura em

apenas 50,8% dos pacientes com lesões causadas pela *L.(V.) braziliensis*. No mesmo estudo, pacientes que receberam a mesma dose de antimônio para tratamento de lesões causadas pela *L (V.) guyanensis* obtiveram taxa de cura ainda menor: 26,3% (ROMERO *et al.*, 2001). Portanto a sensibilidade aos antimoniais varia entre as espécies de *Leishmania* (NAME *et al.*, 2005). A resistência ao tratamento foi comprovada *in vitro* e em animais naturalmente infectados, durante exposição curta ao antimonial (RODRIGUES *et al.*, 2006). Entretanto, os mecanismos intrínsecos de resistência não são totalmente conhecidos (OSORIO *et al.*, 2005). Acredita-se que subdoses de antimônio e tratamentos descontínuos sejam fatores que contribuem para o surgimento de cepas resistentes (BLUM *et al.*, 2004; RODRIGUES *et al.*, 2006), fato já observado com indução de resistência utilizando-se doses crescentes de estibogluconato de sódio (DIETZE, 2003). Um outro fator relacionado à resistência aos antimoniais é a presença de uma P-glicoproteína nas Leishmânias mutantes (OSORIO *et al.*, 2005). Portanto a resposta ao tratamento depende da forma de apresentação, da sensibilidade da *Leishmania* e do estado imunológico do hospedeiro (LIMA *et al.*, 2007). Contraditoriamente, alguns estudos não relacionam doses menores que 10mg de antimônio pentavalente/Kg por dia com o insucesso do tratamento da leishmaniose tegumentar (RODRIGUES *et al.*, 2006; SCHUBACH *et al.*, 2005). Em 1982 Organização Mundial de Saúde preconizou a dose de 20mg/Kg de antimônio, não ultrapassando o limite de 850mg por dia. No entanto, em 1992 o CDC (*Centers for Disease Control*) recomendou que fosse abolido o limite superior da dose, baseando-se no fato de que doses maiores estão relacionadas à melhor resposta clínica.

#### **2.1.10 N-metilglucamina – forma de prescrição**

O Ministério da Saúde recomenda, para tratamento da forma cutânea da doença, entre 10 e 20 mg de antimônio pentavalente/Kg por dia, durante vinte dias seguidos, contra-indicando doses superiores a três ampolas por dia. Caso não haja cicatrização das lesões em três meses, há a orientação para que se repita o tratamento, prolongando-o para trinta dias. Na forma difusa, recomenda-se a prescrição de 20mg de antimônio pentavalente/Kg por dia, por vinte dias consecutivos, alertando-se para a necessidade freqüente de retratamento. No caso da forma mucosa, o Ministério da Saúde recomenda a mesma dose, 20mg/Kg de antimônio pentavalente por dia, mas por trinta dias, de preferência em regime de internação, repetindo-se o esquema quando não houver boa resposta (BRASIL, 2007).

Sabe-se que tanto a via endovenosa quanto a intramuscular podem ser usadas na prescrição do antimonial pentavalente, não havendo diferença significativa da farmacocinética da droga em relação à via de administração (DIETZE, 2003). No entanto, pacientes desnutridos ou trombocitopênicos devem receber a medicação apenas pela via endovenosa (BRASIL, 2007). A recomendação da maneira de aplicação endovenosa não é uniforme. Há orientação para diluição em soro glicosado a 5% de cinco a dez minutos (DIETZE, 2003). No entanto, o Ministério da Saúde (2007) indica aplicação lenta, em cinco minutos, sem diluição. Existe ainda a recomendação de se aplicar o antimônio em solução hipertônica de glicose a 25% em três minutos (FALQUETO; SESSA, 2005). Abstinência de bebidas alcoólicas, visando a diminuir as chances de piora da função hepática, e repouso relativo durante o tratamento também são indicados (BRASIL, 2007).

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo principal**

Estudar os efeitos adversos atribuídos à N-metilglucamina no tratamento da leishmaniose tegumentar americana, em serviço público de referência de Minas Gerais.

### **3.2 Objetivos secundários**

- Descrever a população (assistida em serviço público de referência de Minas Gerais) com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana (LTA) com relação às suas características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais.
- Determinar a proporção desta população que apresentou efeitos adversos atribuídos à N-metilglucamina.
- Determinar a proporção desses pacientes que evoluiu para óbito relacionado ao uso de N-metilglucamina.
- Determinar a proporção desses pacientes que concluiu o tratamento com N-metilglucamina.
- Determinar os fatores clínicos associados com a apresentação dos efeitos adversos e óbitos atribuídos à N-metilglucamina nos pacientes estudados.

## **4 MÉTODOS**

#### 4.1 Local do estudo

Este estudo foi realizado no Hospital Eduardo de Menezes, referência estadual em doenças infecciosas e parasitárias. O Hospital Eduardo de Menezes, inaugurado em 1954 como sanatório de tuberculose, pertence à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) e oferece residência médica em infectologia e em dermatologia, ambas credenciadas pelo Ministério da Educação.

Os recursos para manutenção do hospital são providos pelo Sistema Único de Saúde e pelo Tesouro do Estado de Minas Gerais. Durante o período do estudo, o hospital possuía cem leitos, sendo 49 destinados à infectologia, trinta à pneumologia, cinco à dermatologia, seis à cirurgia e dez à terapia intensiva. O hospital realiza a média anual de 1300 internações e a média de 2500 atendimentos médicos ambulatoriais por mês, incluindo a oferta de consultas em doenças infecciosas, dermatologia, cirurgia, neurologia, ginecologia, psiquiatria, anestesiologia, cirurgia plástica, clínica médica, oftalmologia, ortopedia, além de psicologia e atendimento pelo serviço social e pela odontologia. O hospital dispõe ainda de vinte vagas destinadas a atendimento domiciliar (Assistência Domiciliar Terapêutica-ADT) e de oito leitos de hospital-dia, onde são realizados, em média, 120 atendimentos por mês. Tanto a ADT quanto o hospital-dia se destinam a atendimento de pacientes com doenças infecciosas.

#### 4.2 Critérios de inclusão

Foram selecionados para o estudo os pacientes que preencheram todos os critérios enumerados a seguir (APÊNDICE A - Ficha de triagem; APÊNDICE B - Manual para preenchimento da ficha de triagem).

- Pacientes com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana.

Normas para o diagnóstico:

- a) lesão de pele e/ou mucosa com um ou mais critérios a seguir: pesquisa direta, PCR (*Protein Chain Reaction*), cultura ou inoculação em cobaia positiva para *Leishmania* ou anatomia patológica evidenciando presença de *Leishmania* ou

- b) lesão de pele e/ou mucosa sugestiva de leishmaniose com sorologia (imunofluorescência indireta maior ou igual a 1/80) e/ou teste de Montenegro positivo e/ou biópsia compatível com leishmaniose
- Pacientes com idade mínima de doze anos.
  - Pacientes que receberam pelo menos uma dose de N-metilglucamina (único antimonial pentavalente usado no hospital durante a pesquisa).
  - Pacientes assistidos na enfermaria, e/ou hospital-dia, e/ou no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, acompanhados pelos serviços de dermatologia e/ou de infectologia.
  - Pacientes assistidos entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005.

#### **4.3 Critério de exclusão**

Foram excluídos pacientes sem a anotação do peso no prontuário.

#### **4.4 Delineamento do estudo**

Trata-se de estudo de corte transversal, com análise retrospectiva de variáveis evolutivas.

#### **4.5 As variáveis usadas no protocolo**

Foram identificados os dados descritos a seguir (APÊNDICE C - Formulário de coleta de dados; APÊNDICE D - Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados).

**Droga usada para o tratamento:** todos os pacientes foram tratados com N-metilglucamina.

**Data da primeira dose de antimônio.**

**Data da última dose de antimônio.**

**Data da primeira consulta no Hospital Eduardo de Menezes:** relacionada à história da moléstia atual.

**Local de acompanhamento:** ambulatório, enfermaria, hospital-dia.



**Situação em relação ao tratamento:** se se trata ou não de retratamento.

**Sexo, idade:** o registrado no prontuário à internação.

**Cor da pele:** definida como branco e não branco.

**Residência:** foi registrado o município de residência de acordo com o dado do prontuário.

**Escolaridade:** definida como: nenhuma, 1º grau, 2º grau e superior.

**Crítérios usados para o diagnóstico de leishmaniose** (além do contexto clínico-epidemiológico): reação de Montenegro positiva, pesquisa direta de *Leishmania* positiva, sorologia positiva para leishmaniose (imunofluorescência indireta), biópsia compatível, reação em cadeia da polimerase positiva (PCR), cultura positiva para *Leishmania*, inoculação em cobaia positiva.

**Forma de prescrição do antimônio:** se intermitente ou contínua.

**Peso do paciente:** utilizado registro do prontuário do peso mais próximo possível do início do tratamento com o antimonial.

**Dose diária recebida de antimônio pentavalente:** registro da dose por quilo de peso.

**Dose total de antimônio pentavalente:** dose total de antimônio por quilo de peso recebida no tratamento atual.

**Dose total de antimônio pentavalente quando constatado 1º efeito indesejável grave atribuído à droga ou óbito:** foram considerados efeitos colaterais graves aqueles que indicam risco de morte iminente: surgimento de obstrução de vias aéreas superiores levando à insuficiência respiratória, surgimento de insuficiência respiratória por outras causas ou por causa indeterminada, surgimento de hipotensão postural e/ou queda da pressão arterial (PA) sistólica maior ou igual a 20mmHg, surgimento de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell.

**Conclusão do tratamento:** considerou-se concluído o tratamento com antimonial quando os pacientes receberam tratamento adequado (dose e tempo de tratamento preconizados, ou mesmo doses inferiores ao preconizado) e apresentaram melhora clínica.

**Óbito na história da moléstia atual:** foi avaliado se o óbito teve ou não relação com a toxicidade do antimonial.

**Forma de apresentação da doença:** a LTA foi classificadas em cutânea, mucosa, difusa e disseminada.

**Número de lesões:** foi registrado, de acordo com dados do prontuário, anotando-se também os casos em que as lesões foram consideradas incontáveis.

**Localização das lesões:** foram designados os locais anatômicos: cabeça, tronco, membros superiores (MMSS) e membros inferiores (MMII).

**Presença de infecção secundária:** observou-se o fato de ter sido registrada no prontuário a presença de infecção associada à lesão com ou sem necessidade de antibioticoterapia.

**Presença de doença associada:** anotou-se, de acordo com registro do prontuário, o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), cardiopatia, etilismo, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), desnutrição e hipotireoidismo. Outras possíveis doenças associadas também foram consideradas.

**Eletrocardiograma:** foram anotados os achados eletrocardiográficos que antecederam a prescrição do antimônio e o surgimento de alterações ao ECG após a introdução da medicação, tais como aumento do intervalo QTc (QT corrigido), alterações da repolarização ventricular, extra-sístoles e inatividade elétrica. Além dessas, outras possíveis alterações, tanto antes quanto durante a prescrição do antimonial, também foram anotadas (APÊNDICE E - Manual de referência das principais alterações ao ECG).

**AST, ALT, amilase, lipase, creatinina, hemoglobina, leucometria e uréia:** foram registrados os valores dos exames, antes e após o início do tratamento com a N-metilglucamina, anotando-se o valor mais alterado antes e o mais alterado após o início do tratamento com o antimonial.

**Obstrução de vias aéreas superiores:** foram considerados apenas os casos em que o surgimento da obstrução de vias aéreas durante o tratamento com o antimonial foi confirmado, levando à necessidade de intervenção.

**Dor abdominal:** registrou-se o surgimento de dor abdominal após o início do tratamento com o antimonial, classificada como leve ou moderada/ intensa, de acordo com a anotação do prontuário.

**Ortopnéia e/ou dispnéia paroxística e/ou taquipnéia:** anotou-se o surgimento de um ou mais desses sintomas durante o tratamento com a N-metilglucamina, de acordo com o registro do prontuário.

**Palpitação:** anotou-se o surgimento do sintoma após o início do tratamento com o antimonial, de acordo com o registro do prontuário.

**Hipotensão postural e/ou queda da pressão arterial sistólica maior ou igual a 20mmHg:** anotou-se apenas o surgimento de hipotensão sintomática (acompanhada de um ou mais dos seguintes sintomas: tontura, visão turva, síncope ou astenia) após o início do tratamento com o antimonial. A hipotensão em pacientes assintomáticos não foi considerada.

**Exantema:** registrou-se o surgimento de exantema após o início do tratamento com o antimonial, de acordo com a anotação do prontuário.

**Síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell:** embora constem no protocolo, não houve registro dessas síndromes durante o tratamento com o antimonial.

**Petéquias e/ou púrpuras:** embora constem no protocolo, não houve registro de surgimento de petéquias ou púrpuras durante o tratamento com o antimonial.

**Mialgia, astenia, náuseas e/ou vômitos, diarreia, artralgia e/ou artrite:** anotou-se o surgimento desses sintomas durante o tratamento com o antimonial, de acordo com o registro do prontuário.

**Variável tempo:** foi anotada a data do dia de preenchimento do formulário, a data da primeira consulta no HEM relacionada à história da moléstia atual, a data da primeira e da última dose do antimônio, as datas dos exames iniciais e dos exames após a prescrição do antimonial. Foram registradas as alterações clínicas apresentadas até três dias da última dose do antimônio prescrita. As alterações eletrocardiográficas e de exames laboratoriais, foram consideradas como relacionadas ao uso da medicação até dez dias da última dose da N-metilglucamina.

Para os pacientes que se reinternaram e que apresentaram efeito adverso ao antimonial mais de uma vez, foi considerada apenas uma alteração. Quando havia anotação dos exames de antes e depois do início do tratamento referente a todas as internações, registrou-se a que mostrou maior alteração – desde que o exame inicial estivesse normal. O mesmo procedimento foi feito com relação às alterações clínicas. Se em uma internação a dor abdominal foi leve, e, na segunda internação, moderada /grave, foi anotada dor abdominal moderada /grave. Foi também priorizado o registro de exames disponíveis antes e durante o tratamento com antimonial, quando foram comparadas as internações, já que não há em todas as internações o registro, no prontuário, dos exames nos dois momentos.

Caso o paciente não apresentasse os testes de laboratório e ECG que antecederam o uso do antimônio, puderam ser anotados os primeiros resultados disponíveis, desde que estivessem dentro dos limites de normalidade. Caso o paciente não dispusesse de exames prévios ao tratamento, e os primeiros testes estivessem alterados, não se pôde atribuir à medicação as referidas alterações. As situações que se constituíram em exceção, como a alteração progressiva com o uso da droga, foram detalhadamente discriminadas no item

“OBSERVAÇÕES” do formulário para coleta de dados, não se podendo, mesmo assim, atribuir a causa ao antimônio.

Caso o paciente apresentasse mais de um exame inicial de um mesmo tipo, por exemplo, dois ECG, um normal e outro alterado, foi levado em consideração o exame prévio ao tratamento que estivesse alterado.

#### **4.6 Definição dos eventos**

**Evento primário:** desenvolvimento de efeito indesejável grave ou óbito relacionado ao antimônio pentavalente. Foram considerados efeitos colaterais graves aqueles que indicam risco de morte iminente: surgimento de obstrução de vias aéreas superiores levando à insuficiência respiratória, surgimento de insuficiência respiratória por outras causas ou por causa indeterminada, surgimento de hipotensão postural e/ou queda de PA sistólica maior ou igual a 20mmHg, surgimento de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell.

**Eventos secundários:** efeitos adversos clínicos e/ou laboratoriais, não considerados graves, relacionados ao antimônio (APÊNDICE C - Formulário para coleta de dados).

#### **4.7 Sistematização da coleta de dados**

O nome dos pacientes com suspeita de LTA atendidos no Hospital Eduardo de Menezes entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005 foi obtido por meio das fichas de notificação disponibilizadas pelo Distrito Sanitário do Barreiro. Realizou-se então o preenchimento da ficha de triagem para seleção dos pacientes (APÊNDICE - A) e o preenchimento do formulário para coleta de dados dos que foram incluídos na pesquisa (APÊNDICE - C). A coleta de dados foi realizada pela pesquisadora entre abril e novembro de 2006, tendo sido utilizados os prontuários do Hospital Eduardo de Menezes como única fonte de informação.

#### 4.8 Análise estatística

A frequência dos efeitos adversos relacionados à N-metilglucamina foi avaliada por meio da estimativa da proporção de indivíduos com os efeitos. A associação entre a presença ou não dos efeitos adversos com os demais fatores foi avaliada por meio do Teste Qui-Quadrado de associação para variáveis categóricas. Assim, para o cálculo amostral, foi considerado o Teste Qui-Quadrado com grau um de liberdade, com o nível de significância usual igual a 5% e um poder mínimo de 80%, além de um valor médio do tamanho do efeito de acordo com Cohen. Isso resultou em uma amostra de no mínimo 87 indivíduos.

Análise Descritiva - para a análise descritiva das variáveis, o primeiro passo foi a construção de tabelas de frequências para as variáveis qualitativas, e o cálculo de estatísticas descritivas para as variáveis quantitativas - medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão, valores mínimo e máximo). O objetivo dessa análise foi observar possíveis erros, valores discrepantes, etc. e descrever de forma resumida características de interesse da amostra coletada.

A comparação dos resultados dos exames antes e depois do tratamento: primeiramente, os resultados dos exames foram considerados em sua forma quantitativa (valor bruto). A comparação dos resultados antes e depois do tratamento foi feita por meio de testes para dois grupos dependentes ou pareados (já que o mesmo indivíduo é avaliado em dois momentos). Como não foi observada uma distribuição “normal” dos dados, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon.

Foram apresentadas também as estatísticas descritivas para os indivíduos com respostas válidas nos dois momentos (ao contrário da análise descritiva, na qual foram consideradas todas as respostas em um momento), pois essas foram as observações realmente utilizadas no teste de hipóteses.

Avaliou-se a existência de correlação entre as medidas, antes e depois do tratamento, em cada uma das variáveis consideradas por meio do coeficiente de correlação de Pearson com o respectivo teste de significância. Para avaliar a associação entre a idade e os resultados quantitativos também foi considerado o coeficiente de correlação linear de Pearson, com o respectivo teste de significância.

