



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Dissertação de Mestrado

Fernanda Ventin de Oliveira Prates

Salvador (Bahia), 2016.

P912	Prates, Fernanda Ventin de Oliveira
	Ensaio clínico randomizado e controlado do uso de Fluconazol no tratamento da Leishmaniose Cutânea causada por <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> . / Fernanda Ventin de Oliveira Prates. – Salvador, 2016
	74f.
	Orientador: Paulo Roberto Lima Machado
	Dissertação (Pós-Graduação) - Universidade Federal da Bahia. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, 2016.
	1. Leishmaniose Cutânea 2. Fluconazol 3. Antimonial pentavalente. I. Machado, Paulo Roberto Lima. II. Universidade Federal da Bahia. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos. III. Título.
	CDU:616.928.5



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ensaio clínico randomizado e controlado do uso de Fluconazol no tratamento da Leishmaniose Cutânea causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

Fernanda Ventin de Oliveira Prates

Professor-orientador: Paulo Roberto Lima Machado

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, da área de concentração em Medicina.

Salvador (Bahia), 2016.

COMISSÃO EXAMINADORA

1- Heitor de Sá Gonçalves - Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (2010), Médico Dermatologista do Centro de Dermatologia Dona Libânia, Fortaleza, Ceará.

2- Luiz Henrique Guimarães – Médico Clínico, Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia (2014), Professor Adjunto da Universidade Federal do Sul da Bahia.

3- Régis de Albuquerque Campos- Professor Associado I da Faculdade de Medicina da UFBA, Especialista em Alergia e Imunologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Pos-doctoral research fellowship no Serviço de Alergia da Yale University School of Medicine, EUA, Doutor em Ciências pela USP.

4- Paulo Roberto Lima Machado (Professor orientador) - Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (2003), Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Coordenador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia.

DEDICATÓRIA

À minha tão amada família, em especial à minha mãe, Esther, minha inspiração na medicina e na educação.

EQUIPE

1- Edgar Carvalho – Doutor e Livre Docente-Pesquisador e Professor Titular em Medicina da FAMED-UFBA

2- Mayra Elizabeth F. Dourado – Enfermeira, Pesquisadora do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

3- Paulo Roberto Lima Machado - Médico Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, Coordenador do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

4- Maria das Graças Brito, Médica Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Doutoranda em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia.

5- Sérgio Marcos Arruda – Doutor em Patologia Humana e Pesquisador da Fundação Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

1- Universidade Federal da Bahia – Complexo Hospitalar Universitário

Professor Edgard Santos (COM-HUPES)

- Serviço de Imunologia (SIM)

2- Centro de Referência de Leishmaniose Tegumentar Dr. Jackson Maurício

Lopes Costa, Corte de Pedra, Presidente Tancredo Neves, Bahia.

FONTES FINANCIADORAS

1- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Chamada MCTI/CNPq/MS-SCTIE-Decit Nº 40/2012 – Pesquisa em Doenças Negligenciadas através do Processo Nº.404129/2012-9.

2- Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESB).

AGRADECIMENTOS

1. Paulo Roberto Lima Machado, pela oportunidade da sua orientação e por todos os ensinamentos.
2. Mayra Dourado, pela ajuda sempre tão bem-vinda.
3. Sérgio Arruda, pela realização das histopatologias.
4. Paulo Novis Rocha, pela ajuda na bioestatística.
5. Toda equipe do SIM e Posto de Saúde de Corte Pedra, pelo trabalho em equipe.

ÍNDICE

Índice de Figuras, Gráficos e Tabela	10
Índice de Abreviaturas	12
I Resumo	13
II- Objetivos	14
III- Introdução	15
IV- Revisão da Literatura	16
V- Casuística, Material e Métodos	26
VI- Resultados	31
VII- Discussão	41
VIII- Perspectivas de Estudo	44
IX- Conclusões	45
X- Summary	46
XI- Referências Bibliográficas	47
XII- Anexos	52

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

FIGURAS

- Figura 1 - Status endêmico da Leishmaniose Cutânea no mundo em 2013. 17
- Figura 2 - Densidade de casos de LTA por município, Brasil – 2003 e 2004. 18
- Figura 3 - Casos notificados de LTA no Brasil – 1980 a 2005. 19
- Figura 4 - Desenho do estudo. 28
- Figura 5 – Fluxograma. 31
- Figura 6 - Lesões ulceradas de dois pacientes com LC no dia da inclusão no estudo (pré-tratamento). 32
- Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo de cura nos dois grupos de tratamento 37
- Figura 8 - Evolução clínica de um paciente considerado como Falha Terapêutica após tratamento com Glucantime®. 38
- Figura 9 - Evolução clínica de um paciente considerado como Falha Terapêutica após tratamento com Fluconazol, que foi curado após o tratamento de resgate com Glucantime®. 38
- Figura 10 - Evolução clínica de um paciente considerado como Cura Parcial no D60 após tratamento com Fluconazol, que foi curado após o tratamento de resgate com Glucantime®. 39
- Figura 11 - Evolução clínica de um paciente considerado como Cura Total no D60 após tratamento com Glucantime® e não apresentou recidivas até o D180 após o tratamento. 40

TABELAS

Tabela 1 – Perfil da LTA no Brasil: Principais espécies de <i>Leishmania</i> com respectivos vetores, reservatórios e regiões geográficas.	20
Tabela 2 - Aspectos demográficos e clínicos de pacientes com LC tratados com Glucantime® ou Fluconazol.	34
Tabela 3 - Sistema de graduação de eventos adversos e definições gerais.	34
Tabela 4 - Efeitos adversos: frequência e graduação CTCEA por grupo de tratamento.	35
Tabela 5 - Desfechos terapêuticos de pacientes com LC tratados com Glucantime® ou Fluconazol.	36

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IDRM: Intradermorreação de Montenegro

LC: Leishmaniose Cutânea

LTA: Leishmaniose Tegumentar Americana

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase

Sb^v: Antimonial Pentavalente

I. RESUMO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E CONTROLADO DO USO DE FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*.

Objetivo: Avaliar a resposta terapêutica e a segurança do Fluconazol no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea (LC) causada por *L. braziliensis* em Corte de Pedra-BA.

Métodos: Ensaio clínico randomizado de fase III, comparando Fluconazol com Glucantime® no tratamento da LC.

Resultados: Da amostra calculada de 70 pacientes com LC, foram incluídos 53 indivíduos. Destes, 26 foram tratados com Glucantime®, na dose de 20mg/kg/dia por 20 dias, e 27 tratados com Fluconazol, por via oral, por 28 dias, com dose diária de 6,5-8,0mg/Kg. A análise por intenção de tratar, mostrou uma taxa de cura inicial (2 meses após o tratamento) de 22,2% (6/27) no grupo Fluconazol, e de 53,8% (14/26) no grupo Glucantime® (P=0,037). Na avaliação 6 meses após o tratamento, as taxas de cura foram mantidas; 22,2% (6/27) no grupo Fluconazol e 53,8% (14/26) no grupo Glucantime® (P=0,037), o que indicou a interrupção na inclusão de novos pacientes. O tempo médio de cicatrização das lesões ulceradas foi de 157,6 dias no grupo Fluconazol e de 117,2 dias no grupo Glucantime® (P=0,014). A ocorrência de efeitos colaterais no grupo Glucantime® foi de 34,6% (9/26), e os mais comuns foram mialgia (23%) e artralgia (11,5%). No grupo Fluconazol, essa taxa foi de 37,0% (10/27), e os mais comuns foram: tontura (22,2%) e náuseas (11,1%).