Comparação dos resultados dos exames para indivíduos com e sem doenças associadas: foram comparados os valores quantitativos dos exames dos indivíduos com ou sem doenças associadas por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney (grupos independentes).

#### **4.9 Pesquisa e normalização bibliográfica**

O levantamento bibliográfico foi realizado a partir de dados do LILACS e do MEDLINE, com consulta a publicações especializadas, seriadas e isoladas, e revisão de obras como livros, trabalhos apresentados em congressos médicos e teses.

Para normalização, foi utilizada a ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas - NBR- Normas Brasileiras de Redação (FRANÇA; VASCONCELLOS, 2007).

#### **4.10 Aspectos éticos**

O presente estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes/ FHEMIG, estando de acordo com as normas da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta as atividades de pesquisa em seres humanos.

Todas as informações obtidas de prontuários médicos e de exames laboratoriais foram mantidas em cadastro próprio, de acesso restrito aos pesquisadores, respeitando-se os princípios da confidencialidade e privacidade. Como foi feito apenas levantamento de prontuário, dispensou-se a solicitação do consentimento esclarecido por parte dos pacientes.

## **5 RESULTADOS**

Foram notificados no Hospital Eduardo de Menezes, entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005, 144 pacientes com leishmaniose tegumentar americana (LTA). Desses, 23 não receberam tratamento com N-metilglucamina; dez não foram assistidos no referido hospital, sendo que entre esses dez havia um paciente menor de doze anos. Com relação a nove pacientes, não foi obtida a confirmação do diagnóstico de LTA, sendo que entre esses nove havia também um paciente com menos de doze anos. Não havia anotação do peso no prontuário referente a dezesseis pacientes, o que fez com que fossem excluídos. E com relação a oito pacientes não havia dados suficientes no prontuário. Portanto foram selecionados 78 pacientes para o estudo.

A análise descritiva da população estudada evidenciou que 64 (82,1%) eram do sexo masculino e quatorze (17,9%) eram do sexo feminino. A idade média, em anos, foi de 49,9; a mediana, de 53,5 anos; o desvio-padrão, de 17,3 anos, variando entre quatorze e 78 anos. Quanto à cor, 21 (30,4%) pacientes eram brancos e 48 (61,5%) não brancos. Nove pacientes (11,5%) não tiveram a cor da pele declarada no prontuário. A respeito do município de residência, foi feito um mapa para melhor identificação das regiões envolvidas (FIG.1). Vinte e três (29,5%) pacientes residiam em Belo Horizonte, dez (12,8%) em Contagem, cinco (6,4%) em Betim e os demais em outros municípios do Estado.

Quanto ao grau de escolaridade, obteve-se a informação com relação a 34 (43,6%) pacientes. Um (1,3%) possuía 2º grau, 26 (33,3%) possuíam 1º grau e sete (9%) pacientes foram designados como destituídos de escolaridade. Não se obteve informação a respeito da escolaridade com relação a 44 (56,4%) pacientes.

Quanto ao setor do hospital em que o paciente foi acompanhado, 25 (32,1%) foram assistidos no ambulatório; 47 (60,3%) na enfermaria; cinco (6,4%) no hospital-dia, não sendo possível precisar o setor onde foi feito o acompanhamento de um (1,3%) paciente.



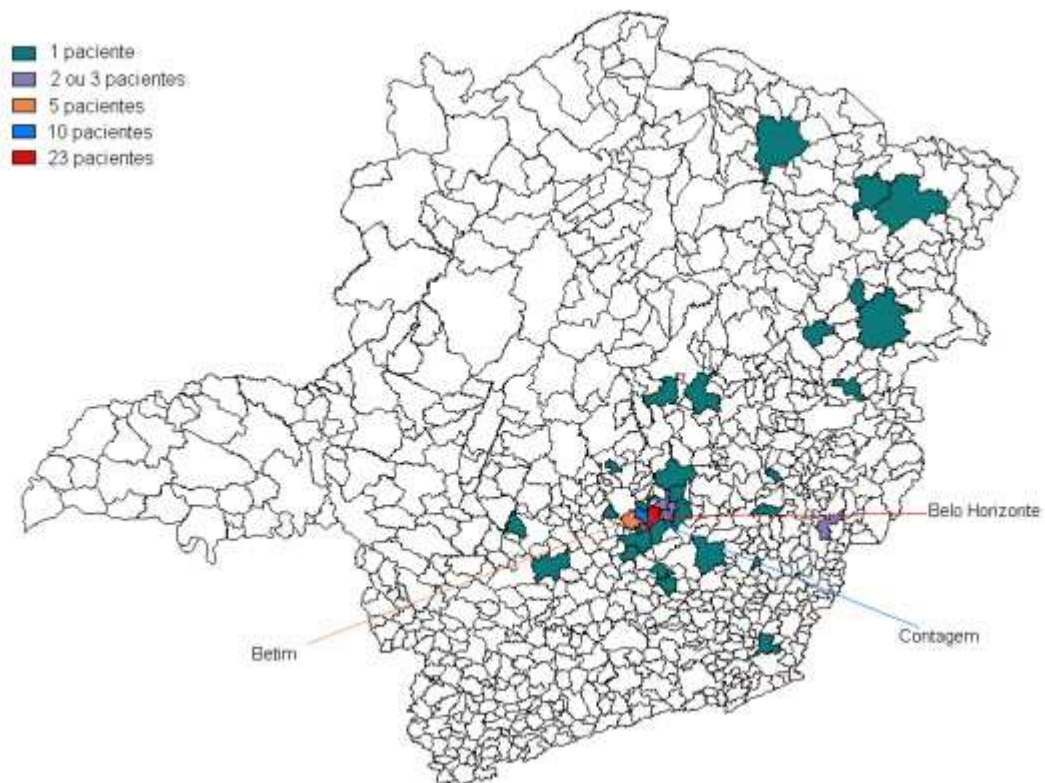


FIGURA 1 - Mapa com os municípios de residência dos pacientes com leishmaniose tegumentar incluídos na presente pesquisa.

Observou-se lesão única na maior parte dos casos (59,7%), e a cabeça foi o local mais frequentemente acometido (46,2%), como mostram as TAB. 1 e 2. A presença de apenas uma lesão mucosa foi também designada como lesão única. Relatou-se infecção secundária na lesão em 26 (33,3%) pacientes, conforme mostra a TAB.1.

TABELA 1

Forma de apresentação, número de lesões e presença ou não de infecção secundária nas lesões nos casos de leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Apresentação</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Número de lesões</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>	<b>Infecção bacteriana</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Cutânea	37	47,4	1	46	59	59,7	Sim	26	33,3
Mucosa	34	43,6	2	17	21,8	22,1	Não	52	66,7
Disseminada	7	9	3	3	3,8	3,9	-	-	-
-	-	-	4	2	2,6	2,6	-	-	-
-	-	-	5	1	1,3	1,3	-	-	-
-	-	-	6	2	2,6	2,6	-	-	-
-	-	-	Incontáveis	6	7,7	7,8	-	-	-
-	-	-	S/inform	1	1,3	-	-	-	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	-	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	-	<b>78</b>	<b>00</b>

TABELA 2

Localização das lesões nos casos leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Localização da lesão</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Cabeça	36	46,2
Tronco	1	1,3
Cabeça e tronco	1	1,3
Membros superiores	8	10,3
Membros inferiores	20	25,6
Membros inferiores e cabeça	4	5,1
Membros superiores e inferiores	1	1,3
Membros superiores, inferiores e cabeça	4	5,1
Membros superiores, inferiores e tronco	1	1,3
Membros superiores, inferiores, tronco e cabeça	1	1,3
Face e região cervical	1	1,3
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

Com relação ao diagnóstico de LTA, todos os pacientes incluídos tiveram diagnóstico confirmado (APÊNDICE B – Manual para preenchimento da ficha de triagem e APÊNDICE D - Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados). O diagnóstico baseou-se no contexto clínico-epidemiológico e na presença de um ou mais dos seguintes itens: biopsia compatível, pesquisa de *Leishmania* positiva, reação de Montenegro positiva, sorologia positiva para *Leishmania*, PCR (reação em cadeia da polimerase) positiva para *Leishmania*, cultura positiva para *Leishmania* e inoculação em cobaia positiva para *Leishmania*. Em nenhum prontuário foi mencionado resultado de exame de inoculação em cobaia. A TAB. 3 mostra a frequência da positividade dos exames diagnósticos realizados.

TABELA 3

Resultado da reação de Montenegro, da sorologia para *Leishmania*, da biopsia da lesão, da pesquisa direta, da cultura e da PCR para *Leishmania* nos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Método diagnóstico</b>	<b>Resultado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>
Reação de Montenegro	Positivo	39	50	67,2
	Negativo	19	24,4	32,8
	Não realizado	20	25,6	-
Sorologia para <i>Leishmania</i>	Positivo	32	41	66,7
	Negativo	16	20,5	33,3
	Não realizado	30	38,5	-
Biopsia compatível	Sim	63	80,8	98,4
	Não	1	1,3	1,6
	Não realizado	14	17,9	-
Pesquisa de <i>Leishmania</i> na lesão	Positivo	44	56,4	71
	Negativo	18	23,1	29
	Não realizado	16	20,5	-
Cultura para <i>Leishmania</i>	Positivo	3	3,8	50
	Negativo	3	3,8	50
	Não realizado	72	92,3	-
PCR para <i>Leishmania</i>	Positivo	1	1,3	50
	Negativo	1	1,3	50
	Não realizado	76	97,4	-

Observou-se associação do diagnóstico de LTA com outra doença em 42 (60,9%) pacientes, sendo que 27 (34,6%) não apresentavam comorbidades e com relação a nove (11,5%) pacientes a informação não pôde ser obtida (TAB.4).

Um dos pacientes incluídos no estudo, masculino, 29 anos, evoluiu com febre e linfadenopatia não especificada, um mês antes de apresentar a úlcera por leishmaniose. Antes do diagnóstico de LTA, foi realizada sorologia para a toxoplasmose. Apesar de os exames de IgM e IgG terem sido positivos para a doença, não se pode afirmar que tenha ocorrido associação da toxoplasmose com a leishmaniose cutânea, pois não foram realizados outros exames que confirmassem a toxoplasmose.

TABELA 4

Presença de doença associada ao diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Doença ou condição associada à leishmaniose tegumentar</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>
Hipertensão arterial	10	12,8	14,5
Cardiopatía	1	1,3	1,4
Hipertensão arterial e cardiopatía	1	1,3	1,4
Etilismo	2	2,6	2,9
Etilismo e hipertensão arterial	1	1,3	1,4
Infecção pelo HIV	2	2,6	2,9
Cardiopatía, diabetes, hipertensão	1	1,3	1,4
Diabetes	1	1,3	1,4
Diabetes e hipertensão arterial	4	5,1	5,8
Infecção pelo HIV e etilismo	1	1,3	1,4
Diabetes e etilismo	1	1,3	1,4
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1	1,3	1,4
Desnutrição	1	1,3	1,4
Etilismo e desnutrição	1	1,3	1,4
Outras	4	5,1	5,8
Outra associada à hipertensão arterial	4	5,1	5,8
Outra associada à pancreatite, etilismo, hipertensão arterial	1	1,3	1,4
Outra associada a diabetes e hipertensão arterial	1	1,3	1,4
Outra associada à infecção pelo HIV	1	1,3	1,4
Outra associada à hipertensão e cardiopatía	1	1,3	1,4
Outra associada à desnutrição e hipertensão arterial	1	1,3	1,4
Outra associada à doença pulmonar obstrutiva crônica e hipertensão arterial	1	1,3	1,4
<b>Total de pacientes com comorbidades registradas</b>	<b>42</b>	<b>53,8</b>	<b>60,9</b>

Continua TAB. 4

<b>Doença ou condição associada à leishmaniose tegumentar</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>
Ausência de doença associada	27	34,6	39,1
<b>Total de pacientes com resposta válida</b>	<b>69</b>	<b>88,5</b>	<b>100</b>
Dado indisponível	9	11,5	-
<b>Total de pacientes</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>-</b>

Outras doenças relatadas foram: obesidade, dislipidemia, drogadição, toxoplasmose, doença psiquiátrica, carcinoma espinocelular, seqüela de acidente vascular cerebral (AVC), hanseníase, hepatite C e esteatose hepática.

Com relação ao tratamento, nove (11,5%) pacientes receberam terapia intermitente e 69 (88,5%) tratamento contínuo. (TAB. 5). Foi considerado intermitente o tratamento realizado por dez dias com dez dias de intervalo até a conclusão.

Quanto ao fato de o paciente ter-se submetido à terapia anterior para LTA, 62 (80,5%) estavam recebendo o primeiro tratamento (TAB.5).

O tratamento foi considerado concluído em sessenta (82,2%) pacientes, como mostra a TAB.5. Considerou-se concluído o tratamento quando o paciente recebeu pelo menos 15mg / Kg de antimônio por dia durante vinte dias para formas cutâneas e 30 dias para forma mucosa e o paciente evoluiu com melhora. Considerou-se também concluído o tratamento dos casos que eventualmente se tenham curado com doses de antimônio inferiores ao que se preconiza (APÊNDICE D- Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados). Com relação aos pacientes em que foi possível a obtenção da informação a respeito da razão de o tratamento com N-metilglucamina não ter sido concluído, entre os que não morreram durante o tratamento, foi a não-resposta (quatro pacientes), o surgimento de efeitos adversos (sete pacientes), a prescrição equivocada de subdose da medicação (um paciente) e a não-resposta em função de doença associada à lesão (um paciente). Os efeitos adversos que levaram à suspensão do tratamento foram: alteração da repolarização ventricular e extra-sístoles freqüentes (um paciente), aumento de lipase, ALT, AST e bradicardia sinusal (um paciente), aumento da amilase (um paciente), insuficiência renal (um paciente), pancreatite (um paciente), vômito, diarreia, hiporexia, insuficiência renal, exantema, astenia (um paciente), mialgia e cefaléia (um paciente). O paciente citado que possuía doença associada à lesão, apresentava, além do quadro clínico e epidemiológico sugestivo de LTA, diagnóstico confirmado de leishmaniose (cultura

positiva para *Leishmania*). Após um período inicial de resposta ao tratamento, seguido de piora, solicitou-se nova biopsia que confirmou diagnóstico de granuloma de linha média.

TABELA 5

Realização de tratamento intermitente, retratamento e conclusão do tratamento com N-metilglucamina para leishmaniose tegumentar americana em pacientes atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Tratamento intermitente</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Retratamento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>	<b>Tratamento - conclusão</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>
Sim	9	11,5	Sim	15	19,2	19,5	Sim	60	76,9	82,2
Não	69	88,5	Não	62	79,5	80,5	Não	13	16,7	17,8
-	-	-	Dado indisponível	1	1,3	-	Dado indisponível	4	5,1	-
-	-	-	-	-	-	-	Dado inconclusivo (doença associada à lesão)	1	1,3	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Com relação aos pacientes em que foi possível a obtenção da informação a respeito da razão de o tratamento com N-metilglucamina não ter sido concluído, entre os que não morreram durante o tratamento, foi a não-resposta (quatro pacientes), o surgimento de efeitos adversos (sete pacientes), a prescrição equivocada de subdose da medicação (um paciente) e a não-resposta em função de doença associada à lesão (um paciente).

Levando-se em consideração os efeitos indesejáveis clínicos analisados durante o tratamento com N-metilglucamina, quarenta (51,3%) apresentaram pelo menos um sintoma. As TAB.6 e 7 mostram os efeitos clínicos indesejáveis durante o tratamento com antimonial. Oito (10,7%) pacientes desenvolveram exantema durante o tratamento (TAB.6). O surgimento de herpes zoster (que ocorreu em um paciente) não entrou nessa análise. Quatro (5,6%) pacientes desenvolveram ortopnéia e/ou dispnéia paroxística e/ou taquipnéia durante o tratamento com a N-metilglucamina. Três (3,8%) pacientes não entraram na análise referente a essas alterações respiratórias, pois um evoluiu com quadro

séptico e insuficiência respiratória que não parece ter sido causada pelo antimonial, e os outros dois desenvolveram quadro de pneumonia (TAB. 6).

Foram considerados efeitos colaterais graves aqueles que indicam risco de morte iminente: surgimento de obstrução de vias aéreas superiores, levando à insuficiência respiratória, surgimento de insuficiência respiratória por outras causas ou por causa indeterminada, surgimento de hipotensão postural e/ou queda de PA sistólica maior ou igual a 20mmHg, surgimento de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell (APÊNDICE D - Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados). A TAB. 7 mostra os efeitos indesejáveis graves ocorridos durante a terapia com o antimonial. Três (3,8%) pacientes evoluíram para o óbito na história da moléstia atual. Um paciente de 59 anos que morreu apresentava também diagnóstico de hanseníase, usava cronicamente prednisona e evoluiu com provável pneumonia. Apesar de ter tido algumas alterações de exames que pudessem ser atribuídas ao antimônio, não se pode afirmar que a medicação esteja diretamente implicada na morte desse paciente. Um outro caso de óbito ocorreu em um paciente de 64 anos que desenvolveu quadro sugestivo de pneumonia. Uma outra paciente de 75 anos, previamente hipertensa, após sete dias de tratamento com N-metilglucamina, apresentou aumento de escórias (creatinina 2,3mg/dl e uréia 101 mg/dl) e de transaminases (ALT : 245 U/L e AST : 374 U/L), o que levou à suspensão do antimonial. Dois dias após, a paciente apresentou quadro de instabilidade hemodinâmica e foi conduzida ao CTI, onde faleceu. Embora haja relato, no prontuário médico, de miocardite atribuída ao antimonial, não foram realizados eletrocardiogramas. Chama a atenção o aumento das transaminases: a AST chegou a 1003 U/L e a ALT a 718 U/L. Não houve registro de síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell ou petéquias na presente pesquisa. Três (3,8%) pacientes com a forma mucosa da LTA apresentaram obstrução de vias aéreas superiores após o início da terapia com antimonial. Um deles foi encaminhado ao centro de terapia intensiva (CTI), doze horas após a infusão da primeira dose da medicação, onde recebeu assistência ventilatória e hidrocortisona. O mesmo paciente reinternou-se com recidiva do quadro, oito meses após a primeira internação, tendo-se optado pela reindução do tratamento no CTI. Após a cicatrização, apresentava 40% de obstrução de laringe, necessitando submeter-se à dilatação broncoscópica. O segundo paciente evoluiu com obstrução de vias aéreas superiores, o que o levou à insuficiência respiratória, 24 horas depois de ter recebido a primeira dose de antimônio. Obteve êxito, após a melhora do quadro respiratório, com a reintrodução da N-metilglucamina associada à prednisona. O outro paciente apresentou

quadro súbito de insuficiência respiratória 36 horas após a administração da primeira dose do antimonial, mas não precisou de ventilação mecânica, tendo respondido adequadamente à inalação de oxigênio e hidrocortisona.