Conclusão: Fluconazol utilizado na dose de 6,5- 8mg/kg/dia por 28 dias não pode ser considerado como um tratamento eficaz para LC por *L. braziliensis* em Corte de Pedra-BA.

Palavras-chave: 1. Leishmaniose Cutânea 2. Fluconazol 3. *Leishmania (Viannia) braziliensis* 4. Glucantime .

II. OBJETIVOS

Principal:

Avaliar a resposta terapêutica e a segurança da utilização do Fluconazol no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea (LC) causada por *Leishmania (viannia) braziliensis* em Corte de Pedra- BA.

Específicos:

1. Avaliar desfecho primário do ensaio clínico: Índice de cura final (6 meses)
2. Avaliar desfechos secundários:
 - 2.1 Índice de cura inicial (2 meses)
 - 2.2 Tempo de cicatrização das lesões
 - 2.3 Incidência e gravidade de eventos adversos
 - 2.4 Necessidade de tratamento de resgate

III. INTRODUÇÃO

As leishmanioses compreendem grupo de doenças não contagiosas, ocasionadas por diversas espécies de parasitas pertencentes ao reino Protozoa, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*. Estão entre as seis doenças infecto-parasitárias mais importantes no mundo e são consideradas negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Podem atingir as vísceras, sendo referida como leishmaniose visceral, e também a pele e/ou mucosas, no caso da leishmaniose tegumentar. A leishmaniose cutânea localizada (LC) é a forma mais comum de apresentação da leishmaniose tegumentar americana (LTA), sendo responsável por mais de 90% dos casos na região endêmica de Corte de Pedra, no sudeste do estado da Bahia (Jirmanus *et al*, 2012).

O tratamento padrão da LC é feito com o antimonial pentavalente (Sb^v) na dose de 15-20mg/Kg por dia durante 20 dias, conforme recomendação do Ministério da Saúde (MS) (SVS/MS, 2010). No entanto, a falha de resposta ao tratamento que tem sido descrita em até 50% dos pacientes (Romero *et al*, 2001; Santos *et al*, 2004) e o longo período de 60 a 90 dias necessário para a cicatrização da lesão ulcerada indicam a necessidade de utilizar drogas alternativas. Atualmente, as alternativas incluem outros medicamentos de uso parenteral como a pentamidina e anfotericina B (Bailey & Lockwood, 2007; Reveiz *et al*, 2013) cujo uso torna-se limitado seja pela toxicidade, seja pelo fato de a via parenteral dificultar a adesão e a regularidade do tratamento na zona rural, o que pode interferir com a resposta terapêutica. Nesse contexto, é necessário o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes, menos tóxicas, e com via de administração por via oral para tratamento da LC, especialmente nessas áreas rurais e remotas como Corte de Pedra-BA.

IV. REVISÃO DE LITERATURA

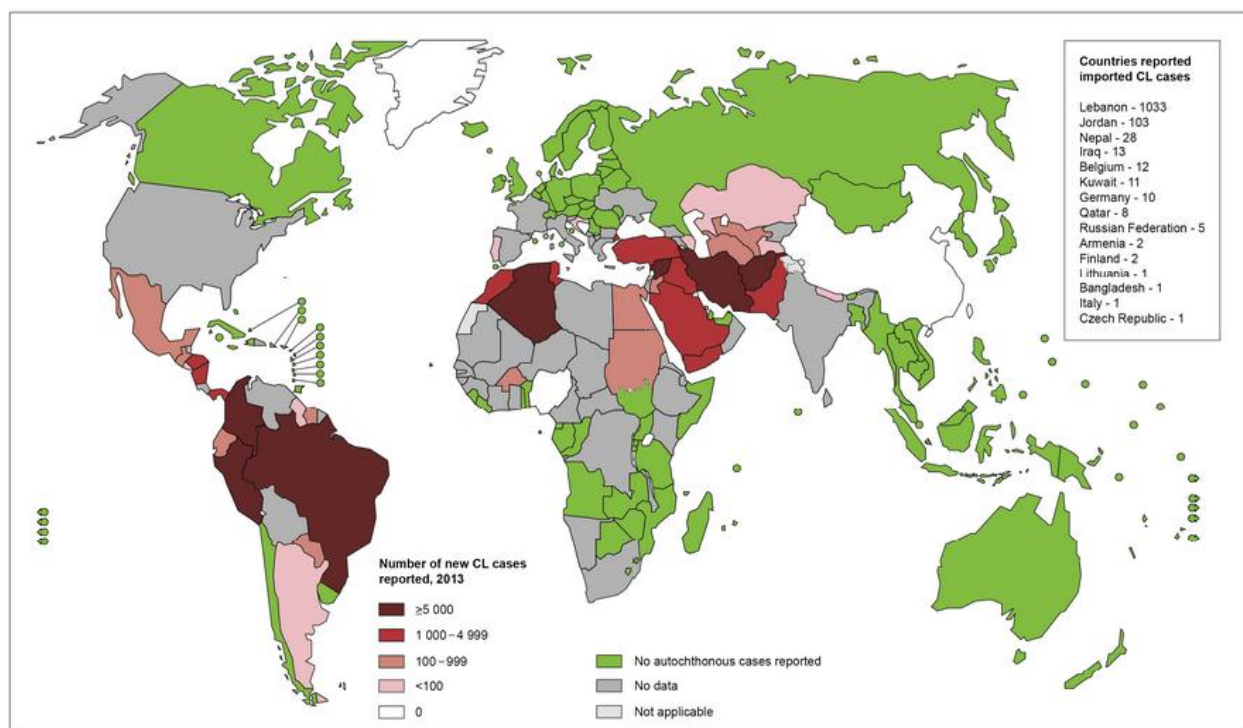
1. Aspectos clínicos e epidemiológicos:

A Leishmaniose, considerada um problema de saúde pública, é uma doença endêmica em 98 países, e mais de 350 milhões de pessoas no mundo estão sob o risco desta patologia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima uma incidência total de 2 milhões de novos casos por ano, divididos em 0,5 milhão de casos de Leishmaniose Visceral e 1,5 milhões de casos da forma tegumentar. A Leishmaniose está entre as seis doenças infecto-parasitárias mais importantes no mundo e é considerada negligenciada pela OMS, pelo seu alto coeficiente de detecção, capacidade de produzir deformidades e também, pela ineficiência das ações de controle desta doença. (WHO: Control of the leishmaniasis, 1990 e 2010; Reveiz *et al*, 2013)

No Dia Mundial da Saúde em Abril de 2014 (World Health Day 2014), a OMS enfatizou a crescente ameaça à saúde pública por parte das doenças transmitidas por vetores com o slogan “Small bite, big threat”. Dentre essas doenças, está a Leishmaniose, classificada como uma doença negligenciada, emergente e não controlada. Assim, faz-se necessário intensificar os programas de pesquisa em Leishmaniose para melhoria das estratégias de controle do vetor, estratégias diagnósticas e terapêuticas para redução da incidência, morbidade e mortalidade desta doença (Savioli & Velayudhan, 2014)

A LC é a forma mais comum de apresentação da Leishmaniose Tegumentar. Mais de 90% dos casos de LC ocorrem no Afeganistão, Argélia, República Islâmica do Irã, Arábia Saudita, Síria, Bolívia, Brasil, Colômbia, Nicarágua e Peru, conforme ilustrado no mapa da OMS com dados de 2013 (Figura 1) ((WHO:Control of the leishmaniasis, 2010).