TABELA 6

Surgimento de efeitos indesejáveis clínicos (exceto óbito, obstrução de vias aéreas superiores e hipotensão postural) durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Efeito indesejável</b>	<b>Presente</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>
Dor abdominal	Não	67	85,9	89,3
	Leve	5	6,4	6,7
	Moderada/ intensa	3	3,8	4
	Dado indisponível	3	3,8	-
Exantema	Sim	8	10,3	10,7
	Não	67	85,9	89,3
Ortopnéia, dispnéia paroxística ou taquipnéia	Dado indisponível	3	3,8	-
	Sim	4	5,1	5,6
	Não	68	87,2	94,4
	Sim *	3	3,8	-
Palpitação	Dado indisponível	3	3,8	-
	Sim	1	1,3	1,3
	Não	74	94,9	98,7
Artralgia e/ou artrite	Dado indisponível	3	3,8	-
	Sim	14	17,9	18,4
	Não	62	79,5	81,6
Mialgia	Dado indisponível	2	2,6	-
	Sim	9	11,5	11,8
	Não	67	85,9	88,2
Astenia	Dado indisponível	2	2,6	-
	Sim	15	19,2	20
	Não	60	76,9	80
	Sim *	1	1,3	-
Náuseas ou vômitos	Dado indisponível	2	2,6	-
	Sim	14	17,9	18,4
	Não	62	79,5	81,6
Diarréia	Dado indisponível	2	2,6	-
	Sim	1	1,3	1,3
	Não	75	96,2	98,7
	Dado indisponível	2	2,6	-

\* Provavelmente não relacionada ao antimonial.



TABELA 7

Óbito, obstrução de vias aéreas superiores e hipotensão postural durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Óbito	n	%	% Válido	Obstrução vias aéreas superiores	n	%	% Válido	Hipotensão postural	n	%	% Válido
Sim	3	3,8	4	Sim	3	3,8	3,9	Sim	4	5,1	5,3
Não	72	92,3	96	Não	74	94,9	96,1	Não	71	91	94,7
Dado indisponível	3	3,8	-	Dado indisponível	1	1,3	-	Dado indisponível	3	3,8	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Definiu-se hipotensão como a queda da pressão arterial (PA) sistólica maior ou igual a 20mmHg associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tontura, visão turva, síncope ou astenia. A hipotensão em pacientes assintomáticos não foi considerada (APÊNDICE D- Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados). A identificação dos casos de hipotensão sintomática foi uma maneira de avaliar pacientes graves. Dos quatro pacientes que apresentaram o sintoma, dois estão entre os que evoluíram para o óbito durante o tratamento. Entre os que não morreram, há um paciente de 67 anos, previamente hipertenso, obeso, com níveis pressóricos oscilando entre 140/80 e 13/90 à internação, que apresentou quadro de bradicardia sinusal acompanhada de tonteira. Apesar das intercorrências, o tratamento com antimonial foi concluído. O outro caso é um paciente de 41 anos, previamente hipertenso e diabético que apresentou quadro de astenia, mialgia, febre, cefaléia e taquicardia sinusal. Com relação a esse paciente o tratamento também foi considerado concluído. Nenhum dos dois estava usando anti-hipertensivos à internação.

A TAB.8 mostra a dose de N-metilglucamina quando constatado efeito indesejado considerado grave durante o tratamento.

TABELA 8

Dose de antimônio quando constatado efeito indesejável grave durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Paciente	Efeito grave apresentado	Dose diária de antimônio (mg/kg)	Dose total de antimônio (mg/kg) quando constatado efeito indesejável grave
1	Hipotensão	17,3	259,5
1	Obstrução respiratória	12,6	12,5
1	Obstrução respiratória	16,5	49,5
1	Obstrução respiratória	11,5	14,4
1	Hipotensão	15,9	95,4
1	Óbito	19,1	191
1	Óbito e hipotensão	18	306
1	Óbito e hipotensão	15,9	111,3

As TAB.9, 10, 11 e 12 mostram a dose de antimônio quando constatado efeito indesejável.

TABELA 9

Dose diária de antimônio quando constatado efeito clínico indesejável durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito clínico	Presença	Dose diária de antimônio (mg/kg)						p
		n	Média	Mediana	Desvio- Padrão	Mínimo	Máximo	
Ortopnéia, dispnéia paroxística ou taquipnéia	Sim	4	15	14,7	2,7	12,6	18	0,494
	Não	68	16	16,1	3,1	7,1	22,5	
Palpitação	Sim	1	14,2	14,2	---	14,2	14,2	0,653
	Não	74	16	16,2	3,2	7,1	22,5	
Hipotensão	Sim	4	15,9	15,9	1,8	13,7	18	0,851
	Não	71	16	16,2	3,3	7,1	22,5	
Exantema	Sim	8	14,4	14,4	4,5	7,1	20,7	0,254
	Não	67	16,2	16,4	3	10,1	22,5	
Artralgia ou artrite	Sim	14	16,1	16	3,2	11	21,6	0,960
	Não	62	16	16,2	3,2	7,1	22,5	
Mialgia	Sim	9	15,2	13,7	3,7	11,5	22,5	0,288
	Não	67	16,1	16,4	3,1	7,1	21,6	

Continua TAB.9

Efeito clínico	Presença	Dose diária de antimônio (mg/kg)						p
		n	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	
Astenia	Sim	15	16,3	17,3	3,9	7,1	21,6	0,527
	Não	60	15,9	16,1	3	10,1	22,5	
Náuseas ou vômitos	Sim	14	14,4	14,5	3,5	7,1	21,3	0,051
	Não	62	16,4	16,6	3	10,1	22,5	
Diarréia	Sim	1	7,1	7,1	---	7,1	7,1	0,026
	Não	75	16,1	16,2	3	10,1	22,5	

TABELA 10

Dose diária de antimônio quando constatada alteração de exame durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	Dose diária de antimônio (mg/kg)						p
		n	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	
Eletrocardiograma	Normal	14	15	14,4	3,4	10,1	20,7	0,126
	Alterado	52	16,5	16,6	2,8	11	21,6	
QTc	Normal	46	16,4	16,4	2,9	11	21,6	0,957
	Aumentado	15	16,3	16,8	2,4	11,8	20	
Amilase	Normal	6	17,2	17,5	2,5	14,2	20,2	0,461
	Alterado	16	16,4	16,9	3	12,6	21,5	
Lipase	Normal	5	16,5	16,4	2,6	13,4	20,5	0,748
	Aumentado	24	16,9	17,3	2,9	12,6	21,5	
AST	Normal	24	15,9	15,6	2,7	11,5	20,9	0,665
	Alterado	35	16,1	16,5	3,5	7,1	21,5	
ALT	Normal	39	16,2	16,1	3	11	21,3	0,543
	Alterado	20	15,5	16,2	3,6	7,1	21,5	
Creatinina	< 1,5	55	16,4	16,5	2,8	10,1	21,5	0,112
	≥ 1,5	14	14,8	14,2	3,9	7,1	21,6	
Uréia	Normal	44	16,2	16,3	2,8	10,1	21,6	0,603
	Alterado	24	15,6	15,4	3,6	7,1	21,3	
Hemoglobina	Normal	21	15,3	15,5	3	11,2	20,2	0,077
	Diminuído	40	16,6	17	3,2	7,1	21,6	
Leucometria	Normal	53	15,8	15,9	3,1	7,1	21,6	0,006
	Diminuído	8	18,9	19	1,9	16,5	21,5	

TABELA 11

Dose total de antimônio quando constatado efeito indesejável clínico durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito indesejável	Presente	Dose total de antimônio (mg/kg)						Valor p
		n	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	
Ortopnéia, dispnéia paroxística ou taquipnéia	Sim	4	311,1	266,4	255,7	51,6	660	0,205
	Não	68	430,4	421,5	155	90	792	
Palpitação	Sim	1	301,7	301,7	---	301,7	301,7	0,453
	Não	74	423,5	410,5	163	51,6	792	
Hipotensão postural e/ou queda de PA	Sim	4	349	391,5	180,8	111,3	501,7	0,443
	Não	71	426	404	161,8	51,6	792	
Exantema	Sim	8	342,5	364,7	180,8	51,6	585	0,291
	Não	67	431,4	417	159	90	792	
Artralgia e/ou artrite	Sim	14	474,6	477,7	181,9	238,9	792	0,285
	Não	62	408,6	391,9	155,8	51,6	728,9	
Mialgia	Sim	9	425,6	345	178	251,8	792	0,729
	Não	67	420,1	417	160,8	51,6	728,9	
Astenia	Sim	15	415,7	346,4	212,9	111,3	792	0,810
	Não	60	423,9	410,5	149,2	51,6	728,9	
Náuseas ou vômitos	Sim	14	329,7	316,1	180,3	51,6	681,6	0,025
	Não	62	441,4	426,5	151,3	90	792	
Diarréia	Sim	1	113,6	113,6	---	113,6	113,6	0,105
	Não	75	424,9	404	158,8	51,6	792	

TABELA 12

Dose total de antimônio quando constatada alteração de exame durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Dose total de antimônio (mg/kg) no tratamento atual							
	Resultado	n	Média	Mediana	Desvio-padrão	Mínimo	Máximo	p
Eletrocardiograma	Normal	14	378,6	340,5	145,7	134,0	638,4	0,145
	Alterado	52	445,4	460,2	160,4	51,6	792	
QTc	Normal	46	442,5	453,3	150,5	90	684	0,450
	Aumentado	15	409,7	346	191,8	51,6	792	
Amilase	Normal	6	351,6	333,4	127,8	191	564	0,449
	Alterado	16	421	485,2	176,7	51,6	645	
Lipase	Normal	5	391,6	331	202,5	134,0	656	0,978
	Aumentado	24	409,3	398,7	162	51,6	645	
AST	Normal	24	412,9	382	182,5	51,6	728	0,966
	Alterado	35	414,8	336	178,4	111,3	792	
ALT	Normal	39	425,8	393,3	182,4	51,6	792	0,522
	Alterado	20	391,1	335,5	172,9	111,3	660	
Creatinina	< 1,5	55	446,1	453,6	159,5	90	792	0,070
	≥1,5	14	334,3	333,2	180,7	51,6	617,3	
Uréia	Normal	44	451,8	465,3	148,5	90	792	0,042
	Alterado	24	362,9	332,7	189,4	51,6	728,9	
Hemoglobina	Normal	21	363,5	336,0	160,6	51,6	585	0,048
	Diminuído	40	460,9	471,9	173,3	111,3	792	
Leucometria	Normal	53	414,3	427,0	176,3	51,6	792	0,085
	Diminuído	8	513,6	555,6	137,9	335	660	

Havia pacientes que possuíam exames tanto no início do tratamento com antimonial quanto após o início da terapia; alguns pacientes possuíam apenas exames iniciais; de outros, só os exames realizados durante o tratamento estavam disponíveis. Inicialmente, foi feita a comparação entre os exames do início e os exames realizados após o início do tratamento, independentemente da disponibilidade nos dois tempos. Em seguida, foi feita a análise apenas dos pacientes que possuíam os exames nos dois tempos, ao início e durante a terapia com o antimônio. Em todas essas análises utilizou-se apenas um exame inicial e um exame final para cada tipo de exame, por exemplo, uma dosagem de AST inicial e final, uma dosagem de creatinina inicial e final. A forma do registro dos exames, bem como os valores de referência usados encontram-se no APÊNDICE D- Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados.

A TAB. 13 mostra a tolerância ao tratamento com N-metilglucamina, baseando-se nos efeitos indesejáveis clínicos. Nenhum paciente ficou completamente livre de alterações laboratoriais durante o tratamento.

TABELA 13

Frequência de efeitos indesejáveis clínicos durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes assistidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Efeitos clínicos indesejáveis</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
Não	38	48,7
Sim	40	51,3
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>

A TAB. 14 mostra as alterações eletrocardiográficas antes do início da terapia com antimônio.

TABELA 14

Alterações eletrocardiográficas encontradas antes do início da terapia com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Resultado do ECG</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>
Normal	44	56,4	71
Alteração de repolarização ventricular	5	6,4	8,1
Extra-sístoles	4	5,1	6,5
Bloqueio	1	1,3	1,6
Alteração de repolarização ventricular e bloqueio	1	1,3	1,6
Outra	3	3,8	4,8
Outra alteração e aumento do QTc	2	2,6	3,2
Alteração da repolarização ventricular e aumento do QTc	1	1,3	1,6
Extra-sístole, bloqueio e outra alteração	1	1,3	1,6
Exame não disponível ou não realizado	16	20,5	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Outras alterações observadas foram: bradicardia sinusal, infarto de parede inferior, taquicardia sinusal, bigeminismo e sobrecarga atrial direita. Os bloqueios encontrados foram: bloqueio de ramo direito e bloqueio de ramo direito associado à hemibloqueio anterior esquerdo.

A TAB.15 mostra as alterações eletrocardiográficas encontradas durante o tratamento com a N-metilglucamina.

TABELA 15

Alterações eletrocardiográficas encontradas durante a terapia com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Resultado do eletrocardiograma</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>
Normal	14	17,9	21,2
Alteração de repolarização ventricular	22	28,2	33,3
Extra-sístoles	3	3,8	4,5
Extra-sístoles e alteração da repolarização ventricular	3	3,8	4,5
Alteração da repolarização ventricular e bloqueio	2	2,6	3
Alteração da repolarização ventricular, extra-sístole e bloqueio	1	1,3	1,5
Outra alteração	3	3,8	4,5
Outra alteração e aumento do QTc	4	5,1	6,1
Alteração da repolarização ventricular e outra alteração	3	3,8	4,5
Alteração da repolarização ventricular e aumento do QTc	7	9	10,6
Alteração da repolarização ventricular, aumento do QTc e outra alteração	2	2,6	3
Alteração da repolarização ventricular, extra-sístoles e aumento do QTc	1	1,3	1,5
Alteração da repolarização ventricular, bloqueio e aumento do QTc	1	1,3	1,5
Dado indisponível	12	15,4	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>-</b>

Outras alterações observadas foram: bradicardia sinusal, infarto de parede inferior, taquicardia ventricular não sustentada, taquicardia sinusal e sobrecarga atrial direita. O bloqueio observado foi o bloqueio atrioventricular de I grau.

Registrou-se o intervalo QT corrigido (QTc) encontrado antes e depois do início do tratamento com a N-metilglucamina. Para a presente pesquisa, considerou-se normal o intervalo QTc até 460 ms (APÊNDICE E- Manual de referência das principais alterações ao ECG). O QT corrigido foi normal em 54 (94,7%) e aumentado em 3 (5,3%) pacientes antes do início do tratamento (TAB. 16).

TABELA 16

Intervalo QT corrigido encontrado antes e após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>QTc (antes)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>	<b>QTc (após)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% Válido</b>
Normal	54	69,2	94,7	Normal	46	59	75,4
Aumentado	3	3,8	5,3	Aumentado	15	19,2	24,6
Dado indisponível	21	26,9	-	Dado não disponível	16	20,5	-
-	-	-	-	Não foi possível calcular	1	1,2	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Quanto ao intervalo QT corrigido (QTc) observado durante o tratamento com a N-metilglucamina, 46 (75,4%) apresentaram intervalo QTc normal, e quinze (24,6%) apresentaram QTc aumentado. Com relação a um (1,2%) paciente, apesar de o eletrocardiograma estar disponível, não foi possível o cálculo do QTc (TAB. 16).

A AST estava aumentada em oito (10,3%) pacientes antes do início da terapia e aumentada em 35 (44,9%) durante o tratamento com o antimonial. A ALT estava aumentada em um (1,3%) paciente antes do início do tratamento, enquanto vinte (25,6%) apresentaram alteração do exame durante o tratamento. Durante a terapia com o antimonial, as transaminases atingiram um nível maior que três vezes o limite superior da normalidade em dez pacientes, sendo que em um deles o aumento da AST chegou a oito vezes e, em outro, a dez vezes o limite superior da normalidade. Estes dois últimos estão entre os que faleceram durante o tratamento com antimonial. Um deles era portador de sida e não se pode afirmar que o tratamento com N-metilglucamina tenha contribuído para o óbito. A TAB.17 mostra a comparação dos exames de AST e ALT antes e depois do início da terapia com o antimonial.



TABELA 17

Comparação da AST e da ALT antes e após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

AST							ALT					
Antes			Após				Antes			Após		
Resultado	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido
Normal	58	74,4	87,9	24	30,8	40,7	66	84,6	98,5	39	50	66,1
Aumentado	8	10,3	12,1	35	44,9	59,3	1	1,3	1,5	20	25,6	33,9
Indisponível	12	15,4	-	19	24,4	-	11	14,1	-	19	24,4	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

O aumento da ALT e da AST foi categorizado, durante o tratamento com a N-metilglucamina, em aumento de até duas vezes e maior que duas vezes o limite superior da normalidade (TAB. 18).

TABELA 18

Categorização da alteração da AST e da ALT após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

AST	n	%	%Válido	ALT	n	%	%Válido
Normal	24	30,8	40,7	Normal	39	50	66,1
Até 2 vezes o limite superior da normalidade	20	25,6	33,9	Até 2 vezes o limite superior da normalidade	18	23,1	30,5
> 2 vezes o limite superior da normalidade	15	19,2	25,4	> 2 vezes o limite superior da normalidade	2	2,6	3,4
Dado não disponível	19	24,4	-	Dado não disponível	19	24,4	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Compararam-se os valores da amilase e da lipase antes e depois do início da administração do antimônio pentavalente (TAB. 19). Apesar de dezesseis (72,7%) pacientes terem apresentado aumento da amilase; 24 (82,8%), aumento da lipase; e oito (10,2) terem evoluído com dor abdominal durante o tratamento com o antimônio, apenas um (1,3%) recebeu o diagnóstico de pancreatite. Com relação a um paciente, o tratamento com antimônio foi trocado pela anfotericina B, em função do aumento da amilase, mas não ficou claro o diagnóstico de pancreatite. Um outro paciente com setenta anos de idade apresentou níveis de amilase maior que três vezes e de lipase maior que dez vezes o limite superior da normalidade. Evoluiu sem dor abdominal e concluiu o tratamento. Os valores dos resultados dos exames também foram categorizados em: aumento de até duas vezes, entre duas e quatro vezes e maior que quatro vezes o limite superior da normalidade (TAB. 20).