Figura 1. Status endêmico da Leishmaniose Cutânea no mundo em 2013



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2015. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization

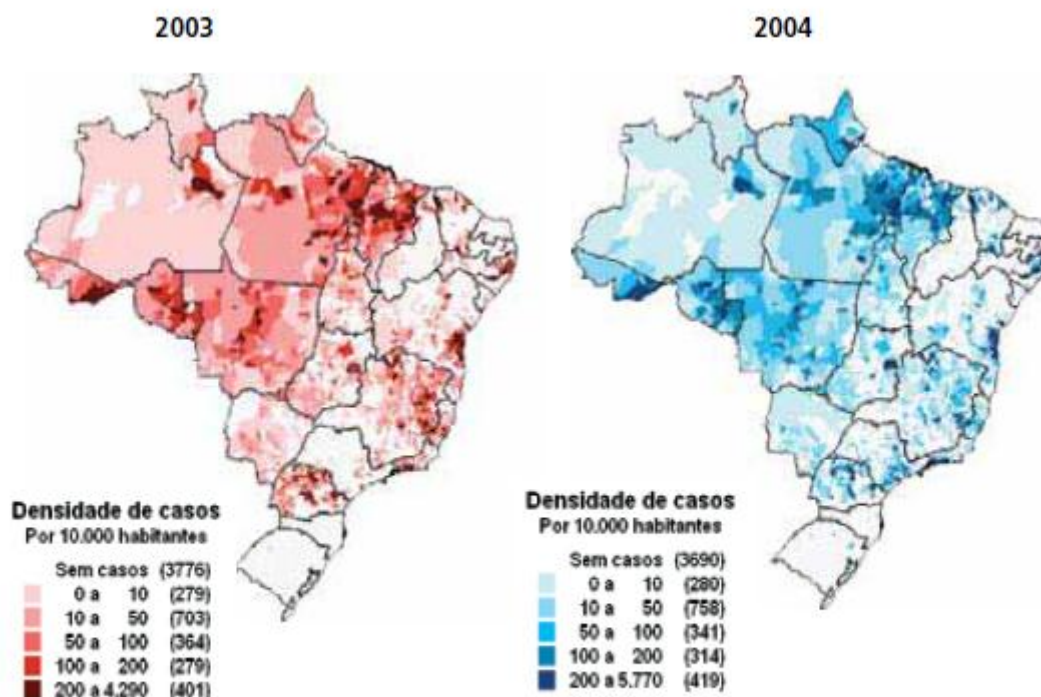


Fonte: OMS/2010

No Brasil, a LTA é considerada como uma doença infecciosa ainda não controlada, e destaca-se pela magnitude da sua morbidade na saúde pública. O impacto negativo na saúde do ser humano é evidenciado pela ocorrência de deformidades físicas e pelo envolvimento psicológico que esta patologia é capaz de produzir. Além disso, na maioria dos casos, a LTA pode ser considerada uma doença ocupacional, com reflexos no campo social e econômico do país (SVS/MS 2010).

A LTA apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras. Na década de 80, era registrada em 19 estados brasileiros e já em 2003, foi confirmada a autoctonia em todos os estados brasileiros, caracterizando sua expansão geográfica no país. A doença é encontrada em algumas áreas com intensa concentração de casos como pode ser evidenciado no mapa com dados do MS (Figura 2) (SVS/MS 2010).

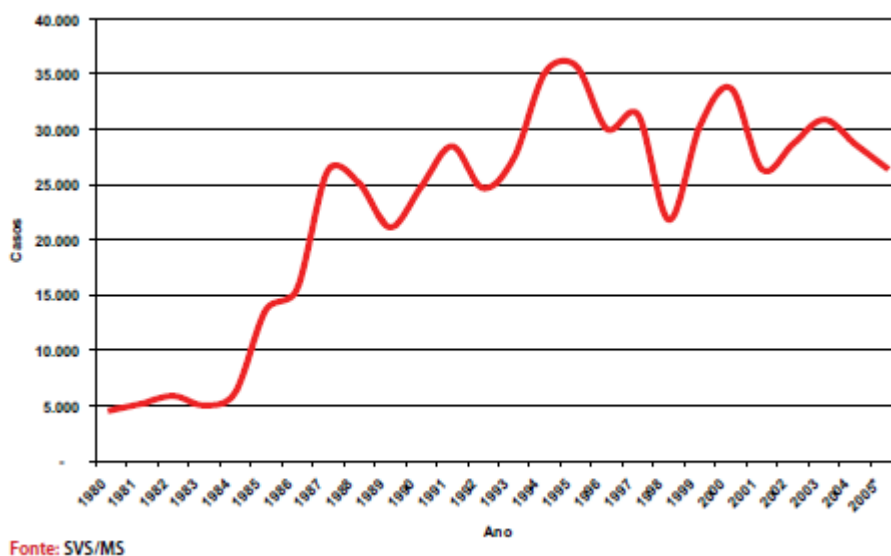
Figura 2. Densidade de casos de LTA por município, Brasil – 2003 e 2004.



Fonte: Sinan - SVS/MS

A partir da década de 80, verificou-se uma tendência de aumento no número de casos de LTA registrados no Brasil, com picos de transmissão a cada cinco anos. (Figura 3). No período de 1985 a 2005, a média anual foi de 28.568 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 18,5 casos/100.000 habitantes (SVS/MS 2010). Dados do MS de 2014, mostram um total 18.226 casos de LTA registrados no Brasil no ano de 2013, destes 5.355 casos na Região Nordeste, sendo 2.717 no estado da Bahia (Ministério da Saúde- Portal da Saúde. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LT-Casos.pdf>>. Acessado em: 03 de Maio de 2015).

Figura 3. Casos notificados de LTA no Brasil – 1980 a 2005.



O termo Leishmaniose refere-se a um grupo complexo de doenças infecciosas não contagiosas causadas por diferentes espécies de protozoário do gênero *Leishmania*. O parasita é transmitido pela picada de mosquitos da família Psychodidae (*Phlebotomus* e *Lutzomyia*) infectados. Os vetores do gênero feminino atuam como verdadeiros carreadores do parasita, transmitindo-o de pessoa a pessoa ou de diversas espécies animais para humanos. (WHO: Control of the leishmaniasis, 1990 e 2010; SVS/MS, 2010). Dezesete espécies de *Leishmania* foram identificadas como patogênicas em humanos (Croft *et al*, 2006).

A LTA é uma doença que acomete várias espécies de animais silvestres, sinantrópicos e domésticos (canídeos, felídeos e eqüídeos), além da espécie humana. São três as principais espécies de *Leishmania* responsáveis pelos casos de LTA no Brasil: *Leishmania (Vianna) braziliensis*, *Leishmania (Vianna) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, transmitidas por mosquitos infectados do gênero *Lutzomyia*. (Tabela 1) (WHO: Control of the leishmaniasis, 1990 e 2010; SVS/MS, 2010).

Atualmente, são descritos três padrões epidemiológicos de transmissão da LTA no Brasil: 1. Silvestre – quando ocorre a transmissão em área de vegetação primária; 2. Ocupacional ou de lazer – quando a transmissão está relacionada à exploração para fins econômicos ou turísticos de maneira desordenada das florestas, com derrubada das matas; 3. Rural ou periurbana - quando a transmissão

ocorre em área de colonização, com ocupação de encostas e aglomerados em centros urbanos associados a matas secundárias ou residuais, onde já houve a adaptação do vetor ao peridomicílio. (SVS/MS, 2010).

Tabela 1. Perfil da LTA no Brasil: Principais espécies de *Leishmania* com respectivos vetores, reservatórios e regiões geográficas.

Espécie de <i>Leishmania</i>	Vetores	Reservatórios	Região Geográfica
<i>Leishmania (V.) braziliensis</i>	<i>Lutzomia complexa</i> , <i>L. wellcomei</i> , <i>L. whitmani</i> , <i>L. migonei</i> , <i>L. neivai</i> , <i>L. intermédia</i>	Roedores silvestres, cães, gatos, cavalos	Todos os estados do Brasil
<i>Leishmania (V.) guyanensis</i>	<i>L. umbratilis</i> , <i>L. anduzei</i>	Preguiça, tamanduá, gambá	Acre, Amapá, Amazonas, Roraima e Pará
<i>Leishmania (L.) amazonensis</i>	<i>L. laviscutellata</i> , <i>L. reducta</i> , <i>L. olmeca nociva</i>	Roedores silvestres	Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins, Maranhão, Bahia, Minas Gerais, São Paulo, Goiás e Paraná

É uma doença caracterizada por grande polimorfismo na sua apresentação clínica. De acordo com a espécie infectante, o status imunológico do hospedeiro, presença ou não de co-infeções, e fatores do meio ambiente, a infecção pela *Leishmania* pode manifestar-se dentro de um amplo espectro clínico e de resposta terapêutica. (Machado et al, 2010; Bailey & Lockwood, 2007). O período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos. (SVS/MS, 2010).

Dentre as formas de LTA, destacam –se cinco tipos clínicos. A forma subclínica ou inaparente é o reconhecimento da infecção sem manifestação de doença, e seu diagnóstico é baseado em resultados positivos de testes sorológicos e IDRM em

indivíduos de áreas de transmissão de LTA, sem histórico de LTA cutânea ou mucosa prévia. Nestes pacientes, não há necessidade de tratamento. A LC é a forma mais comum de apresentação de LTA e caracteriza-se por uma lesão papulosa que evolui com crescimento e ulceração, com a formação de úlcera típica, indolor, de fundo granuloso e bordas em moldura, de localização em superfícies expostas do corpo. Geralmente, acompanhada de linfadenopatia satélite dolorosa. (Bailey & Lockwood, 2007; SVS/MS, 2010). A chamada LC recente é a LC diagnosticada de maneira precoce, com menos de 20 dias do aparecimento da lesão, ainda na sua fase pré- ulcerativa, e caracteriza-se por uma lesão não ulcerada, papulosa com pequena crosta central, associada a linfadenopatia satélite (Machado et al,2002). A Leishmaniose Mucosa (LM) apresenta-se por lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores. A forma clássica de LM é secundária à lesão cutânea. Estima-se que 3 a 5% dos casos de LC desenvolvam lesão mucosa, geralmente anos após a doença cutânea, ou raramente, concomitante ou após algumas semanas da lesão cutânea. É considerada uma forma grave, agressiva e hiperérgica da LTA. De maneira oposta, a Leishmaniose Cutânea Difusa constitui uma forma clínica rara caracterizada por anergia e deficiência específica na resposta imune celular a *Leishmania*; manifesta-se com placas e múltiplas nodulações não ulceradas em todo o tegumento. A resposta à terapêutica é pobre ou ausente e geralmente a IDRML apresenta-se negativa. (SVS/MS, 2010; Machado et al, 2010). Descrita pela primeira vez na Bahia, Brasil, a Leishmaniose Disseminada (LD) é uma forma emergente de LTA, que se caracteriza pelo aparecimento de uma úlcera seguido, poucos dias depois, pelo surgimento múltiplas lesões cutâneas, que podem ser ulceradas, papulares, ou acneiformes, em duas ou mais partes não contíguas do corpo. A disseminação da doença ocorre por provável via hematogênica e o acometimento mucoso é descrito em até 44% dos casos. É considerada uma forma grave e difícil manejo terapêutico (Machado et al, 2015).

O Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos coordena projetos de pesquisa em LTA desde 1984 em Corte de Pedra, uma área endêmica de alta prevalência de LTA, localizada a sudeste do estado da Bahia. (Machado et al, 2010). Este centro de saúde para diagnóstico e tratamento LTA situa-se a 280Km de Salvador, capital do estado da Bahia, e serve como referência para 14 municípios, com um raio de abrangência de 38km e uma população de mais de

240.000 habitantes. É uma região de floresta tropical que sofreu intenso desmatamento para atividades de agricultura, que possui uma taxa anual pluviométrica de 1100 a 2100 mm e a temperatura variando entre 18° e 30°C. Esta é umas das mais importantes áreas de transmissão de *L. braziliensis* no Brasil (Jirmanus et al, 2012). Este lugar possui a maior taxa de incidência de LC do estado da Bahia: 316,3 casos a cada 100.000 habitantes. Nesta região, tem-se a oportunidade de estudo das diferentes formas clínicas da infecção por *L. braziliensis*: cutânea localizada, mucosa e disseminada. A LC é a forma mais comum de apresentação da LTA sendo responsável por mais de 90% dos casos nesta região endêmica de Corte de Pedra. A maioria dos casos ocorre em homens adultos jovens que trabalham com atividades de agricultura. No entanto, nos últimos 20 anos, dados de estudos nesta área mostram alterações demográficas com aumento do número de casos em crianças e mulheres, associado a um padrão de transmissão peridomiciliar da doença. Além disso, verificou-se um aumento na incidência das formas graves da LTA, mucosa e disseminada, e uma queda da resposta terapêutica ao uso do Sb^v (Machado et al, 2010; Jirmanus et al, 2012).

3.Aspectos terapêuticos:

Os antimoniais pentavalentes são as drogas de primeira escolha no tratamento das Leishmanioses; o comercializado e disponível no Brasil é o antimoniato de N-metilglucamina. O tratamento padrão da LC, preconizado pelo MS, é feito com o Sb^v na dose de 15-20mg/Kg por dia durante 20 dias, por via intravenosa ou intramuscular. Caso não ocorra a cicatrização total da lesão em até três meses (12 semanas) após o término do tratamento, a recomendação é que o paciente seja reavaliado e, se houver necessidade, uma nova série de Sb^v deve ser prescrita por 30 dias. Se houver falha terapêutica após este tratamento de resgate, deve-se avaliar uso de uma das drogas de segunda escolha. (SVS/MS,2010).