TABELA 19

Comparação da amilase e da lipase antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Resultado do exame	Amilase						Lipase					
	Antes			Depois			Antes			Depois		
	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido
Normal	25	32,1	64,1	6	7,7	27,3	5	17,9	87,5	5	6,4	17,2
Aumentado	14	17,9	35,9	16	20,5	72,7	2	2,6	12,5	24	30,8	82,8
Indisponível	39	50	-	56	71,8	-	62	79,5	-	49	62,8	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

TABELA 20

Categorização da alteração da amilase e da lipase após o início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Resultado do exame	Amilase			Lipase		
	n	%	%Válido	n	%	%Válido
Normal	6	7,7	27,3	5	6,4	17,2
Até 2 vezes o limite superior da normalidade	10	12,8	45,5	9	11,5	31
Entre 2 e 4 vezes o limite superior da normalidade	5	6,4	22,7	12	15,4	41,4
> 4 vezes o limite superior da normalidade	1	1,3	4,5	3	3,8	10,3
Indisponível	56	71,8	-	49	62,8	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

A TAB. 21 mostra a comparação dos valores da creatinina e da uréia antes e depois do início do tratamento com a N-metilglucamina. Os valores considerados normais para creatinina e uréia foram, respectivamente, 1,5mg/dl e 39mg/dl (APÊNDICE D - Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados).

TABELA 21

Comparação da creatinina e da uréia antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Resultado	Creatinina						Uréia					
	Antes			Depois			Antes			Depois		
	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido	n	%	%Válido
Normal	68	87,2	95,8	55	70,5	79,7	63	80,8	88,7	44	56,4	64,7
Alterada	3	3,8	4,2	14	17,9	20,3	8	10,3	11,3	24	30,8	35,3
Indisponível	7	9	-	9	11,5	-	7	9	-	10	12,8	-
-	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

O percentual válido de uréia alterada, quando comparamos o resultado do exame antes e depois do início da terapia com antimonial, subiu de 11,3% para 35,3% (TAB. 21).

A TAB. 22 mostra a categorização dos resultados da uréia durante o tratamento com N-metilglucamina.

TABELA 22

Categorização da uréia durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Uréia - resultado</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>
Normal	44	56,4	64,7
Entre 40 e 74	19	24,4	27,9
Entre 75 e 200	5	6,4	7,4
Dado não disponível	10	12,8	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

A TAB. 23 mostra a comparação da hemoglobina e da leucometria antes e depois do início do tratamento com o antimonial. O percentual válido de hemoglobina diminuída, quando comparamos o resultado do exame antes e depois do início da terapia com antimonial, subiu de 26,4% para 65,6% (TAB. 23).

TABELA 23

Comparação da hemoglobina e da leucometria antes e depois do início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Resultado</b>	<b>Hemoglobina</b>						<b>Leucometria</b>					
	<b>Antes</b>			<b>Depois</b>			<b>Antes</b>			<b>Depois</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%Válido</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Normal	53	67,9	73,6	21	26,9	34,4	71	91	98,6	53	67,9	86,9
Diminuída	19	24,4	26,4	40	51,3	65,6	1	1,3	1,4	8	10,3	13,1
Indisponível	6	7,7	-	17	21,8	-	6	7,7	-	17	21,8	-
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

A TAB. 24 mostra a análise, por internação, do tempo calculado em dias, entre a data da primeira dose de antimônio e o surgimento do efeito adverso. Palpitação e diarreia foram sintomas excluídos, porque surgiram em apenas uma internação.

TABELA 24

Análise do tempo em dias, por internação, entre a data da primeira dose de antimônio e o surgimento do efeito adverso em pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito adverso	Estatísticas descritivas para o tempo até o surgimento do efeito (dias)						
	Número de internações	% Válido	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Obstrução de vias aéreas superiores	3	3,5	1	1	1	0	2
Dor abdominal	8	9,3	20,6	21,5	14,5	3,0	44
Ortopnéia	5	5,8	5,2	2	8,3	0	20
Hipotensão postural	4	4,7	9,8	10,5	6,8	2	16
Exantema	8	9,3	11,1	8	8,9	2	29
Artralgia	17	19,8	18,9	18	15,1	4	68
Mialgia	10	11,6	19,6	18	6,1	15	35
Astenia	16	18,6	15,5	16,5	8,4	0	35
Náuseas e/ou vômitos	14	16,3	14,7	9,5	13,5	0	40
Eletrocardiograma	52	60,5	17,1	14	9,3	0	36
QTc	15	17,4	14,5	14	8,3	0	30
Amilase	18	20,9	9,1	7,5	5,3	2	21
Lipase	25	29,1	11,1	10	8	2	41
AST	38	44,2	16,1	15,5	8,3	1	41
ALT	21	24,4	13,4	14	5,4	6	21
Creatinina	16	18,6	20,3	20	11,5	1	40
Uréia	27	31,4	15,1	13	8,2	3	34
Hb	45	52,3	20,2	20	10,6	0	49
Leucometria	11	12,8	12,4	12	8,5	3	28

A TAB.25 mostra a associação entre a idade (até 55 e mais que 55 anos) e os efeitos indesejáveis clínicos durante o tratamento com antimonial, enquanto a TAB. 26 mostra a associação entre a idade e alteração de exames e a TAB. 27 mostra a associação entre a idade e os resultados quantitativos dos exames realizados durante o tratamento. Para avaliar a associação entre a idade e os resultados quantitativos, considerou-se o coeficiente

de correlação linear de Pearson, com o respectivo teste de significância. O valor p foi significativo para o QTc, a ALT, a AST, a uréia e a hemoglobina, indicando que há uma tendência de indivíduos mais velhos apresentarem resultados desses exames mais alterados que os mais jovens. Embora o ECG apresentando, como única alteração, o aumento do intervalo QTc, tenha sido considerado alterado, analisou-se o intervalo QTc separadamente (TAB.27).

TABELA 25

Associação entre os efeitos indesejáveis que surgiram durante o tratamento com N-metilglucamina e a idade dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito indesejado		Idade categorizada						
		Até 55 anos		Mais de 55 anos				p
		Número de pacientes	%	Número de pacientes	% Válido	Total	%	
Obstrução de vias aéreas superiores	Sim	0	0	3	9,1	3	3,9	0,075
	Não	44	100	30	90,9	74	96,1	
Dor abdominal	Sim	4	9,5	4	12,1	8	10,7	0,725
	Não	38	90,5	29	87,9	67	89,3	
Ortopnéia, taquipnéia ou dispnéia	Sim	0	0	4	12,5	4	5,6	0,035
	Não	40	100	28	87,5	68	94,4	
Palpitação	Sim	0	0	1	3	1	1,3	0,440
	Não	42	100	32	97	74	98,7	
Hipotensão	Sim	1	2,4	3	9,1	4	5,3	0,314
	Não	41	97,6	30	90,9	71	94,7	
Exantema	Sim	4	9,5	4	12,1	8	10,7	0,725
	Não	38	90,5	29	87,9	67	89,3	
Artralgia e/ou artrite	Sim	7	16,3	7	21,2	14	18,4	0,766
	Não	36	83,7	26	78,8	62	81,6	
Mialgia	Sim	4	9,3	5	15,2	9	11,8	0,490
	Não	39	90,7	28	84,8	67	88,2	
Astenia	Sim	6	14	9	28,1	15	20	0,153
	Não	37	86	23	71,9	60	80	
Náuseas e/ou vômitos	Sim	6	14	8	24,2	14	18,4	0,371
	Não	37	86	25	75,8	62	81,6	
Diarréia	Sim	0	0	1	3	1	1,3	0,434
	Não	43	100	32	97	75	98,7	

TABELA 26

Associação entre o surgimento de alterações dos exames e a idade dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito indesejado		Idade categorizada						
		Até 55 anos		Mais de 55 anos		Total	%	p
		Número de pacientes	%	Número de pacientes	%			
Eletrocardiograma	Normal	9	24,3	5	17,2	14	21,2	0,556
	Alterado	28	75,7	24	82,8	52	78,8	
Intervalo QTc	Normal	31	88,6	15	57,7	46	75,4	0,008
	Alterado	4	11,4	11	42,3	15	24,6	
Amilase	Normal	3	37,5	3	21,4	6	27,3	0,624
	Alterada	5	62,5	11	78,6	16	72,7	
Lipase	Normal	1	9,1	4	22,2	5	17,2	0,622
	Alterada	10	90,9	14	77,8	24	82,8	
AST	Normal	14	46,7	10	34,5	24	40,7	0,430
	Alterado	16	53,3	19	65,5	35	59,3	
ALT	Normal	22	73,3	17	58,6	39	66,1	0,422
	Alterado	8	26,7	12	41,4	20	33,9	
Creatinina	< 1,5	32	86,5	23	71,9	55	79,7	0,148
	≥1,5	5	13,5	9	28,1	14	20,3	
Uréia	Normal	32	86,5	12	38,7	44	64,7	0,000
	Alterado	5	13,5	19	61,3	24	35,3	
Hb categorizado – durante	Normal	15	46,9	6	20,7	21	34,4	0,058
	Diminuída	17	53,1	23	79,3	40	65,6	
Leucometria categorizado - durante	Normal	26	81,3	27	93,1	53	86,9	1,000
	Diminuído	6	18,8	2	6,9	8	13,1	

TABELA 27

Associação entre a idade e os resultados quantitativos dos exames realizados durante o tratamento com N-metilglucamina para os pacientes com leishmaniose tegumentar americana assistidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>Correlação com a idade</b>	<b>Valor p</b>
QTc	61	0,297	0,020
Amilase	22	0,318	0,150
Lipase	29	0,250	0,191
AST	59	0,257	0,050
ALT	59	0,294	0,024
Uréia	68	0,452	0,000
Hb	61	-0,274	0,032
Leucometria	61	-0,187	0,199

As TAB. 28 e 29 mostram a associação entre a presença de infecção bacteriana secundária e efeitos adversos clínicos e de exames, respectivamente, durante o tratamento com N-metilglucamina. Não houve associação estatisticamente significativa entre a presença de infecção bacteriana na lesão e o surgimento de efeitos adversos durante o tratamento com o antimonial.



TABELA 28

Associação entre a presença de infecção bacteriana secundária e o surgimento de efeitos adversos durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Efeito adverso		Presença de infecção bacteriana secundária						p
		Sim	%	Não	%	Total	%	
Obstrução de vias aéreas superiores	Sim	1	3,8	2	3,9	3	3,9	1,000
	Não	25	96,2	49	96,1	74	96,1	
Dor abdominal	Não	23	95,8	44	86,3	67	89,3	0,424
	Sim	1	4,2	7	13,7	8	10,7	
Ortopnéia e/ou dispnéia paroxística e/ou taquipnéia	Sim	2	8,7	2	4,1	4	5,6	0,588
	Não	21	91,3	47	95,9	68	94,4	
Palpitação	Sim	0	0	1	2	1	1,3	1,000
	Não	24	100	50	98	74	98,7	
Hipotensão postural e/ou queda sintomática da PA	Sim	0	0	4	7,8	4	5,3	0,299
	Não	24	100	47	92,2	71	94,7	
Exantema	Sim	2	8,3	6	11,8	8	10,7	1,000
	Não	22	91,7	45	88,2	67	89,3	
Artralgia e/ou artrite	Sim	4	16	10	19,6	14	18,4	1,000
	Não	21	84	41	80,4	62	81,6	
Mialgia	Sim	1	4	8	15,7	9	11,8	0,257
	Não	24	96	43	84,3	67	88,2	
Astenia	Sim	4	16,7	11	21,6	15	20	0,762
	Não	20	83,3	40	78,4	60	80	
Náuseas e/ou vômitos	Sim	3	12	11	21,6	14	18,4	0,366
	Não	22	88	40	78,4	62	81,6	
Diarréia	Sim	0	0	1	2	1	1,3	1,000
	Não	25	100	50	98	75	98,7	

TABELA 29

Associação entre a presença de infecção bacteriana secundária e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	Presença de infecção bacteriana secundária						p
		Sim	%	Não	%	Total	%	
Eletrocardiograma	Normal	8	36,4	6	13,6	14	21,2	0,054
	Alterado	14	63,6	38	86,4	52	78,8	
QTc	Normal	16	80	30	73,2	46	75,4	0,754
	Aumentado	4	20	11	26,8	15	24,6	
Amilase	Normal	3	33,3	3	23,1	6	27,3	0,655
	Alterada	6	66,7	10	76,9	16	72,7	
Lipase	Normal	2	16,7	3	17,6	5	17,2	1,000
	Aumentada	10	83,3	14	82,4	24	82,8	
AST	Normal	12	57,1	12	31,6	24	40,7	0,096
	Alterada	9	42,9	26	68,4	35	59,3	
ALT	Normal	16	76,2	23	60,5	39	66,1	0,256
	Alterada	5	23,8	15	39,5	20	33,9	
Creatinina	< 1,5	20	87	35	76,1	55	79,7	0,356
	≥ 1,5	3	13	11	23,9	14	20,3	
Uréia	Normal	14	60,9	30	66,7	44	64,7	0,789
	Alterada	9	39,1	15	33,3	24	35,3	
Hemoglobina	Normal	9	42,9	15	37,5	24	39,3	0,785
	Diminuída	12	57,1	25	62,5	37	60,7	
Leucometria	Normal	18	85,7	35	87,5	53	86,9	1,000
	Diminuída	3	14,3	5	12,5	8	13,1	

Não houve relação estatisticamente significativa entre a história clínica de etilismo e alteração dos exames de amilase, lipase, AST e ALT (TAB. 30).

TABELA 30

Associação entre a história clínica de etilismo e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exames	Resultado	Etilismo						
		Ausente	%	Presente	%	Total	%	p
Amilase	Normal	6	33,3	0	0	6	28,6	0,526
	Alterado	12	66,7	3	100	15	71,4	
Lipase	Normal	5	20	0	0	5	17,9	1,000
	Aumentado	20	80	3	100	23	82	
AST	Normal	19	39,6	3	42,9	22	40	1,000
	Alterado	29	60,4	4	57,1	33	60	
ALT	Normal	32	66,7	5	71,4	37	67,3	0,682
	Alterado	16	33,3	2	28,6	18	32,7	

Houve relação estatisticamente significativa entre a história clínica de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o aumento (acima do limite superior da normalidade) dos níveis plasmáticos da uréia e também da história de cardiopatia e creatinina maior ou igual a 1,5mg/dl (TAB. 31).

TABELA 31

Associação entre a história clínica de hipertensão arterial e de cardiopatia e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	Hipertensão arterial							Cardiopatia						
		Não	%	Sim	%	Total	%	p	Não	%	Sim	%	Total	%	p
ECG	Normal	11	27,5	3	14,3	14	23	0,342	14	24,1	0	0	14	23	1,000
	Alterado	29	72,5	18	85,7	47	77		44	75,9	3	100	47	77	
Creatinina	Normal	36	85,7	14	63,6	50	78,1	0,058	49	81,7	1	25	50	78,1	0,030
	Alterado	6	14,3	8	36,4	14	21,9		11	18,3	3	75	14	21,9	
Uréia	Normal	33	78,6	7	33,3	40	63,5	0,001	38	64,4	2	50	40	63,5	0,619
	Alterado	9	21,4	14	66,7	23	36,5		21	35,6	2	50	23	36,5	

A TAB. 32 mostra a análise descritiva das variáveis quantitativas referentes aos pacientes incluídos no estudo.

TABELA 32

Análise descritiva das variáveis quantitativas referentes aos pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com N-metilglucamina no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Variável	n	%	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Idade na primeira consulta	78	100	49,9	53,5	17,3	14	78
Peso em quilos	78	100	66,3	62,5	15,3	39	108
Dose diária de antimônio (mg/kg)	78	100	15,9	16,1	3,2	7,1	22,5
Dose total de antimônio (mg/kg) no tratamento atual	78	100	416,8	391,9	161,8	51,6	792
Dose total de antimônio (mg/kg) se constatado efeito indesejável grave ou óbito	5	6	153,7	111,3	152,8	12,6	324,4
QTc – inicial	57	73,1	387,3	388	42,4	310	471
QTc – final	61	78	426,7	424	60,6	298	600
AST – inicial	66	85	25,2	22	13,7	8	80
AST – final	59	76	60,5	46	61,6	14	374
ALT – inicial	67	86	33	29	24,3	4	185
ALT – final	59	76	60,9	51	43,9	6	245
Amilase – inicial	39	50	121,3	89	93,3	31	413
Amilase – final	22	28	199,5	159,5	141,2	34	615
Lipase – inicial	16	21	174,6	187	95,7	10	310
Lipase – final	29	37	645,7	581	577,8	19	2882
Hemoglobina – inicial	72	92	13,6	13,9	1,8	8,4	17
Hemoglobina – final	61	78	12	11,9	2	6,7	17,4
Leucometria – inicial	72	92	6478,8	6000	1911,3	2900	12100
Leucometria – final	78	100	5954,3	5550	2432,4	1500	19300
Uréia – inicial	71	91	27,6	26	10,7	11	66
Uréia - final	68	87	41	34	24,1	10	140

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a infecção pelo HIV e a alteração de exames durante o tratamento com a N-metilglucamina (TAB. 33). Também não houve diferença estatisticamente significativa entre a história de *diabetes mellitus* e a alteração de exames durante o tratamento com a N-metilglucamina (TAB. 34).