Embora o Sb^v permaneça como a droga de escolha e a mais utilizada para o tratamento de todas as formas de Leishmaniose há mais de 50 anos, este não pode ser considerado um tratamento satisfatório. Trata-se de uma medicação com elevada toxicidade, de difícil administração parenteral com injeções diárias por 20 a 30 dias, de custo financeiro relativamente alto e que requer longo tempo para cicatrização das feridas, entre 2-3 meses. Dentre os seus efeitos colaterais,

destacam-se a cardiotoxicidade que pode causar até arritmias fatais, o risco de pancreatite e as alterações nas enzimas hepáticas. Além disso, o Sb^V não pode ser administrado em gestantes, e sua administração em pacientes cardiopatas e nefropatas deve ser cautelosa e sob supervisão médica. (SVS/MS,2010; Arana et al, 2001; Santos et al, 2004).

A resistência ao tratamento com Sb^V também é um desafio desta terapia e já é considerado um problema emergente no controle da LC. (Arana et al, 2001; Croft et al, 2006). A falta de resposta ao tratamento tem sido descrita em até 50% dos pacientes (Santos et al, 2004; Romero et al 2001).

Na área endêmica de Corte de Pedra, predomina a espécie *L. (V.) braziliensis* (Machado et al, 2010; Queiroz et al, 2012; Schriefer et al, 2009). Nesta região, tem se documentado taxas crescentes de falha terapêutica ao Sb^V, sendo que atualmente apenas cerca de 55% dos casos de LC são curados com uma série de tratamento (Machado et al, 2010). Embora a falha terapêutica possa estar associada à falta de aderência dos pacientes ao tratamento, existem indicações crescentes de que as diferentes espécies de *Leishmania* têm desenvolvido resistência aos antimoniais (Berman et al, 2003). Falha ao Sb^V em pacientes de leishmaniose tegumentar tem sido reportada em diversos países como Irã (Hadighi et al, 2006), Peru (Llanos-Cuentas et al,2008) e no Brasil (Arevalo et al, 2007; Azeredo-Coutinho et al, 2007).

Todas essas limitações descritas relativas ao uso do Sb^V têm estimulado a busca crescente por medicações alternativas no tratamento da LTA. Assim, muitas drogas têm sido testadas, mas nenhuma demonstrou qualidades e vantagens suficientes para ser considerada como a droga de primeira escolha no tratamento da LC em todas as suas situações epidemiológicas (Arana et al, 2001).

Atualmente, as alternativas incluem outros medicamentos de uso parenteral como a pentamidina e anfotericina B (Bailey & Lockwood, 2007; Reveiz *et al*, 2013; Croft et al, 2006; Minodier & Parola, 2007), cujo uso torna-se limitado pela toxicidade e pela via de administração parenteral dificultar a adesão e a regularidade do tratamento na zona rural. A pentamidina é o tratamento de escolha para infecção por *L.guyanensis* no Suriname e Guiana Francesa. No entanto, no Brasil, estudos recentes em Manaus mostram uma eficácia de apenas 50-60%, e uma taxa de eficácia mais baixa foi encontrada no Peru em pacientes com infecção por *L. (V) braziliensis* (Vries et al, 2015; Neves et al, 2011; Andersen et al, 2005). A

anfotericina B é uma droga utilizada no tratamento das leishmanioses desde 1960 (Croft et al, 2006). Este fármaco tem uma eficácia semelhante ao Sb^v porém por seus efeitos adversos mais graves, dificuldade de administração da droga, tempo prolongado de tratamento, e custo financeiro elevado é considerada como uma terapia de segunda linha (Minodier & Parola, 2007; Vries et al, 2015). Pacientes com LC por *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. infantum* ou *L. aethiopica* têm sido tratados com a Anfotericina B na sua forma lipossomal, com menor toxicidade associada a terapia, menor duração do tratamento e do tempo de hospitalização, além da taxa de cura mais elevada, em torno 80-90%. No entanto, estes dados são de relatos de caso e séries de casos com pequeno número de pacientes. Assim, mais estudos prospectivos controlados são necessários para estabelecimento do melhor regime terapêutico da Anfotericina B lipossomal e do seu real custo-benefício no tratamento da LC. Afinal, alto custo desta medicação é o principal fator limitante desta terapia (Minodier & Parola, 2007; Solomon et al, 2007, 2013; Wortmann et al, 2010). A Miltefosina é uma droga antitumoral, de administração por via oral, que no tratamento da LC tem demonstrado resultados diversos, com variação da sensibilidade às espécies de *Leishmania* também confirmadas *in vitro* (Bailey & Lockwood, 2007; Croft et al, 2006; Minodier & Parola, 2007). Uma revisão sistemática sobre Miltefosina vs Sb^v não encontrou diferença significativa na taxa de cura e nem na taxa de recidiva no tratamento da LC quando comparou as duas terapias. Porém, quando categorizado por espécie, o tratamento com a Miltefosina apresentou resultado mais favorável com as espécies *L. panamensis* e *L. guyanensis*, quando comparado ao Sb^v (Reveiz et al,2013) . Já um ensaio clínico randomizado controlado com Miltefosina e Sb^v em pacientes com LC por *L. braziliensis* realizado na Bahia, Brasil, mostrou uma superioridade da resposta terapêutica a Miltefosina em paciente adultos e uma taxa de cura semelhante dos dois esquemas terapêuticos em pacientes pediátricos. A ocorrência de efeitos adversos foi equiparável nos dois grupos. Porém, este medicamento não está disponível para utilização no Brasil e possui elevado custo financeiro. (Machado et al, 2010).

Neste contexto, a necessidade de desenvolvimento de tratamentos mais efetivos, de administração por via oral, e com menos efeitos colaterais se impõe. A busca por uma nova opção terapêutica com o objetivo de aumentar a taxa de cura, diminuir a morbidade e o absenteísmo causados pela doença, além de diminuir o custo e

facilitar a adesão do paciente ao tratamento, principalmente nas áreas remotas da zona rural, é premente.

Assim, dentre as drogas alternativas em potencial destacam-se os antifúngicos azólicos, drogas com atividade *in vitro* e *in vivo* já evidenciadas contra o gênero *Leishmania* (Beach et al, 1988; Albanese et al, 1989; Al-Abdely et al, 1999; Sousa et al, 2011). Com ação semelhante a Anfotericina B, os antifúngicos azólicos inibem a 14- alfa-demetilação do lanosterol, mediada pelo citocromo P450. Desta forma, estas medicações causam o acúmulo de 14-alfa-metil-esteróis, bloqueando a síntese de ergosterol, o principal esteroide da *Leishmania* (Croft et al, 2006; Minodier & Parola, 2007). Um ensaio clínico controlado com cerca de 200 pacientes com LC com *L. major* mostrou uma taxa de cura 79% no grupo dos pacientes tratados com Fluconazol por via oral com a dose diária de 200mg por 6 semanas, com boa tolerabilidade ao tratamento (Alrajhi et al, 2002). Outro ensaio clínico randomizado conduzido no Irã com 120 pacientes de LC por *L. major* mostrou superioridade no grupo tratado com Fluconazol na dose diária de 400mg por 6 semanas com maior taxa de cura (81%), e menor tempo de cicatrização das lesões quando comparado ao grupo de pacientes que usou Fluconazol na dose diária de 200mg (48,3%) (Emad et al, 2011). Além disso, muitos relatos e séries de caso com pacientes adultos, e também pediátricos, demonstraram a eficácia e segurança do Fluconazol por via oral no tratamento da LC em diversos países (Baron et al, 2004; Stewardson et al, 2010; Larréché et al, 2013; Willard et al 2005; Sklavos et al, 2010; Rafea et al, 2007; Daly et al, 2014).