TABELA 33

Associação entre a presença de infecção pelo HIV e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	Infecção pelo HIV						p
		Ausente	%	Presente	%	Total	%	
Amilase	Normal	5	26,3	1	50	6	28,6	0,500
	Alterado	14	73,7	1	50	15	71,4	
ECG	Normal	13	22,4	1	33,3	14	23	0,549
	Alterado	45	77,6	2	66,7	47	77	
QTc	Normal	40	75,5	2	66,7	42	75	1,000
	Alterado	13	24,5	1	33,3	14	25	
Lipase	Normal	5	19,2	0	0	5	17,9	1,000
	Aumentado	21	80,8	2	100	23	82,1	
AST	Normal	20	38,5	2	66,7	22	40	0,557
	Alterado	32	61,5	1	33,3	33	60	
ALT	Normal	34	65,4	3	100	37	67,3	1,000
	Alterado	18	34,6	0	0	18	32,7	
Creatinina	< 1,5	47	77	3	100	50	78,1	1,000
	> 1,5	14	23	0	0	14	21,9	
Uréia	Normal	37	61,7	3	100	40	63,5	0,293
	Alterado	23	38,3	0	0	23	36,5	
Hemoglobina	Normal	21	37,5	0	0	21	36,2	0,530
	Alterado	35	62,5	2	100	37	63,8	
Leucometria	Normal	50	89,3	1	50	51	87,9	0,229
	Alterado	6	10,7	1	50	7	12,1	

TABELA 34

Associação entre a presença de história clínica de *diabetes mellitus* e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	Diabetes						p
		Ausente	%	Presente	%	Total	%	
Eletrocardiograma	Normal	12	22,6	2	25	14	23	1,000
	Alterado	41	77,4	6	75	47	77	
QTc	Normal	37	75,5	5	71,4	42	75	1,000
	Alterado	12	24,5	2	28,6	14	25	
Amilase	Normal	5	29,4	1	25	6	28,6	1,000
	Alterado	12	70,6	3	75	15	71,4	
Lipase	Normal	5	20,8	0	0	5	17,9	1,000
	Alterado	19	79,2	4	100	23	82,1	
AST	Normal	17	36,2	5	62,5	22	40	0,244
	Alterado	30	63,8	3	37,5	33	60	
ALT	Normal	33	70,2	4	50	37	67,3	0,426
	Alterado	14	29,8	4	50	18	32,7	
Creatinina	< 1,5	45	80,4	5	62,5	50	78,1	0,357
	≥ 1,5	11	19,6	3	37,5	14	21,9	
Uréia	Normal	37	66,1	3	42,9	40	63,5	0,247
	Alterado	19	33,9	4	57,1	23	36,5	
Hb	Normal	16	31,4	5	71,4	21	36,2	0,086
	Diminuído	35	68,6	2	28,6	37	63,8	
Leucometria	Normal	44	86,3	7	100	51	87,9	0,581
	Diminuído	7	13,7	0	0	7	12,1	

A TAB. 35 mostra a associação entre os pacientes com história clínica de DPOC e alterações de exames durante o tratamento com o antimônio. Optou-se por não calcular o p devido ao pequeno número de pacientes com DPOC.

TABELA 35

Associação entre a presença de história clínica de DPOC e alterações de exames durante o tratamento com N-metilglucamina em pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Resultado	DPOC					
		Ausente	%	Presente	%	Total	%
Eletrocardiograma	Normal	13	22	1	50	14	23
	Alterado	46	78	1	50	47	77

As tabelas anteriores basearam-se nos exames realizados antes e durante o tratamento com N-metilglucamina, independentemente de os pacientes possuírem os exames nos dois tempos. A seguir é apresentada a TAB. 36 com os resultados dos exames dos pacientes que possuíam tanto o exame antes quanto o exame após o início da terapia com antimonial. Se considerarmos apenas os pacientes que possuíam os exames nos dois momentos, a AST alterou-se em 28 (50,9%) pacientes e a ALT aumentou em dezoito (32,2%) pacientes. A amilase aumentou em sete (41,2%); e a lipase, em dez (76,9%) pacientes. Como mencionado anteriormente, todo ECG com QTc aumentado foi considerado alterado.

Os exames de AST, ALT, amilase, lipase e uréia foram categorizados (TAB. 37 e 38).

TABELA 36

Comparação dos exames dos indivíduos que apresentaram os resultados antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Tempo em relação ao início do tratamento						
	Antes	Após					
	Resultado	Normal	%	Alterado	%	Total	%
ECG	Normal	11	19	28	48,3	39	67,2
	Alterado	1	1,7	18	31	19	32,8
QTc	Normal	40	76,9	9	17,3	49	94,2
	Alterado	0	0	3	5,8	3	5,8
AST	Normal	21	38,2	28	50,9	49	89,1
	Alterado	1	1,8	5	9,1	6	10,9
ALT	Normal	37	66,1	18	32,1	55	98,2
	Alterado	0	0	1	1,8	1	1,8
Amilase	Normal	6	35,3	7	41,2	13	76,5
	Alterado	0	0	4	23,5	4	23,5
Lipase	Normal	1	7,7	10	76,9	11	84,6
	Alterado	0	0	2	15,4	2	15,4
Creatinina	Normal	51	78,5	12	18,5	63	96,9
	Alterado	1	1,5	1	1,5	2	3,1
Uréia	Normal	38	59,5	18	28,2	56	87,5
	Alterado	3	4,7	5	7,8	8	12,5

TABELA 37

Categorização da AST, da ALT, da lipase e da amilase dos indivíduos que apresentaram os exames antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Exame	Tempo em relação ao início do tratamento								
	Resultado	Antes				Após			
		Normal	%	Até 2 vezes o limite superior da normalidade	%	Maior que 2 vezes o limite superior da normalidade	%	Total	%
AST	Normal	21	38,2	18	32,7	10	18,2	49	89,1
	Aumentado	1	1,8	1	1,8	4	7,3	6	10,9
ALT	Normal	37	66,1	17	30,4	1	1,8	55	98,2
	Aumentado	0	0	0	0	1	1,8	1	1,8
Lipase	Normal	1	7,7	2	15,4	8	61,5	11	84,6
	Aumentado	0	0	2	15,4	0	0	2	15,4
Amilase	Normal	6	35,3	6	35,3	1	5,9	13	76,5
	Aumentado	0	0	2	11,8	2	11,8	4	23,5



TABELA 38

Categorização da uréia dos indivíduos que apresentaram o exame antes e depois do início da terapia com o antimônio para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Uréia antes do início do tratamento	Uréia durante o tratamento							
	Normal	%	Entre 40 e 74	%	Entre 75 e 200	%	Total	%
Normal	38	59,4	17	26,6	1	1,6	56	87,5
Entre 40 e 74	3	4,7	2	3,1	3	4,7	8	12,5
<b>Total</b>	<b>41</b>	<b>64,1</b>	<b>19</b>	<b>29,7</b>	<b>4</b>	<b>6,3</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

Foi calculada a diferença entre os valores da hemoglobina e do global de leucócitos antes do início e após o início do tratamento com antimonial, com o intuito de identificar qual a proporção de pacientes com queda de 0,5g/dl ou mais no valor da hemoglobina e queda maior ou igual a 500 leucócitos/mm<sup>3</sup>, mesmo que o exame final estivesse normal. Se levarmos em conta a diminuição da hemoglobina, 43 (72,9%) pacientes apresentaram queda da hemoglobina maior ou igual a 0,5g/dl. Com relação à leucometria, 39 (66,1%) apresentaram uma queda no global de leucócitos maior ou igual a 500 células (TAB. 39).

TABELA 39

Alteração dos valores da hemoglobina e da leucometria durante o tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

Diferença na Hemoglobina	n	%	Diferença na leucometria	n	%
Ausente	0	0	Ausente	1	1,7
Diminuição - até 0,5 g/dl	10	16,9	Diminuição - até 500 células/mm <sup>3</sup>	5	8,5
Diminuição $\geq$ 0,5g/dl	43	72,9	Diminuição $\geq$ 500 células/mm <sup>3</sup>	39	66,1
Aumento	6	10,2	Aumento	14	23,7
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

Os dois exames estavam disponíveis nos dois tempos para 59 pacientes (75,6%). A TAB. 40 mostra o cálculo das diferenças dos exames de hemoglobina e leucometria, de modo que valores positivos indicam que houve aumento, e valores negativos indicam que houve diminuição dos resultados dos exames.

TABELA 40

Diferença entre os valores da hemoglobina e de leucócitos que antecedem e que sucedem ao início do tratamento com N-metilglucamina para pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Diferença (Final - inicial)</b>	<b>Leucometria</b>	<b>Hemoglobina</b>
Média	-997,6	-1,4
Mediana	-1.100,0	-1,1
Desvio Padrão	2.591,9	1,4
Mínimo	-7.200,0	-5,2
Máximo	12.200,0	1,9

A TAB. 41 mostra a análise por internação do tempo calculado em dias, entre a data da primeira dose de antimônio e o surgimento da alteração do exame. Foram utilizados dados referentes apenas às internações em que os exames estavam disponíveis antes e após o início do tratamento.

TABELA 41

Análise do tempo em dias, por internação, entre a data da primeira dose de antimônio até o surgimento da alteração do exame em pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Eduardo de Menezes (jan.1995 – dez. 2006)

<b>Exame</b>	<b>Número de internações</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Eletrocardiograma	29	18,4	15,0	9,7	0	36
QTc	9	13,9	12,0	8,4	0	30
AST	30	16,2	15,5	8,9	1	41
ALT	19	13,6	14,0	5,4	7	21
Amilase	7	10,9	12,0	6,9	2	21
Lipase	12	10,1	8,5	5,7	2	21
Creatinina	13	20,1	20	12,1	1	40
Uréia	19	15,5	14,0	8,8	3	34
Hemoglobina	22	22	20	8,7	9	38
Leucometria	10	12,8	12	8,8	3	28

## **6 DISCUSSÃO**

A análise descritiva da população selecionada evidenciou que a maior parte (82,1%) era do sexo masculino e não branca (61,5%). O predomínio do sexo masculino foi mais alto do que o relatado por Name *et al.* (2005), em um estudo realizado em Brasília, envolvendo 402 pacientes com LTA, em que 65,6% eram do sexo masculino. No presente estudo, a idade média, em anos, foi de 49,9, variando entre quatorze e 78 anos. Com relação à procedência dos pacientes, 29,5% residiam em Belo Horizonte; 12,8%, em Contagem; 6,4%, em Betim, e os demais em outros municípios do Estado (FIG.1). A forma cutânea foi a apresentação clínica mais comum da doença (43,6%), e a lesão única esteve presente em 59% dos casos (incluindo-se lesão mucosa). Embora haja descrição, na literatura, de que a lesão cutânea única seja a forma de apresentação mais comum da LTA, presente em mais de 85% dos casos (MARSDEN *et al.*, 1984), o presente estudo envolveu, sobretudo, pacientes internados, o que provavelmente levou a um número alto de formas complicadas da doença. Possivelmente, pela mesma razão, houve um número alto de pacientes com a forma mucosa da doença (43,6% dos casos) e um freqüente acometimento da cabeça (46,2% dos pacientes). A infecção secundária na lesão foi relatada em 26 (33,3%) pacientes e não se relacionou com o surgimento de efeito indesejável.

Com relação ao diagnóstico de LTA, a reação de Montenegro foi positiva em 67,2% dos casos, número inferior ao descrito na literatura por alguns autores (FALQUETO; SESSA, 2005; GONTIJO; CARVALHO, 2003; NAME *et al.*, 2005), que relatam uma positividade maior que 85% e superior ao descrito por Nunes *et al.* (2006). A pesquisa de *Leishmania* foi positiva em 44 (56,4%) pacientes e negativa em dezoito (23,1%). É importante considerar também o tempo de evolução da doença, quando se avalia a sensibilidade da pesquisa direta, que, de acordo com Gontijo e Carvalho (2003), gira em torno de 100% nos primeiros dois meses de evolução e cai para 20% após os doze meses. A sorologia para leishmaniose foi positiva em 32 (41%) pacientes, um número inferior ao descrito por alguns autores (DIETZE, 2003; GONTIJO; CARVALHO, 2003; NAME *et al.*, 2005). A biopsia foi compatível com LTA em 63 (80,8%) pacientes. Apesar de o dado parecer estar acima do habitualmente relatado (FALQUETO; SESSA, 2005; NAME *et al.*, 2005), deve-se levar em consideração que a literatura, geralmente, considera a positividade do encontro do agente.

Houve relato de associação do diagnóstico de LTA com outra doença em 42 (60,9%) pacientes, dado que não pôde ser comparado com a literatura e que reforça o viés de seleção. A maior parte dos pacientes (88,3%) recebeu tratamento contínuo e realizou um único tratamento para a LTA (80,5%) durante o período estudado.

A morte súbita, em geral provocada pela toxicidade cardíaca, tem sido descrita esporadicamente em pacientes tratados com antimonial pentavalente (FALQUETO; SESSA, 2005; RIBEIRO *et al.*, 1999; SAMPAIO *et al.*, 1998). No presente estudo, três (3,8%) pacientes morreram durante o tratamento. Um paciente de 59 anos que morreu apresentava também diagnóstico de hanseníase, usava cronicamente prednisona e evoluiu com provável pneumonia. Um outro caso de óbito ocorreu em um paciente de 64 anos que desenvolveu quadro sugestivo de pneumonia. Uma outra paciente de 75 anos, previamente hipertensa, após sete dias de tratamento com N-metilglucamina, apresentou aumento de escórias e de transaminases, o que levou à suspensão do antimonial. Dois dias após, a paciente apresentou quadro de instabilidade hemodinâmica e foi conduzida ao CTI, onde faleceu.

O tratamento da LTA foi considerado concluído em sessenta (82,2%) pacientes, dado que não pôde ser comparado com a literatura, pelo fato de os pacientes não terem sido acompanhados por mais tempo após o término do tratamento. O critério usado para a conclusão do tratamento encontra-se no APÊNDICE B - Manual de preenchimento do formulário para coleta de dados.

Três (3,8%) pacientes com a forma mucosa da LTA apresentaram obstrução de vias aéreas superiores, complicação descrita esporadicamente durante o tratamento com antimonial (DIETZE, 2003; TAVARES; MARINHO, 2005; TONELLI; FREIRE, 2000).

O exantema relacionado ao antimonial pentavalente é pouco comum (ROMERO *et al.*, 2003; TAVARES, 2001). No presente estudo, oito (10,3%) pacientes evoluíram com exantema atribuído à N-metilglucamina, o que está de acordo com dados da literatura (ARONSON *et al.*, 1998). Desses, dois apresentaram disfunção renal. Entre eles houve uma paciente em que se suspeitou de necrose tubular aguda atribuída à medicação, mas não havia exame de uréia e creatinina à admissão. Portanto, mesmo tendo havido piora dos exames de função renal durante o tratamento, não foi possível estabelecer que a causa da

insuficiência renal, nesse caso, tenha sido a N-metilglucamina. Há pelo menos um caso descrito na literatura de paciente que apresentou exantema e necrose tubular aguda atribuídos ao antimônio pentavalente (CUCÉ; BELDA; DIAS, 1990). Mattos *et al.* (2000) descreveram um caso de LTA em que a paciente evoluiu com aumento de escórias, cardiotoxicidade, pancreatite e prurido cutâneo. Romero *et al.* (2003) descreveram uma alta frequência de reações cutâneas que os autores atribuíram à contaminação do antimonial pentavalente por metais pesados. No presente estudo, não houve relato de paciente que tenha evoluído com petéquias, púrpuras ou com farmacodermia grave, caracterizada como síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell. Um paciente apresentou quadro compatível com herpes zoster, o que foi descrito também por Oliveira Neto *et al.* (2000) e Falqueto e Sessa (2005).

A identificação dos pacientes que apresentaram ortopnéia, dispnéia paroxística noturna ou taquipnéia teve como objetivo verificar o potencial de gravidade, possivelmente relacionada à toxicidade cardíaca. Não há descrição na literatura de associação entre o uso do antimônio pentavalente e o surgimento de sintomas respiratórios. Quatro (5,1%) pacientes evoluíram com um ou mais desses sintomas. Entre eles estão os que apresentaram obstrução de vias aéreas superiores e um paciente que morreu. A palpitação, sintoma anteriormente descrito durante a terapia com antimonial (TAVARES, 2001), foi relatada por apenas um paciente.

Com relação aos sintomas gerais, quinze (20%) pacientes apresentaram astenia, nove (11,8%) apresentaram mialgia, quatorze (18,4%) apresentaram artrite ou artralgia, quatorze (18,4%) apresentaram náuseas ou vômitos e um (1,2%) paciente apresentou diarreia. Berman (1997), em um estudo envolvendo 29 pacientes com LTA que receberam tratamento com estibogluconato de sódio, observaram mialgia e/ou artralgia em 83%, dor abdominal em 28% e cefaléia em 21%. Rodrigues *et al.* (2006), em estudo envolvendo 151 pacientes com LTA tratados com N-metilglucamina, observaram artralgia em 25,8%, mialgia em 22,5%, cefaléia em 13,3%, fraqueza em 7,9%, febre em 6,6% e epigastralgia em 6,6%. Oliveira Neto *et al.* (2000), em um estudo envolvendo 35 pacientes, observaram artralgia em um percentual maior (45,7%), astenia em 31,7%, mialgia em 27,7% e náuseas e vômitos em 20%. Embora não tenham entrado na análise, febre e cefaléia foram sintomas atribuídos à N-metilglucamina em seis e em três pacientes respectivamente, corroborando

dados da literatura (ARANA; RIZZO; DIAS, 2001; GONTIJO; CARVALHO, 2003; LIMA *et al.*, 2007).

Fato interessante foi o surgimento de hipertensão arterial sistêmica em quatro pacientes. Todos eles apresentaram níveis pressóricos normais à admissão e não eram previamente hipertensos. Contudo, seria precipitado atribuir tal efeito ao antimonial, já que não existe relato prévio de hipertensão arterial associada ao antimonial. Outro caso que chama a atenção, pela ausência de relato prévio, foi o de um paciente com a forma mucosa que acometeu o esôfago e que evoluiu, após o tratamento, com estenose esofágica evidenciada à endoscopia digestiva alta. A literatura descreve obstrução de vias aéreas superiores, como citado anteriormente, mas não estenose esofágica.

Houve uma paciente de 38 anos, previamente hígida, que apresentou confusão mental e agitação psicomotora durante o tratamento, fato não descrito anteriormente. Não se pode afirmar, entretanto, que o quadro tenha sido causado pela N-metilglucamina.

Enquanto 44 (71%) pacientes possuíam ECG normal antes do início do tratamento, 52 (78,5%) apresentaram uma ou mais alterações eletrocardiográficas durante a terapia com o antimonial. Se levarmos em consideração apenas os pacientes que possuíam o ECG nos dois momentos, antes e após o início do tratamento, 48,3% tiveram o exame alterado. Todo ECG com aumento de QTc foi considerado alterado, embora se tenha analisado o QTc separadamente também. Antes do tratamento, 54 (94,7%) apresentaram QTc normal, enquanto, durante o tratamento, quinze (24,6%) pacientes apresentaram aumento do QTc. Se levarmos em consideração apenas os pacientes que possuíam o resultado do exame antes do início e durante o tratamento, o QTc alterou-se em 17,3% dos casos. Ribeiro *et al.* (1999), em um trabalho envolvendo 62 pacientes que receberam dose baixa de antimônio, observaram prolongamento significativo do QTc (500 ms) em sete pacientes e concluíram que, mesmo em baixas doses, o tratamento com antimônio pentavalente pode ser arriscado. A anormalidade eletrocardiográfica mais encontrada foi a alteração da repolarização ventricular, presente em 29 (37,2%) pacientes durante o tratamento com a N-metilglucamina. A frequência de alterações e os achados ao ECG estão de acordo com a literatura (CHULAY; SPENCER; MUGAMIN, 1985; DIETZE, 2003).



A AST estava aumentada em oito (10,3%) pacientes antes do início da terapia e aumentada em 35 (44,9%) durante o tratamento com o antimonial. Se considerarmos apenas os pacientes que possuíam os exames realizados antes e após o início do tratamento, a AST alterou-se em 28 (50,9%) pacientes. A ALT estava aumentada em um (1,3%) paciente antes do início do tratamento, enquanto vinte (25,6%) apresentaram alteração do exame durante o tratamento. Se levarmos em consideração apenas os pacientes que possuíam os exames nos dois momentos (antes e após o início da terapia), a ALT aumentou em dezoito (32,2%) pacientes. Franke *et al.* (1990) observaram um aumento de AST até três vezes o limite superior da normalidade em pacientes que receberam antimônio pentavalente, tendo havido queda dos níveis da enzima, a despeito da manutenção da terapia. Sampaio *et al.* (1997), em um estudo que envolveu onze casos de LTA, relataram o desenvolvimento de alterações de enzimas hepáticas em dois pacientes, o mesmo número encontrado por Oliveira Neto *et al.* (2000) em um estudo que envolveu 35 pacientes. No estudo de Berman (1997), dos 29 pacientes estudados, 10% desenvolveram aumento dos níveis de transaminases. Lawn *et al.* (2005) relataram aumento de transaminases em 85% dos pacientes por eles estudados. Observam-se, portanto, diferentes relatos com relação ao aumento de transaminases durante a terapia com os antimoniais pentavalentes.

Apesar de dezesseis (72,7%) pacientes terem apresentado aumento da amilase; 24 (82,8%), aumento da lipase; e oito (10,2) terem evoluído com dor abdominal durante o tratamento com o antimonial, apenas um (1,3%) recebeu o diagnóstico de pancreatite. Se considerarmos apenas os pacientes com os exames antes e durante o tratamento, a amilase aumentou em sete (41,2%); e a lipase, em dez (76,9%) pacientes. Com relação a um paciente, o tratamento com antimonial foi trocado pela anfotericina B, em função do aumento da amilase, mas não ficou claro o diagnóstico de pancreatite. Um outro paciente com setenta anos de idade apresentou níveis de amilase maior que três vezes e de lipase maior que dez vezes o limite superior da normalidade. Evoluiu sem dor abdominal e concluiu o tratamento. Gasser *et al.* (1994) relataram aumento da amilase e da lipase (pancreatite química) em 98% dos casos e pancreatite clínica (aumento de enzimas associado a dor abdominal) em onze (34,4%) pacientes pertencentes a um grupo e em doze (70,6%) pertencentes a outro grupo de pacientes. Segundo os mesmos autores, as alterações clínicas e laboratoriais relacionadas à função pancreática retornaram ao normal, após a suspensão da medicação. Aronson *et al.* (1998), ao estudarem 96 pacientes que receberam tratamento com antimonial pentavalente, relataram o aumento de enzimas

pancreáticas em 97% deles. De acordo com Mattos *et al.* (2000), é possível que a pancreatite seja pouco descrita por ser pouco reconhecida. Lawn *et al.* (2005), em um estudo envolvendo 65 pacientes com LTA, observaram aumento de amilase em 67% dos casos, mas nenhum paciente recebeu diagnóstico de pancreatite.

A creatinina era normal em 68 (95,8%) e aumentada em três (4,2%) pacientes antes do tratamento, sendo que durante o tratamento o exame era normal em 55 (79,8%) e aumentado em quatorze (20,3%). Se considerarmos apenas os pacientes que possuíam o exame nos dois momentos (antes e após o início da terapia), doze (18,5%) tiveram alterada a creatinina. A uréia era normal em 63 (88,7%) e aumentada em oito (11,3%) pacientes antes do tratamento, sendo que, durante a terapia, a uréia era normal em 44 (64,7%) e aumentada em 24 (35,3%) pacientes. Se considerarmos apenas os pacientes com os exames nos dois momentos (antes e após o início do tratamento), dezoito (28,2%) pacientes tiveram o exame alterado. Existem relatos esporádicos de insuficiência renal atribuída ao antimônio pentavalente, incluindo-se os casos relacionados à hipersensibilidade, conforme descrito anteriormente (CUCÉ; BELDA; DIAS, 1990; DIAMENT *et al.*, 2003; RODRIGUES *et al.*, 1999). No entanto, a insuficiência renal com doses habituais do antimônio pentavalente, é um evento raro (DIETZE, 2003). Sampaio *et al.* (1997) avaliaram a função renal de onze pacientes com leishmaniose tegumentar, e apenas um apresentou insuficiência renal reversível.

Os níveis de hemoglobina eram normais em 53 (73,6%) e alterados em dezenove (26,4%) pacientes, antes do início do tratamento. Durante a terapia com o antimonial, 21 (34,4%) pacientes apresentaram anemia. A leucometria era normal em 71 (98,6%) pacientes e diminuída em um (1,3%) paciente antes do início do tratamento. Durante a terapia, oito (13,1%) pacientes apresentaram leucopenia. Aronson *et al.* (1998) observaram supressão hematológica em 96 (44%) pacientes que receberam estibogluconato de sódio, enquanto Oliveira Neto *et al.* (2000) relataram alterações hematológicas (eosinofilia, leucopenia, queda do hematócrito) em 17,1% de 35 pacientes que receberam N-metilglucamina.

O tempo de tratamento até a ocorrência da obstrução de vias aéreas superiores foi compatível com a literatura (FALQUETO; SESSA, 2005). A artralgia, a mialgia e a astenia surgiram, em média, com 18,9; 19,6 e 15,5 dias, respectivamente, ligeiramente mais tarde do que o relatado por Falqueto e Sessa (2005) e Berman (1997). A média de tempo até o

surgimento de dor abdominal foi de 20,6 dias, um pouco mais tarde do que o relatado por Berman (1997). O aumento de enzimas pancreáticas ocorreu precocemente (média de 8,7 dias), conforme o relato de Blum *et al.* (2004), enquanto a média de tempo, em dias, até o aumento das enzimas hepáticas foi de 14,7 dias, como também é relatado na literatura (FALQUETO; SESSA, 2005). A média de tempo até a alteração do ECG foi 17,1 dias, um pouco mais precoce do que o referido por Name *et al.* (2005). Segundo Chulay, Spencer e Mugambi (1985), as alterações eletrocardiográficas são relacionadas à dose e ao tempo de tratamento. A média de tempo para o aumento do QTc foi de 14,5 dias, diferentemente do relato Lawn *et al.* (2005), em que o tempo observado foi de três semanas. Sampaio *et al.* (1997) observaram importante queda da depuração da creatinina após trinta dias de tratamento com o antimonial pentavalente. No presente estudo, a alteração desses exames foi mais precoce: a média de tempo até o surgimento de aumento dos exames de uréia e creatinina foi de 15,1 e 20,3 dias, respectivamente. Não há como comparar com a literatura as outras variáveis estudadas, com relação ao tempo de surgimento dos efeitos adversos, porque existem poucos dados que descrevem o tempo até o surgimento do efeito adverso e também porque alguns eventos são pouco comuns. Um problema que limita a interpretação do tempo até o surgimento do efeito adverso, bem como a magnitude dos efeitos indesejáveis laboratoriais, no presente estudo, é a inexistência de protocolo, de padronização das condutas. Portanto alguns pacientes foram submetidos mais precocemente a determinados exames, e outros, mais tardiamente, o que interfere na avaliação dos casos. Com relação à dose e ao surgimento de efeitos adversos, observou-se associação estatisticamente significativa entre a dose total de antimônio (por quilo de peso) e o surgimento de náuseas ou vômitos e alteração dos exames de uréia e hemoglobina. Quando se avaliou a dose diária, por quilo de peso, houve associação estatisticamente significativa entre a dose prescrita e a diminuição da leucometria. No entanto deve-se levar em consideração que as doses diárias por quilo de peso não variaram muito, ao contrário de outros estudos (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985; GASSER *et al.*, 1994; NAME *et al.*, 2005).

Houve uma associação entre a idade dos pacientes (categorizada em até 55 anos e maior ou igual a 55 anos) e alteração dos exames de ALT, AST, uréia, hemoglobina e aumento do QTc, indicando que pacientes mais velhos apresentam mais alterações nos resultados desses exames. Apesar de estar relatado na literatura que pacientes idosos são mais propensos aos efeitos indesejáveis dos antimoniais (LIMA *et al.*, 2007; OLIVEIRA NETO

*et al.*, 2000), não existem dados que possam ser comparados com os descritos no presente estudo, pois nenhum outro trabalho fez uma comparação sistemática entre as variáveis clínicas e o surgimento de efeitos adversos relacionados à terapia com antimonial.

## **7 CONCLUSÕES**

Em estudo retrospectivo, envolvendo pacientes com leishmaniose tegumentar americana, realizado em hospital público de referência em doenças infecciosas, observou-se que, apesar de o antimonial pentavalente ser uma medicação tóxica, com potencial de desencadear efeitos adversos graves, a maior parte das alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelos pacientes no presente estudo foi leve, e a maior parte dos pacientes concluiu o tratamento. Embora a toxicidade da medicação tenha levado à suspensão do tratamento em sete casos e possa ter corroborado a morte dos três pacientes incluídos na pesquisa, em apenas um caso o óbito parece ter sido mais influenciado pela prescrição da medicação.

É necessária maior cautela no emprego da N-metilglucamina para os idosos, hipertensos e cardiopatas. A possibilidade de obstrução de vias aéreas superiores, nos casos de lesão mucosa, deve alertar para a necessidade de cuidados imediatos, principalmente no início do tratamento com antimonial, embora não se possa afirmar, pelos resultados, que essa complicação se deva, diretamente, ao efeito tóxico da medicação.

Observaram-se importantes falhas no registro dos prontuários médicos as quais levaram à perda de várias informações relevantes relativas aos pacientes incluídos no estudo. A implantação da padronização de condutas poderá viabilizar não só melhores condições de assistência, mas também o desenvolvimento de linhas de pesquisas em nosso meio.

## **8 PROPOSIÇÕES**

- Implantar protocolo de pesquisa em leishmaniose tegumentar, para favorecer não apenas o estudo sobre a doença, mas melhorar a qualidade do atendimento ao paciente, e também garantir o registro das informações clínicas, incluindo dados socioeconômicos e outros fatores relacionados à exposição à *Leishmania*.
- Adotar, como rotina para diagnóstico de LTA, no mínimo, a realização de pesquisa direta para *Leishmania*, coletando-se o material antes do início do tratamento.
- Realizar o teste de Montenegro em todos os casos suspeitos de LTA.
- Assegurar a realização e o registro no prontuário de exames de função renal, função hepática, amilase, lipase, hemograma e eletrocardiograma, antes do início do tratamento e com periodicidade preestabelecida e dependente da condição clínica dos pacientes, para todos os casos de LTA.
- Defender, junto aos gestores de saúde, a padronização da realização da PCR (*Polymerase Chain Reaction*), principalmente para a forma mucosa da LTA.
- Discutir com os gestores da área de saúde os meios de incentivar a produção de vacinas, destinadas também à imunoterapia, buscando-se a prevenção e, ao mesmo tempo, alternativas terapêuticas menos tóxicas.



## **REFERÊNCIAS**

- AMATO, V.S. *et al.* Use of Itraconazole in the Treatment of Mucocutaneous Leishmaniasis: a Pilot Study. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.l.],v.4, n.3, p.153-157, 2000.
- ANTUNES, C.M.F. *et al.* Controlled field trials of a vaccine against new world cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v.2, n.4, p.572-580, 1986.
- ARANA, B.; RIZZO, N.; DIAZ, A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: A review. **Medical Microbiology and Immunology**, [S.l.], v.190, p.93-95, 2001.
- ARONSON, N.E. *et al.* Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 27, n.6, p.1457- 1464, Dec 1998.
- BAFICA, A. *et al.* American Cutaneous Leishmaniasis Unresponsive to Antimonial Drugs: Successful Treatment Using Combination of N-Methylglucamine Antimoniate plus Pentoxifyline. **International Journal of Dermatology**, Rochester, v. 42, n.3, p.203, Mar 2003.
- BARROS, M.B.L. Positive Montenegro Skin Test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. **Acta Tropica**, St. Louis v.100, n.1, p.264-269, Mar 2006.
- BERMAN, J.D. Human Leishmaniasis: Clinical, Diagnostic, and Chemotherapeutic Developments in the Last 10 Years. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.24, p.684-703, 1997.
- BLUM, J. *et al.* Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Among Travellers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v.53, p. 158-166, Jan 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendação para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Leishmania*-HIV**, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana**. 2<sup>a</sup> ed. 2007.
- BRUMMITT, C.F., PORTER, J.A., HERWALDT, B.L. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for american cutaneous leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.22, n.5, p.878-879, 1996.
- CHULAY, J.D.; SPENCER, H.C.; MUGAMBI, M. Elettrocardiograph changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Hanover, v.34, n.4, 702-709, 1985.
- COUTINHO, R.B.G.A.; MENDONÇA, S.C.F. O esquema de tratamento antimonial intermitente é superior ao contínuo na terapia da leishmaniose cutânea no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.35 ,n.5, Sept./Oct. 2002.

CUCÉ, L.C.; BELDA JÚNIOR, W.; DIAS, M.C. Alterações renais por hipersensibilidade ao uso do antimonial pentavalente (glucantime®) na leishmaniose tegumentar americana. Relato de um Caso. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.32, n.4, p.249-251, jul/ago 1990.

DE WOLF, F.A. Antimony and health. **British Medical Journal**, London, v.6889, n.310, p.1216-1217, May 1995.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: Current Situation and New Perspectives. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, Davis, v.27, p.305-318, 2004.

DIAMENT, M. *et al.* N-metilglucamina (Glucantime) e insuficiência renal aguda no tratamento da leishmaniose muco-cutânea: Relato de um Caso. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.18, n. 4, p.24, 2003.

DIETZE, R. Leishmaniose tegumentar americana. *In*: CIMERMAN, S; CIMERMAN, B. **Medicina Tropical**. (Ed).São Paulo: Atheneu, p.85-103, 2003.

FALQUETO, A.; SESSA, P.A. Leishmaniose tegumentar americana. *In*: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. (3ª Ed). São Paulo: Atheneu, p.1543-1557, 2005.

FRANÇA, J.L., VASCONCELLOS, A.C. **Manual para Normalização de Publicações Técnico-Científicas**. 8.ed. Belo Horizonte: UFMG, 2007. 255p.

FRANKE, E.D. *et al.* Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v.113 , p.934-940, 1990.

FRÉDÉRIC, F.; SCHETTINI, A.D. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**, São Paulo, v.28, n.3, p.511-518, 2005.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE/ CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA. Antimoniato de Meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.34,n.1, jan./fev.2001.

GASSER JÚNIOR, R.A. *et al.* Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago v.18, p.83-90, 1994.

GENARO, O; REIS, A,B. Leishmaniose tegumentar americana. *In*: NEVES, D.P. *et al.* **Parasitologia Humana** (11ª Ed). São Paulo: Atheneu, p.47-64, 2005.

GONTIJO, B.A. 1997. 91 f. **Reação em cadeia da polimerase (PCR) no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana** (Tese de Doutorado). Faculdade de Medicina- Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, 1997.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R.C. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.36 n.1, jan 2003.

GRÜBER, S.C.; RANGEL, O.G.; LUGO, A.R. Leishmaniasis en la infancia. **Medicina Cutânea Ibero-latino-americana**, Buenos Aires, v.31, n.6, p.351-361, 2003.

GUERRA, J.A.O. *et al.* Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.11, Nov 2006.

HARMS, G. *et al.* Cutaneous leishmaniasis associated with extensive lymphadenopathy during an epidemic in Ceará state, Northeast Brazil. **Acta Tropica**, St. Louis v.93, n.3, p. 303-310, Mar 2005.

HEPBURN, N.C. *et al.* Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v. 342, p.238-239, 1993.

KOCYIGIT, A. *et al.* Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis. **Infection and Immunity**, Washington, v.70, n.12, p. 6589-6591, Dec 2002.

LAGUNA-TORRES, V.A. *et al.* Mefloquine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis in na Endemic Área of Leishmania (Viannia) Braziliensis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.32, n.5, p.529-532, 1999.

LAINSON, R. *Leishmania* e leishmaniose, com particular referência à Região Amazônica do Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v.11, n.1, p.29-40, 1997.

LAWN, S.D. *et al.* Eletrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v.93, n.1, p.41-47, Mar 2005.

LIMA, A.J. *et al.* **Métodos de laboratório aplicados à clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 23-11p.

LIMA, E.B. *et al.* Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.82, n.2, p.111-124, 2007.

MACHADO-COELHO, *et al.* American cutaneous leishmaniasis in southeast Brazil: space-time clustering. **International Journal of Epidemiology**, Oxford, v.28, p.982-989, 1999.