Recentemente, um estudo de série de casos conduzido no Brasil documentou cura clínica em 75% a 100% dos casos LC causada por *L. (V.) braziliensis*, com uso do Fluconazol nas doses de 5 a 8mg/kg de peso, durante 4 a 12 semanas com efeitos colaterais mínimos (Sousa et al, 2011). O Fluconazol, que é uma medicação já comercializada no Brasil há vários anos, possui vantagens como a meia-vida longa, maior concentração no território cutâneo e baixa toxicidade (Minodier & Parola, 2007; Sousa et al, 2011; Alrajhi et al, 2002; Emad et al, 2011).

Assim, diante da eficácia e segurança do Fluconazol nos estudos acima mencionados, é importante realizar um estudo de viabilidade deste medicamento em relação às espécies de *Leishmania* mais prevalentes no Brasil, a exemplo da *L. (V.) braziliensis* na região Nordeste.

Desta forma, o presente estudo tem potencial para identificar a eficácia de um medicamento por via oral e com baixa toxicidade no tratamento da LTA, o que pode resultar numa importante contribuição para o controle terapêutico desta endemia, através de um tratamento seguro e efetivo.

V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS.

1.Desenho do estudo

Ensaio clínico randomizado de fase III, comparando Fluconazol (grupo de estudo), com Sb^v (grupo controle) no tratamento da LC.

2.População do estudo, cálculo amostral, randomização e alocação

Pacientes com LC provenientes do posto de saúde de Corte de Pedra, no município de Tancredo Neves/BA foram selecionados após concordarem em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O cálculo amostral resultou num total de 70 pacientes do sexo masculino ou feminino, e considerou que o evento de interesse (taxa de cura) tem uma variação absoluta de 30% percentuais (de 55% no grupo controle para 85% no grupo de estudo), com alfa de 0,10 (intervalo de confiança de 90%) e beta de 0,8 (80% de poder). Os pacientes foram randomizados através de lista gerada por computador obtida no site www.randomization.com, e alocados em 2 grupos. O grupo de estudo foi tratado com Fluconazol e o grupo controle utilizou o tratamento convencional com Sb^v (Glucantime®).

3. Critérios de inclusão

3.1. Leishmaniose cutânea ulcerada não tratada, com diagnóstico laboratorial obtido através de pelo menos um dos seguintes exames: histopatológico da lesão, reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Leishmania* positiva (o), ou intradermorreação de Montenegro positiva.

3.2. Idade: 18 a 65 anos;

3.3. Sexo: pacientes do sexo masculino e feminino;

3.4. Presença de no mínimo 1 lesão ulcerada, em qualquer localização;

3.5. Presença de no máximo 3 lesões ulceradas;

- 3.6. Diâmetro das lesões variando entre 1 e 5 cm;
- 3.7. Evolução clínica da doença não inferior a 1 mês e não superior a 3 meses.

4. Critérios de exclusão

- 4.1. Evidência de doença subjacente grave (cardíaca, renal, hepática, pulmonar) ou doença maligna;
- 4.2. Pacientes portadores de HIV;
- 4.3. Desnutrição protéica e/ou calórica grave;
- 4.4. Qualquer doença infecto-contagiosa em atividade e não-controlada, como tuberculose, hanseníase, doença fúngica sistêmica (histoplasmose, paracoccidiodomicose) ou qualquer outra condição semelhante;
- 4.5. Mulheres grávidas ou que estejam amamentando;
- 4.6. Alergia ao Sb^V ou ao fluconazol;
- 4.7. Histórico de tratamento anterior para leishmaniose;
- 4.8. Falta de capacidade ou de vontade de fornecer o consentimento informado (paciente e/ou pais/representante legal); ausência de disponibilidade para as visitas ou para cumprir os procedimentos do estudo.

5. Administração dos tratamentos do estudo:

- 5.1. Antimoniato de meglumina (Glucantime ®) – ampolas com 5ml contendo 81mg de Sb^V por ml: dose de 20mg/kg/dia por 20 dias, administrado por via endovenosa ou intramuscular.
- 5.2. Fluconazol – cápsulas contendo 150 miligramas do medicamento, administrado na dose de 6,5 a 8 mg/kg de peso, por via oral, durante 28 dias.

6. Acompanhamento:

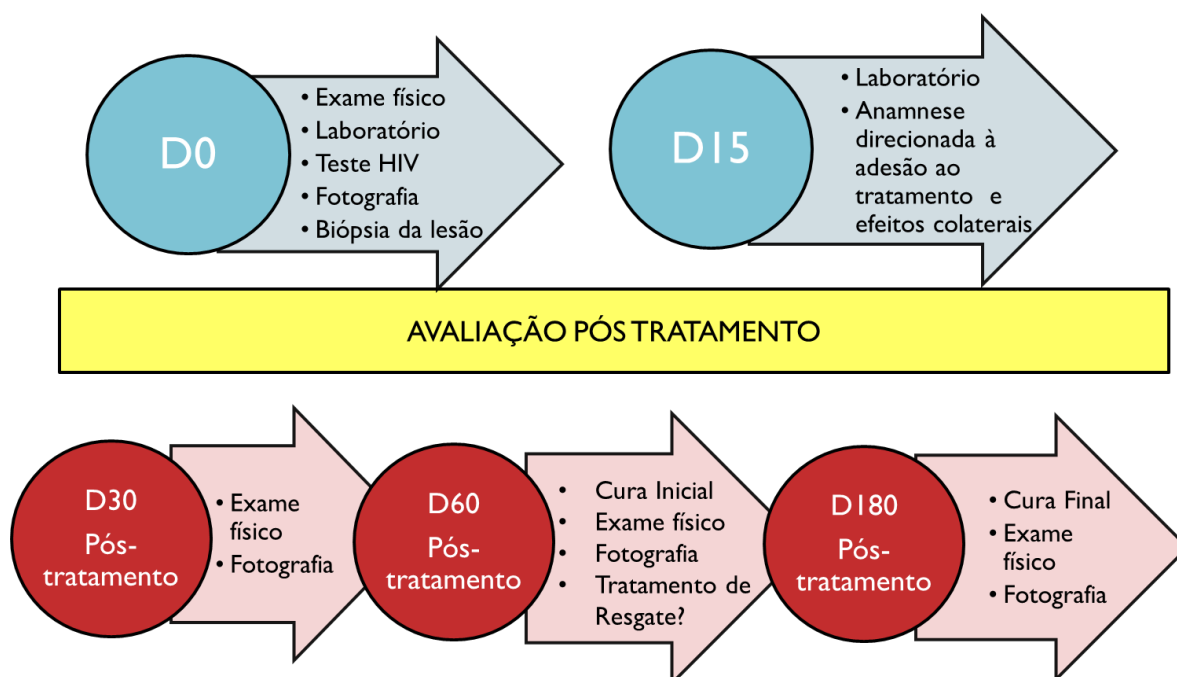
6.1. Os pacientes incluídos no estudo fizeram uma avaliação clínico-laboratorial antes do início do tratamento; uma revisão 15 dias após início do tratamento, para monitoramento de efeitos colaterais, adesão ao tratamento e coleta de exames laboratoriais. Trinta dias após o término do tratamento foram submetidos a uma nova avaliação clínica.