MARQUES, M.J. *et al.* Simple form of clinical sample preservation and *leishmania* DNA extraction from human lesions for diagnosis of american cutaneous leishmaniasis via Polymerase Chain Reaction. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Hanover, v.65, p.902-906, Dec 2001.

MARSDEN, P.D. Mucosal Leishmaniasis ("Espúndia" Escomel, 1911). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.l.], v.80, n.6, p.859-876, 1986.

MARSDEN, P.D. *et al.* Nifurtimox in the Treatment of South American Leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** [S.l.],v.73, n.4, p.391-394, 1979.

MARSDEN, P.D. *et al.* Spontaneous Healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* Skin Ulcers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** [S.l.], v.78, n.4, p.561-562, 1984.

MARTINEZ, S.; MARR, J.J. Allupurinol in Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v.326, p.741-744, 1992.

MARZOCHI, M.C. A Leishmaniose no Brasil: as leishmanioses tegumentares. **Jornal Brasileiro de Medicina**, Rio de Janeiro, v.62, p.82-104, 1992.

MATTOS, M.S. *et al.* Pancreatite: Um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.75, n.1, p.45-50, jan/fev 2000.

MAYRINK, W. *et al.* A field Trial of a Vaccine Against American Dermal Leishmaniasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene** [S.l.],v.73, p.385-387, 1979.

MAYRINK, W. *et al.* Immunoterapy, Immunochemotherapy and chemotherapy for American Cutaneous Leishmaniasis Treatment. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.39, n.1, p14-21, Jan. 2006.

MIMORI, T. *et al.* Usefulness of sampling with cotton swab for PCR-diagnosis of cutaneous leishmaniasis in the New World. **Acta Tropica**, St. Louis, v.81, n.3, p.197-202, Mar, 2002.

MINODIER, P.; PAROLA, P. Cutaneous leishmaniasis treatment. **Travel Medicine and Infectious Disease** [S.l.],v.5, p.150-158, 2006.

MOMENI, A.Z.; REISZADAE, M.R.; AMINJAVAHERI, M. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis with a Combination of Allopurinol and Low-Dose Meglumine Antimoniate. **International Journal of Dermatology**, Rochester, v .41, n.7, p. 441-443, July 2002.

NAME, R.Q. *et al.* Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.80, n.3, p. 249-254, 2005.

NASCIMENTO, E. *et al.* Vaccination of humans against cutaneous leishmaniasis: cellular and humoral immune responses. **Infection and Immunity**, Washington, v.58, n.15, p.2198-2203, July 1990.

NUNES, A.G., *et al.* Aspectos Epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana em Varzelândia, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.22, n.6, jun 2006.

- OGG, M.M. *et al.* Quantification of leishmanivirus RNA in clinical samples and its possible role in pathogenesis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Hanover, v.69, p.309-313, Sep 2003.
- OLIVEIRA NETO, M.P. *et al.* Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of n-methyl glucamine (Glucantime ®) in Rio de Janeiro, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v.42, n.6, Nov 2000.
- OSORIO E.J. *et al.* *Leishmania*: papel de la glicoproteína P em la mediación de resistência a medicamentos y estratégias de reversion. **Biomédica**, Bogotá, v. 25 p. 242-260, 2005.
- OWENS JUNIOR, R.C.; NOLIN, T.D. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.43, p.1603-1611, Dec 2006.
- PASSOS, V.M.A. *et al.* *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the predominant species infecting patients with american cutaneous leishmaniasis in the state of Minas Gerais, Southeast Brazil. **Acta Tropica**, St. Louis, v.72, n.3, p.251-258, Apr 1999.
- PRATA, A. *et al.* Efficacy of Azithromycin in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.36., n.1, p.65-69, 2003.
- RAMIRES, J.A.F. *et al.* **Tranches Eletrocardiograma Normal e Patológico**. 1ª Ed. São Paulo: Roca, 2001. 911p.
- RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da Arte. **Química Nova**, São Paulo, v.26, n.4, jul./ago 2003.
- REES, P.H. *et al.* Renal clearance of pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **The Lancet**, New York, v.2, n.8188, p.226-229, Aug 1980.
- REITHINGER, R. *et al.* Cutaneous Leishmaniasis. **The Lancet**, New York, v.7, p.581-596, Sep 2007.
- RIBEIRO, A.L.P. *et al.* Electrocardiographic Changes During Low-Dose, Short-Term Therapy of Cutaneous Leishmaniasis with the Pentavalent Antimonial Meglumina. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.32, n.3, p.297-301, Mar 1999.
- ROBERTS, W.L.; HERMAN, J.D.; RAINEY, P.M. *In Vitro* Anti-Leishmanial Properties of Tri- and Pentavalent Antimonial Preparations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v.39, n.6, p.1234-1239, Jun 1995.
- RODRIGUES A.M. *et al.* Fatores Associados ao Insucesso do Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Antimoniato de Meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.39,n.2, Mar/Apr 2006.
- RODRIGUES, M.L.O *et al.* Nephrotoxicity Attributed to Meglumine Antimoniate (Glucantime) in the Treatment of Generalized Cutaneous Leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.41, n.1, Jan./Feb 1999.

ROMERO G.A.S. *et al.* Comparison of Cutaneous Leishmaniasis Due to *Leishmania (Viannia) Braziliensis* and *L.(V.) Guyanensis* in Brazil: Therapeutic Response to Meglumine Antimoniate. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Hanover, v.65, n.5, p456-465, 2001.

ROMERO, G.A.S. *et al.* High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. A comparative approach using historical controls. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.98, n.1, Jan 2003.

SALDAÑA, D.L. *et al.* Leishmaniasis. **Dermatología Peruana**, Lima, v.14 n.2, May/Aug 2004.

SAMPAIO, R.N.R. *et al.* Avaliação da tolerância e nefrotoxicidade do antimonial pentavalente administrado na dose de 40 mg sb<sup>v</sup>/kg/dia, de 12/12h, por 30 dias na Forma Cutâneo-Mucosa de Leishmaniose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.30, n.6, nov./dez. 1997.

SAMPAIO, R.N.; MARSDEN, P.D. Treatment of the mucosal form of leishmaniasis without response to glucantime, with liposomal amphotricin B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.30, n.2, p.125-128, 1997.

SAMPAIO, R.N.R. *et al.* Morte súbita causada por glucantime. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.63, p.35-37, 1998.

SCHUBACH, A.O. *et al.* Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.38, p.213-217, 2005.

SCOTT, P. Immunologic memory in cutaneous leishmaniasis. **Cellular Microbiology**, [S.l.], v.7, p.1707-1713, 2005.

SILVA-VERGARA, M.L. *et al.* Azythromycin in the Treatment of Mucosal Leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.46, n.3, p.175-177, 2005.

SINGH, S.; SIVAKUMAR. Challenges and New Discoveries in Treatment of Leishmaniasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [S.l.], v.10, p. 307-315, Sept 2004.

TAVARES, W. **Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos**. 3ed. São Paulo: Atheneu, 2001.1216p.

TAVARES, W; MARINHO, L.A.C. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.1206p.

TONELLI, E.; FREIRE, L.M.S. **Doenças infecciosas na infância e na adolescência**. 2 ed. Belo Horizonte: Medsi, 2000. 2298p.

VALESKY, E.M. *et al.* Cutaneous leishmaniasis: clinical report of two cases and review of the recent literature. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, Berlin, v.5, p.770-772, Feb 2007.

VEIGA, J.P.R. *et al.* Disfunção tubular renal em ratos tatados com antimoniais pentavalentes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, S. Paulo, v.32, n.4, jul./ago 1990.

VELEZ, I. *et al.* Inefficacy of Allopurinol as Monotherapy for Colombian Cutaneous Leishmaniasis. **Annals of Internal Medicine**, [S.l.], v.126, n.6, p.232-236, Feb. 1997.

VERGEL, C. *et al.* Evidence for *leishmania (Viannia)* Parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. **The Journal of Infectious Diseases** [S.l.], v.194, p.503-511, Aug 2006.

VIANNA, G. Tratamento da Leishmaniose Tegumentar por Injeções Intravenosas de Tártaro Emético. IN: 7º CONGRESSO BRASILEIRO DE MEDICINA E CIRURGIA, 4., 1912, [S.l.], **Anais do 7o Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia** [S.l.], p.426-428, 1912.

WYLLIE, S.; CUNNINGHAM, M.L.; FAIRLAMB, A.H. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. **Journal of Biological Chemistry**, [S.l.], v.279, n.38, p.39925-39932, sep 2004.



## **APÊNDICES E ANEXO**

## APÊNDICE A

*FICHA DE TRIAGEM-AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DO ANTIMONIATO  
PENTAVALENTE NO TRATAMENTO DA LTA- Jan 1995 – Dez 2005*

1.0	Número de ordem	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.2	Data do Preenchimento do formulário	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.3	Número do prontuário	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.4	Data da primeira consulta no HEM – relacionada à HMA	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.5	Data de nascimento	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.6	Idade completa da primeira consulta em anos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.7	Sexo: 1.Feminino 2. Masculino 9. SI	<input type="checkbox"/>
1.8	Data do início dos primeiros sintomas de LTA (HMA) 99999999. SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.0	CrITÉrios de Inclusão	
2.1	Diagnóstico de LTA confirmado 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>
2.1.1	Reação de Montenegro positiva 1. Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.1.2	Pesquisa direta de <i>Leishmania</i> positiva: 1. Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.1.3	Sorologia positiva para <i>Leishmania</i> 1. Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.1.4	BiÓpsia compatível 1.Sim 2.Não 7.NR 8. NA 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.1.5	PCR positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.1.6	Cultura positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>

2.1.7	Inoculação em cobaia positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
2.2	Uso de pelo menos uma dose de antimônio (penta) 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>
2.2.1	Motivo da não prescrição de antimônio: 1.Doença associada 2.História de efeito indesejável prévio Especificar _____ 3. Paracoccidioidomicose confirmada ou suspeita 4.Outra _____ 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/> 1 _____ 2 _____ 4 _____
2.3	Maior de 12 anos 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>
2.4	Assistido na enfermaria e/ou ambulatório e/ou H. Dia do HEM entre jan 1995 a dez 2005 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.0	O paciente é elegível para completar o presente estudo?(respondeu SIM nos itens 2.1 a 2.4) 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>

## APÊNDICE B

### MANUAL PARA PREENCHIMENTO DA FICHA DE TRIAGEM

#### AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA N-METILGLUCAMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMANTAR AMERICANA – DE JANEIRO DE 1995 A DEZEMBRO DE 2005

*Todo paciente com suspeita de LTA tratado no HEM entre janeiro de 1995 e dezembro de 2005 terá a ficha de triagem preenchida. Será feita análise do(s) motivo(s) de exclusão daqueles que não forem eleitos para o presente estudo.*

1.1 Cada paciente receberá um único número de ordem, independentemente do número de internações. Um mesmo paciente não poderá ter mais de um número de ordem.

1.2 Vide ficha de triagem

1.3 Vide ficha de triagem

1.4 Vide ficha de triagem

1.5 Vide ficha de triagem

1.6 Vide ficha de triagem

1.7 Vide ficha de triagem

1.8 Vide ficha de triagem

2.0 Serão elegíveis para o estudo os pacientes com resposta 1 (SIM) para os itens 2.1; 2.2; 2.3; 2.4 e 3.0; ou seja, os que apresentam diagnóstico confirmado de LTA (pelo menos um dos itens: 2.1.1 a 2.1.7), que usaram pelo menos uma dose de N-metilglucamina, que são maiores de 12 anos, que foram assistidos no Hospital Eduardo de Menezes.

No item 2.2.1 relata-se o motivo da não prescrição de antimônio. Serão excluídos do estudo aqueles que não tiverem recebido pelo menos uma dose do antimônio. Abaixo encontram-se discriminadas as orientações para o preenchimento do item 2.2.1.

1. Especificar a doença ou a condição (como idade avançada) que levou o médico a contra-indicar o antimônio
2. Verificar o que foi anotado pelo médico no prontuário
3. Vide formulário
4. Vide formulário

## APÊNDICE C

### FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

#### *AValiação DA TOXICIDADE DA N-METILGLUCAMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA*

Pós-graduação em Medicina Tropical- Universidade Federal de Minas Gerais

Coleta de Dados: H. Eduardo de Menezes- FHEMIG

Pesquisador(a): Sílvia Hees de Carvalho

Orientador: Prof. Dr Manoel Otávio da Costa Rocha

<b>1.0</b>	<b>Dados de identificação</b>	
1.1	Número de Ordem _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.2	Data de Preenchimento ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.3	Número do Prontuário _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.4	Droga usada: 1. N-metilglucamina      2. Estibogluconato de sódio 3. Ambos                      8. NA                      9. SI	<input type="checkbox"/>
1.5	Data da 1ª Consulta no HEM ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.6	Acompanhamento: 1. Ambulatório 2. Enfermaria 3. H.Dia 8. NA 9. SI	<input type="checkbox"/>
1.7	Data da 1ª Dose de antimônio ___/___/___ 99999999. SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.8	Data da última dose de antimônio ___/___/___ 99999999. SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.9	Retratamento? 1. Sim 2. Não 8. NA 9. SI	<input type="checkbox"/>
<b>2.0</b>	<b>Dados sociodemográficos</b>	
2.1	Sexo : 1-Masculino 2-Feminino 9. SI	<input type="checkbox"/>

2.2	Data de Nascimento : ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.3	Cor da pele 1. Branca 2. Não branca 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>
2.4	Residência no início do tratamento 1. Município _____ 9.SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.5	Escolaridade Formal 1.Nenhuma 2. 1º Grau 3. 2º Grau 4. Superior 9. SI	<input type="checkbox"/>
<b>3.0</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	
3.1	Recebeu pelo menos uma dose de antimônio? 1.Sim 2.Não 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2	<b>Diagnóstico de leishmaniose confirmado?</b> (clínica mais um ou mais dos seguintes) 1.Sim 2.Não 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.1	Reação de Montenegro positiva 1.Sim 2.Não 7. NR 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.2	Pesquisa direta de <i>Leishmania</i> positiva 1.Sim 2.Não 7. NR 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.3	Sorologia positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7. NR 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.4	Biópsia compatível 1.Sim 2.Não 7. NR 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.5	PCR positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7. NR 9.SI	<input type="checkbox"/>
3.2.6	Cultura positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
3.2.7	Inoculação em cobaia positiva para <i>Leishmania</i> 1.Sim 2.Não 7.NR 9. SI	<input type="checkbox"/>
<b>4.0</b>	<b>Dados relativos ao tratamento com antimônio</b>	
4.1	O tratamento foi intermitente? 1.Sim 2.Não 9.SI	<input type="checkbox"/>
4.2	Peso do paciente _____, _____ 999. SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>
4.3	Dose diária recebida de antimônio (mg) por Kg _____ 9999. SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

4.4	Dose total/Kg(mg) recebida de antimônio no tratamento atual _____ <b>888888. NA 999999 SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.5	Dose total/Kg de antimônio recebido no tratamento atual, quando foi constatado o 1º efeito indesejável grave ou óbito atribuído à droga? _____ <b>888888. NA 999999 SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.6	O tratamento atual com antimônio foi concluído? <b>1.Sim 2.Não 8. NA 9.SI</b> Se não, especificar a causa _____	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>
4.7	Houve óbito na HMA? <b>1.Sim 2.Não 8. NA 9.SI</b> Se sim, especificar a causa _____	_____ <input type="checkbox"/>
<b>5.0</b>	<b>Apresentação da LTA no tratamento atual</b>	
5.1	Forma <b>1.Cutânea 2.Mucosa 3.Cutânea difusa 4. Disseminada</b> <b>8. NA 9.SI</b>	<input type="checkbox"/>
5.2	Número de lesões _____ <b>77. Incontáveis 99. SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.3	Localização das lesões <b>01. Cabeça 02. Tronco 04. MMSS</b> <b>08. MMII 88. NA 99.SI 32.Outra.</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.4	Presença de infecção bacteriana secundária na(s) lesão(ões) <b>1. Sim 2.Não 8.NA 9. SI</b>	<input type="checkbox"/>
<b>6.0</b>	<b>Presença de doença associada</b> <b>0001Pancreatite 0002.HAS 0004.Cardiopatia</b> <b>0008.Etilismo 0016HIV 0032.Diabetes 0064.DPOC</b> <b>0128Desnutrição 0256.Hipotireoidismo</b> <b>8888.NA 9999 SI 7777 Ausência de doença associada</b> <b>0512 Outra: _____</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/>
<b>7.0</b>	<b>Exames realizados <u>antes</u> do tratamento com o antimônio pentavalente</b>	

7.1	<b>Eletrocardiograma</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.1.1	<b>01. Normal 02. ARV 04.ES 08. Bloqueio</b> <b>24. Outra</b> _____ <b>77 NR 88. NA 99. SI</b> Data ___/___/___	_____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.1.2	<b>QTc</b> _____ <b>01.Normal 02.Aumentado</b> <b>77 NR 88. NA 99. SI</b>	_____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.2	<b>AST</b> _____ <b>7777.NR 8888.NA 9999.SI</b> Data ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.2.1	<b>01. Normal 02 Aumentado 77. NR 88.NA 99.SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.3	<b>ALT</b> _____ <b>7777.NR 8888.NA 9999.SI</b> Data ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.3.1	<b>01. Normal 02 Aumentado 77. NR 88.NA 99.SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.4	<b>Amilase</b> _____ <b>7777.NR 8888.NA 9999.SI</b> Data ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.4.1	<b>01. Normal 02 Aumentado 77. NR 88.NA 99.SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.5	<b>Lipase</b> _____ <b>7777.Não Realizado 8888.NA 9999.SI</b> Data ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.5.1	<b>01. Normal 02 Aumentado 77. NR 88.NA 99.SI</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.6	<b>Creatinina</b> _____ <b>1.Menor que 1,5 2.Maior ou Igual a 1,5</b> <b>7.Não Realizado 8.NA 9.SI</b> Data ___/___/___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.7	<b>Hb</b> _____, _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>



	77.Não Realizado 88.NA 99.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.7.1	01. Normal 02. Diminuído 77. NR 88.NA 99.SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.8	<b>Leucometria</b> _____ 77777. Não realizado 88888.NA 99999.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.8.1	01. Normal 02. Diminuido 77. NR 88.NA 99.SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.9	<b>Úrèia</b> _____ 777. Não realizado 888.NA 999.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.9.1	01. Normal 02 Aumentado 77. NR 88.NA 99.SI	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>8.0</b>	<b>Exames e/ou alterações observadas <u>durante</u> o tratamento com o antimônio pentavalente</b>	
8.1	<b>Surgimento de obstrução de vias aéreas superiores</b> levando à insuficiência respiratória 1. Sim 2.Não 8.NA 9. SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.2	<b>Surgimento de dor abdominal</b> 1. Não 2.Leve 3. Moderada/intensa 8.NA 9. SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.3	<b>Surgimento de ortopnéia e/ou dispnéia paroxística e/ou taquipnéia</b> 1.Sim 2. Não 8.NA 9. SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.4	<b>Surgimento de palpitação</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.5	<b>Surgimento de hipotensão postural e/ou queda de PA (sistólica) ≥ 20 mmHg</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI	<input type="checkbox"/>

	Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.6	<b>Surgimento de exantema</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.7	<b>Surgimento de síndrome de Stevens-Johnson e/ou Lyell</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.8	<b>Surgimento de artralgia e/ou artrite</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.9	<b>Surgimento de petéquias e/ou púrpuras</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.10	<b>Surgimento de mialgia</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.11	<b>Surgimento de astenia</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.12	<b>Surgimento de náuseas e/ou vômitos</b> 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.13	<b>Surgimento de diarréia</b> (2 ou mais evacuações líquidas por 2 dias ou mais) 1.Sim 2.Não 8.NA 9.SI Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.14 8.14.1	<b>Eletrocardiograma</b> 01. Normal 02. ARV 04.ES 08. Bloqueio 24. Outra 77 NR 88. NA 99. SI Outra: _____ Data ___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>





## APÊNDICE D

### MANUAL DE PREENCHIMENTO DO FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

#### AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA N- METIL GLUCAMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

##### **1.0 Dados de identificação**

- 1.1 Cada paciente receberá um único número de ordem, independentemente do número de vezes que tenha sido atendido no HEM. Caso o paciente procure o HEM para novo tratamento, será feita nova coleta de dados com o mesmo número de ordem. Se o tratamento tiver sido intermitente, levando a mais de uma internação, poderá ser preenchida a mesma ficha (desde que as internações façam parte da continuidade de um mesmo tratamento).
- 1.2 Vide formulário.
- 1.3 Vide formulário.
- 1.4 Vide formulário.
- 1.5 A data da primeira consulta ou internação (o que vier primeiro) aqui referida é relacionada à história da moléstia atual (HMA). Caso haja mais de uma internação com LTA, anotar a data referente à HMA atual. Vide item 1.1.
- 1.6 Vide formulário. Caso o paciente tenha passado por mais de um setor no hospital, anotar em qual se deu a maior parte do tratamento.
- 1.7 Refere-se à primeira dose de N-metilglucamina recebida na história da moléstia atual. Serão registradas as doses administradas em outras instituições, caso isso seja relatado no prontuário. Se isso não for possível, será considerado, para fins de cálculo da dose, o que estiver anotado no prontuário.
- 1.8 Também se refere a N-metilglucamina.
- 1.9 Vide formulário.

##### **2.0 Dados sociodemográficos**

- 2.1 a 2.5 Vide formulário. As informações serão obtidas de acordo com dados do prontuário.

### 3.0 Critérios de Inclusão

3.1 Vide formulário.

3.2 A confirmação do diagnóstico compreende um ou mais dos itens 3.2.1 a 3.2.7

Biópsia: a “biópsia compatível” não define, por si, o diagnóstico da LTA, devendo-se considerar o contexto clínico-epidemiológico.

O achado de *Leishmania* em exame de anatomia patológica (mesmo com relato de “estruturas sugestivas de *Leishmania*”), raspado ou “imprint”, deve ser considerado como “pesquisa direta de *Leishmania* positiva” (item 3.2.2). A biópsia incompatível não exclui o diagnóstico, caso outro(s) critério(s) esteja(m) presente(s).

### 4.0 Dados relativos ao tratamento com antimônio pentavalente

4.1 Será considerado intermitente o tratamento realizado por dez dias com intervalo de dez dias sem a medicação (como era preconizado no passado). Caso o tratamento tenha sido interrompido, por opção do médico, por ocorrência de efeito adverso, ou por iniciativa do próprio paciente, anotar no campo “OBSERVAÇÕES” a razão da interrupção da medicação. Caso o tratamento tenha sido intermitente, justificar o motivo. Detalhar o tratamento: doses recebidas por quilo de peso, intervalo entre as doses e período de interrupção.

4.2 O peso a ser anotado é o mais próximo possível da data do início do tratamento.

4.3 Vide formulário.

4.4 Se houver variação da dose diária, poderá ser anotada a dose média diária usada ao longo do tratamento atual. Deverão ser incluídas as doses recebidas em outra instituição, desde que se refiram ao tratamento atual.

4.5 Serão considerados efeitos colaterais graves aqueles que indicam risco de morte iminente: surgimento de obstrução de vias aéreas superiores levando à insuficiência respiratória (item 8.1), surgimento de insuficiência respiratória por outras causas ou por causa indeterminada, surgimento de hipotensão postural e/ou queda de PA sistólica maior ou igual a 20mmHg (item 8.5), surgimento de síndrome de Stevens-Johnson ou síndrome de Lyell (item 8.7).

4.6 Considera-se concluído o tratamento quando o paciente recebeu pelo menos 15mg de antimônio/ Kg por dia, durante 20 dias para formas cutâneas e 30 dias para forma mucosa, e evoluiu com melhora. Considera-se também concluído o tratamento dos casos que eventualmente se tenham curado com doses de antimônio inferiores ao que se preconiza. As situações de exceção, como tratamentos alternativos associados ao antimônio, deverão ser detalhadamente descritas no item “OBSERVAÇÕES”.

4.7 Detalhar o máximo possível as informações referentes aos pacientes que tenham desenvolvido efeitos colaterais graves (conforme descrito no item 4.5) ou óbito no item

“OBSERVAÇÕES”. Deixar claro se o óbito foi associado ou não ao uso do antimônio, ou se houve alguma dúvida nesse sentido.

### **5.0 Apresentação da LTA no tratamento atual**

5.1 Vide formulário.

5.2 Anotar o número absoluto das lesões encontradas. Se houver descrição de “inúmeras lesões”- considerar o item 77 (“Incontáveis”).

5.3 Realizar a soma aritmética dos itens de acordo com os locais onde estejam descritas as lesões. Caso haja necessidade de detalhamento, anotar no item “OBSERVAÇÕES”.

5.4 Vide o formulário.

### **6.0 Presença de doença associada**

Realizar a soma aritmética das possíveis comorbidades existentes. O hábito de fumar sem outras alterações clínicas e/ou laboratoriais a ele associadas não será considerado entidade mórbida no presente estudo. O paciente será considerado etilista desde que o médico que o assistiu assim determine, independentemente da quantificação da ingestão diária de bebida alcoólica ou de outros pormenores relacionados ao referido vício.

### **7.0 Exames realizados antes do tratamento com antimônio pentavalente**

Caso o paciente não apresente os testes de laboratório e ECG que antecedem o uso do antimônio, poderão ser anotados os primeiros resultados disponíveis, desde que estejam dentro dos limites de normalidade. Caso o paciente não disponha de exames prévios ao tratamento, e os primeiros testes estejam alterados, deve ser reforçado que não se pode atribuir à medicação as referidas alterações. As situações que se constituírem em exceção, como a alteração progressiva com o uso da droga, deverão ser detalhadamente discriminadas no item “OBSERVAÇÕES”, não se podendo, mesmo assim, atribuir a causa ao antimônio.

Caso o paciente disponha de mais de um exame de um mesmo tipo, por exemplo, dois ECG, um normal e outro alterado, será levado em consideração o exame prévio ao tratamento que estiver ALTERADO.

7.1 Caso haja mais de uma alteração ao ECG, deverá ser feita a soma aritmética dos itens correspondentes. Para os itens 7.2 a 7.9.1 deverá ser anotado o exame prévio ao tratamento, se possível. Caso sejam normais, podem ser anotados os exames do início do tratamento (vide orientações anteriores).

Observação: verificar manual de alterações eletrocardiográficas usado na presente pesquisa.

### **8.0 Exames e/ou alterações observadas durante o tratamento com antimônio pentavalente**

8.1 Considerar apenas os casos em que a obstrução for confirmada, levando à necessidade de intervenção. Os casos duvidosos ou que apresentaram melhora espontânea deverão ser descritos no item “OBSERVAÇÕES”.

8.2 A classificação baseia-se no relato do prontuário, de acordo com a informação do paciente.

8.3 e 8.4 Observar relato do médico da queixa do paciente .

8.5 Responder SIM apenas quando o paciente apresentar um ou mais dos seguintes sintomas: tontura, visão turva, síncope ou astenia. A hipotensão em pacientes assintomáticos não será considerada.

8.6 a 8.11 Observar relato do médico.

8.12 e 8.13 Observar relato médico ou da enfermagem.

8.14 Pacientes com mais de um tipo de alteração realizar a soma aritmética dos itens correspondentes às manifestações encontradas. Situações de exceção devem ser descritas detalhadamente no item “OBSERVAÇÕES”. Colocar o maior valor do QTc.

Observação: verificar manual de alterações eletrocardiográficas usado na presente pesquisa.

8.15 a 8.20 Anotar o maior valor encontrado.

8.21 e 8.22 Anotar o menor valor encontrado.

A seguir os valores de referência usados no presente estudo.

8.14.2 QTc: será considerado normal até 460 (vide manual de alterações eletrocardiográficas).

8.15 Amilase: considerar normal até o valor de 115 U/L

8.16 Lipase: considerar normal até o valor de 286 U/L

8.17 AST: considerar normal até o valor de 37 U/L

8.18 ALT: considerar normal até o valor de 65 U/L

8.19 Creatinina: considerar normal até o valor de 1,5mg/dl

8.20 Uréia: considerar normal até o valor de 39 mg/dl

8.21 Hemoglobina (será avaliada presença de anemia): considerar normal valor igual ou maior que 12g/dl para mulheres e valor igual ou maior que 13g/dl para homens (LIMA *et al.*, 2001).



8.22 Leucometria (será avaliada presença da leucopenia): considerar normal valor igual ou maior que 3500 /mm<sup>3</sup>.

Com relação aos valores de amilase e lipase serão considerados para a presente pesquisa apenas os valores anotados a partir de 15-05-03, pois não há padronização dos valores desses exames antes dessa data.

#### ORIENTAÇÕES QUANTO AOS PACIENTES QUE SE REINTERNARAM NO HEM DURANTE O PERÍODO DA PESQUISA

Se o paciente que se reinternou apresentar alteração mais de uma vez, anotar uma única vez. A alteração laboratorial também deverá ser anotada uma única vez. Se há anotação dos exames de antes e depois de todas as internações, registrar a que mostrou maior alteração – desde que o exame inicial esteja normal.

#### OBSERVAÇÕES

- 1- Serão registradas do item 8.0 a 8.13 as alterações clínicas apresentadas até três dias da última dose do antimônio prescrita. As alterações eletrocardiográficas e de exames laboratoriais, (item 8.14 a 8.22) serão consideradas como relacionadas ao uso da medicação até dez dias da última dose da N-metilglucamina.
- 2- Com relação aos pacientes que se reinternaram, será registrada uma única vez cada alteração apresentada. Se em duas internações ocorrer, por exemplo, obstrução de vias aéreas superiores, será registrado o sintoma apenas uma vez. Quanto às alterações de exames, também será feito o registro uma única vez, anotando-se o surgimento de efeitos diferentes em cada internação. Deverá ser registrada a pior alteração apresentada pelo paciente, comparando-se as diferentes internações. Por exemplo, se em uma internação a amilase aumentou duas vezes o limite superior da normalidade, e, na segunda internação, o aumento foi de quatro vezes, deverá ser feito o registro da alteração de aumento de quatro vezes o limite superior da normalidade. Se em uma internação a dor abdominal foi leve, e, na segunda internação, moderada /grave, deverá ser anotada dor abdominal moderada /grave. Deverá também ser priorizado o registro de exames disponíveis antes e durante o tratamento com antimonial, quando forem comparadas as internações, já que não há em todas as internações o registro, no prontuário, dos exames nos dois momentos.

## APÊNDICE E

### MANUAL DE REFERÊNCIA DAS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES AO ECG USADO PARA A PESQUISA: “AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DA N- METILGLUCAMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA”

As alterações eletrocardiográficas estão de acordo com Ramires *et al.* (2001).

- a) Alteração da repolarização ventricular (ARV):  
ondas T negativas em V5, V6, D1 e aVL e ondas T positivas em V1, V2 e aVR .
- b) Extra-sístolia e outras possíveis alterações do ritmo cardíaco (ver referência bibliográfica).
- c) Inatividade elétrica: onda Q profunda e/ou duração aumentada, seguida de onda R; onda R de menor voltagem que a anteriormente registrada (necrose sem onda Q); deflexões QS (necrose com onda Q). No infarto da região inferior nota-se onda Q profunda em D2, D3 e aVF. Na região septal observam-se ondas R decapitadas em V1, V2, V3, sendo os complexos ventriculares do tipo QS ou Qr em vez de rS. No infarto de parede livre do ventrículo esquerdo notam-se ondas Q profundas em D1, V5 e V6. Quando a necrose se dá na porção dorsal do ventrículo esquerdo, ocorre o surgimento de onda R aumentada em V1 e V2, como imagem em espelho, e ondas Q profundas em V7 e V8. No infarto subendocárdico observa-se: depressão primária do segmento ST em algumas derivações e elevação do segmento ST em outras derivações, com exceção das derivações que exploram a cavidade ventricular como a aVR; ondas T invertidas profundas e com tendência à simetria, sem nenhuma alteração do QRS.
- d) Sobrecargas atriais e ventriculares.
  - o Sobrecarga atrial direita: onda P pontiaguda e com aumento de amplitude, acima de 2,5 mm, em D2, D3 e aVF; aumento da amplitude da deflexão inicial

da onda P em V1, V2 e V4R acima de 1,5 mm; desvio do eixo elétrico onda P para direita no plano frontal (maior ou igual a  $80^{\circ}$ ); alterações do complexo QRS que sugere sobrecarga atrial direita.

- Sobrecarga atrial esquerda: aumento da duração da onda P em D2 maior ou igual a 110ms; onda P entalhada e bífida em D2, com intervalo entre os ápices maior que 40ms; componente final negativo da onda P em V1 com duração maior que 40ms e amplitude negativa na mesma derivação maior ou igual a 1mm; desvio do eixo elétrico da onda P para esquerda.
- Sobrecarga ventricular esquerda: ondas R amplas em V5 e V6, alcançando valores entre 40 e 50mm; ondas T relativamente amplas em derivações precordiais esquerdas (V5 e V6).
- Sobrecarga ventricular direita: desvio do eixo elétrico do QRS para direita maior que  $90^{\circ}$ ; rotação do eixo elétrico no sentido horário; em V1: onda R ampla (qR, rR e rsR'), complexos RS (Rs ou Rsr'), complexo rS (sR ou rsr'); aumento da voltagem: onda R maior ou igual a 0,7mV em V1, onda S em V1 menor que 0,2mV; onda rsR' em V1 maior que 1mV; onda R em V1 e onda S em V5 ou V6 maior que 1,05mV; onda R em aVR maior que 0,5mV; onda R em V5 e V6 menor que 0,5mV; complexo RS ou rS em derivações precordiais esquerdas.

#### e) Bloqueios

- Bloqueio atrioventricular (AV) de 1º grau: definido como intervalo PR maior que 0,20 segundo em indivíduos adultos com frequência cardíaca normal.
- Bloqueio AV de 2º grau: uma ou mais ondas P bloqueadas (não seguidas de complexo QRS). Podendo ser tipo: Mobitz tipo I caracterizado por aumento progressivo de intervalo PR (batimento a batimento), até que uma onda P não seja seguida por QRS; Mobitz tipo II caracterizado por onda P que não é seguida por QRS; ao contrário do anterior, os intervalos PR são idênticos antes e após o batimento atrial bloqueado; bloqueio AV de 2º grau 2:1: os ciclos de batimento apresentarem uma onda P seguida de QRS e uma onda P bloqueada e assim sucessivamente; bloqueio Av de alto grau: a relação AV é igual ou superior a 3:1 (num determinado espaço de tempo, mais de 50% das ondas P estão bloqueadas); bloqueio AV completo: a condução atrioventricular nunca

se faz presente. Os estímulos provenientes do átrio estão bloqueados (dissociação atrioventricular).

- o BRD (bloqueio de ramo D) evidenciado por: aumento da duração do QRS igual ou superior a 0,12s, R' alargada em V1, freqüentemente entalhada, geralmente maior que a onda R inicial, denominada onda "M"; QRS bi ou trifásico de pequena magnitude em D2, D3, aVF e V2; onda S larga e espessada em derivações D1, V5 e V6; onda T em direção oposta à deflexão terminal do complexo QRS.
  - o BRE: duração do QRS maior ou igual a 120 ms; ausência de onda Q em D1, V5 e V6; ondas R alargadas e com entalhes e/ou empastamentos em D1, V5 e V6; complexos QRS polifásicos de pequena magnitude em D2, D3 e aVF; aumento do tempo de ativação ventricular com atraso da deflexão intrinsecóide de 0,10 segundos em V5 e V6; deslocamento do segmento ST e onda T na direção oposta à maior deflexão do complexo QRS, ocorrer QS de V1 a V3 maior ou igual a 50ms, onda T assimétrica em relação ao retardo médio-terminal.
- f) Aumento do intervalo QT corrigido (QTC): será considerado normal o intervalo QT entre 460 e 300 ms. O intervalo QT deverá ser corrigido de acordo com a freqüência cardíaca por meio da seguinte fórmula:  $QTC = \frac{QT \text{ encontrado}}{\sqrt{R-R}}$

$$\sqrt{R-R}$$

O QTC maior que 460 ms será considerado aumentado.

#### Observações

- A freqüência cardíaca menor que 60btm será considerada bradicardia e acima de 100btm será considerada taquicardia.
- Qualquer alteração detectada à ecocardiografia deverá ser registrada.

**ANEXO**

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)