A avaliação para controle de cura foi realizada 60 dias após término do tratamento e a de cura final, 180 dias após o término do tratamento; ambas foram realizadas por uma equipe médica do grupo do estudo que não participou da

avaliação inicial, seleção e alocação dos pacientes nos grupos de tratamento. (Figura 4).

6.2 Os pacientes devolveram as ampolas de Glucantime® e as cartelas de Fluconazol a cada visita (usadas e não usadas), e foi realizada uma anamnese dirigida para detecção do uso irregular da medicação.

Figura 4. Desenho do estudo.



7. Critérios de Cura:

7.1. Cicatrização total da (s) lesão (ões), 2 meses após o final do tratamento.

8. Critérios de Falha Terapêutica:

8.1. Persistência da ulceração ou infiltração na borda da lesão, 2 meses após o final da terapêutica;

8.2. Recidiva da doença até 6 meses após o final da terapêutica;

8.3. Efeito colateral moderado a severo ou alergia às drogas utilizadas que impliquem na interrupção do tratamento.

9. Procedimento em caso de Falha Terapêutica

9.1. O tratamento de resgate foi realizado com uma série de Sb^V com igual dose e por 30 dias nos pacientes do grupo do Glucantime®; e por 20 dias nos pacientes do grupo do Fluconazol, conforme recomendação do MS (SVS/MS,2010).

10. Eventos adversos

Os eventos adversos foram documentados na página respectiva da ficha clínica (CRF), independentemente da suposição de relação causal. A documentação de eventos adversos incluiu data de início e término, e gravidade de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (CTCEA). Estes são utilizados para identificar, quantificar e monitorar tratamentos relacionados aos efeitos colaterais e foram desenvolvidos para as notificações de eventos adversos nas diferentes situações em que se encontram pacientes, principalmente na pesquisa clínica.

11. Análises clínicas laboratoriais

De cada paciente foi coletado uma amostra de 20 ml de sangue venoso periférico, para a realização de testes laboratoriais (hemograma, perfil hepático, perfil renal e, em mulheres em idade fértil, beta-hCG), antes e 15 dias após o início do tratamento. Teste rápido para HIV, Intradermorreação de Montenegro e biópsia de fragmento de pele da lesão ulcerada foram realizados no momento da inclusão do paciente, antes do início do tratamento. Uma biópsia cutânea da lesão ulcerada foi realizada em todos os pacientes. As amostras de tecido foram obtidas após anestesia local e coleta por meio de punch de 4mm. Para estudo anatomopatológico, as amostras foram conservadas em formalina a 10% por, no máximo 24 horas e depois de desidratadas, colocadas em parafina; as lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina e ácido periódico de Schiff. Para o PCR, os fragmentos foram conservados em RNAlater. A determinação da espécie foi baseada no HSP70 PCR-RFLP e, mais tarde confirmado por um verdadeiro sistema de tempo de ensaio de série qPCR (Weirather et al, 2011).

12. Análises estatísticas

Os dados coletados nas fichas clínicas foram registrados em um banco de dados, criado no programa SPSS versão 21.0. Foi analisada a distribuição de variáveis como sexo, idade, número, localização e área de lesões ulceradas, e tempo de cicatrização das lesões cutâneas. O teste T de Student foi realizado para

comparação de médias e os testes do Qui-quadrado e Exato de Fisher para comparações de proporções entre os grupos. Para todas as análises foi fixado um limite de significância igual a 0,05.

13. Considerações éticas

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal da Bahia em 06/06/2013 através do Parecer/Resolução N.º 296.392 (Anexo 3). Encontra-se registrado no ClinicalTrials. gov identifier [NCT01953744].

VI. RESULTADOS

No período de Fevereiro/2014 a Abril/2015 foram selecionados 216 pacientes elegíveis com diagnóstico clínico de LC, que foi confirmado por biópsia cutânea, IDRMs positiva e /ou PCR positivo para *Leishmania*. Deste total de 216 pacientes, 53 foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. A Figura 5 traz o fluxograma do estudo. Após inclusão, os pacientes foram randomizados e alocados em um dos dois grupos, Glucantime® ou Fluconazol, para tratamento. A Figura 6 mostra exemplos de lesões ulceradas de pacientes com LC no dia da inclusão no estudo (D0).

Figura 5. Fluxograma

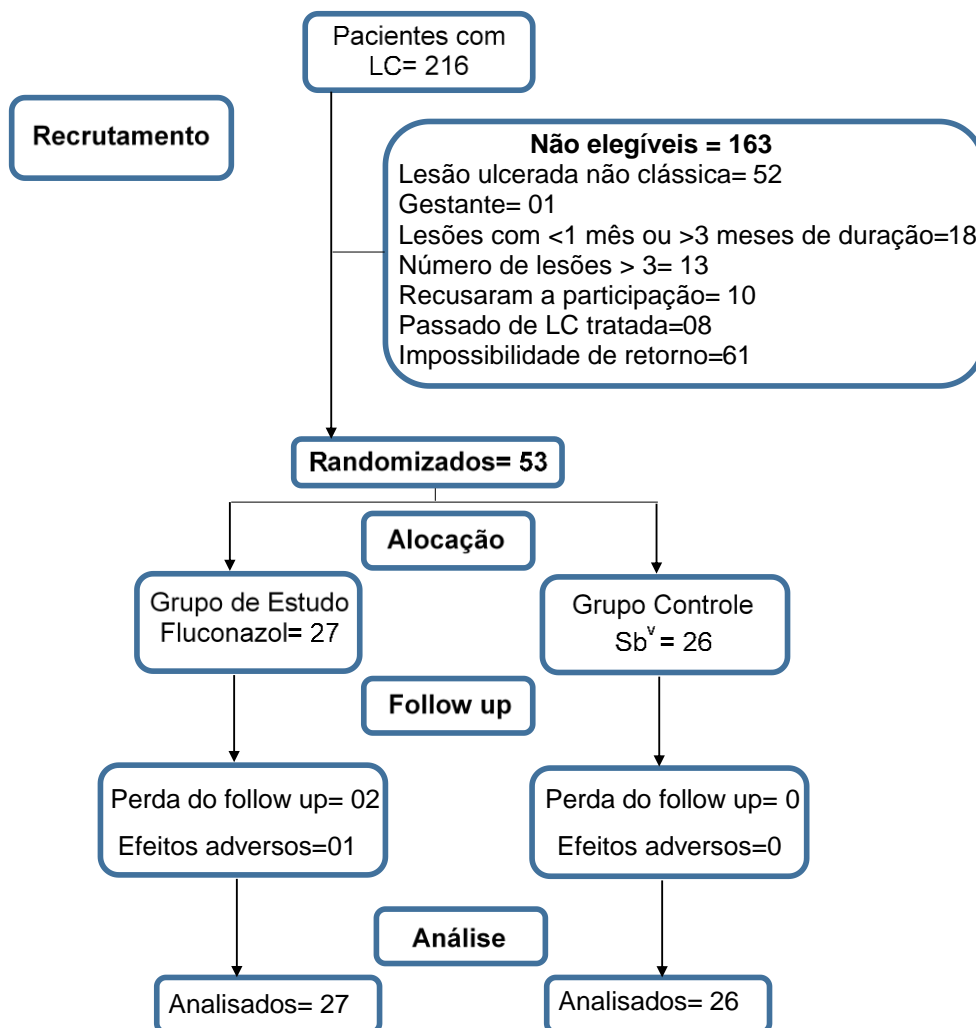


Figura 6. Lesões ulceradas de dois pacientes com LC no dia da inclusão no estudo (pré-tratamento).



Dentre os 53 pacientes, 35 eram do sexo masculino e 18 do sexo feminino, todos maiores de 18 anos. Quanto ao diagnóstico, 94,3% (50/53) dos pacientes tiveram PCR positivo para *Leishmania braziliensis*. Nos três pacientes com este exame negativo o diagnóstico de LC foi firmado pela clínica, pelo estudo anatomopatológico de fragmento de pele da lesão ulcerada compatível com LC e também pela IDRМ positiva. A grande maioria dos pacientes (98,1%; 52/53) apresentou IDRМ positiva; somente um paciente obteve este exame negativo. No momento da avaliação inicial, a maioria dos pacientes (60,3%;32/53) apresentava linfadenopatia associada à lesão cutânea ulcerada. Quanto ao número de lesões, foram incluídos pacientes com até o máximo de 3 lesões cutâneas, e nesta amostra tivemos 42 pacientes com uma única lesão (79,2%), 9 pacientes com 2 lesões (16,9%) e 2 pacientes com 3 lesões cutâneas (3,8%). Não foram incluídos pacientes com lesões mucosas. De acordo com a lista de randomização, 26 pacientes foram submetidos ao tratamento com o antimonial pentavalente, (Glucantime ®) por via endovenosa, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde, e 27 realizaram o

tratamento com Fluconazol, por via oral, no período de 28 dias, com dose diária de 6,5-8,0mg/Kg. Uma avaliação clínica e laboratorial foi realizada no dia da inclusão, pré- tratamento, em todos os pacientes. Após 15 dias do início do tratamento, além da avaliação clínica com monitoramento de efeitos adversos e repetição de exames laboratoriais, uma anamnese direcionada à adesão à terapia foi conduzida pela enfermeira do estudo. De todos os pacientes foram realizados registros fotográficos das lesões cutâneas, bem como das suas respectivas evoluções. A Tabela 2 mostra as características gerais dos grupos e análise comparativa entre eles. O grupo Fluconazol foi composto por adultos mais jovens que o grupo Glucantime®, com diferença estatística na comparação dos grupos pelo Teste T de Student ($P= 0,013$) das médias de idade em anos. Os grupos diferiram também quanto à localização das lesões ulceradas, no grupo Fluconazol 96,3% (26/27) dos pacientes apresentava a lesão cutânea nos membros inferiores, comparado à taxa de 65,4% (17/26) no grupo Glucantime®, com valor de $P= 0,005$ pelo Teste Exato de Fisher. As demais características avaliadas foram semelhantes entre os grupos.

Conforme citado anteriormente, os efeitos adversos foram registrados e classificados de acordo com sua gravidade pelos critérios do CTCEA. Esses critérios graduam a toxicidade do grau 1 ao grau 5, de forma crescente de gravidade do evento (1 para leve, 2 para moderado, 3 para grave, 4 para ameaça à vida ou debilitação, e 5 para óbitos associados ao evento adverso). (Tabela 3).

A ocorrência geral de efeitos colaterais foi 35,8% (19/53). No grupo do Glucantime® foi de 34,6% (9/26), e efeitos mais comuns nestes pacientes foram mialgia (23%) e artralgia (11,5%), seguidos de cefaleia (7,7%), febre (7,7%), astenia (3,8%), inapetência (3,8%) e dor no local da lesão (3,8%). Já no grupo Fluconazol, essa taxa foi de 37,0% (10/27), e os efeitos mais comuns neste grupo foram: tontura (22,2%) e náuseas (11,1%), seguidos por cefaleia (7,4%), mal-estar geral (3,7%), vômitos (3,7%) e mialgia (3,7%). Apenas um paciente do grupo do Fluconazol suspendeu o tratamento devido a ocorrência de mal-estar, cefaleia e tontura de intensidade moderada (grau 2 CTCEA), e foi então, considerado como falha terapêutica e encaminhado para tratamento de resgate com Glucantime® por 20 dias. Os demais pacientes apresentaram efeitos colaterais leves e transitórios (grau 1 CTCEA). Não foi registrado nenhum efeito colateral com gravidade superior ou igual a 3 na graduação CTCEA. (Tabela 4). Somente 2 dos 27 pacientes do grupo Fluconazol (7,4%) apresentaram aumento de transaminases menor que duas vezes

o valor normal de referência. Estes dois pacientes já tinham alterações discretas das transaminases previamente ao início do tratamento, e os seus valores normalizaram após término do tratamento. Nenhum dos pacientes apresentou alterações nos exames laboratoriais que justificassem a interrupção do tratamento.

Tabela 2. Aspectos demográficos e clínicos de pacientes com LC tratados com Glucantime® ou Fluconazol.

	Glucantime®	Fluconazol	p
Idade, Média (anos)	35 +/- 10,7	27,9 +/- 9,2	0,013*
Sexo Masculino (%)	20/26 (76,9)	15/27 (55,6)	0,18**
Peso, Média (Kg)	68 +/- 14,8	64,48 +/- 15,2	0,41*
Número médio de lesões	1,3 +/- 0,6	1,22 +/- 0,4	0,74*
Localização da maior lesão nos MMII (%)	17/26 (65,4)	26/27 (96,3)	0,005***
Área das lesões (mm) com DP	392,9 +/- 337,9	270,6 +/- 247,6	0,14*
Área da IDRM (mm) com DP	237,2 +/- 160,5	290,1 +/- 154,5	0,23*
Linfadenopatia (%)	13/26 (50)	19/27 (70,4)	0,22**
Ocorrência de efeitos colaterais (%)	9/26 (34,6)	10/27 (37,0)	1**

*Teste T de Student, ** Teste do Qui-Quadrado, ***Teste Exato de Fisher

Tabela 3. Sistema de graduação de eventos adversos e definições gerais.

Evento	Grau					
	0	1	2	3	4	5
Adverso	Sem evento adverso ou dentro da normalidade	Evento adverso leve	Evento adverso moderado	Evento adverso grave e indesejável	Evento adverso debilitante ou ameaça à vida	Óbito relacionado ao evento adverso

Traduzida e adaptada de *Trotti A, et al* CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment *Semin Radiat Oncol* 13(3):176-81; 2003.

Tabela 4. Efeitos adversos: frequência e graduação CTCEA por grupo de tratamento.

Efeito adverso	Fluconazol		Glucantime®	
	Frequência (%)	Grau CTCEA	Frequência (%)	Grau CTCEA
Febre	-	-	7,7	1: 2 casos
Náuseas	11,1	1: 3 casos	-	-
Vômitos	3,7	1: 1 caso	-	-
Mialgia	3,7	1: 1 caso	23	1: 6 casos
Artralgia	-	-	11,5	1: 3 casos
Cefaleia	7,4	2:1 caso; 1:1 caso	7,7	1: 2 casos
Mal-estar	3,7	2:1 caso	-	-
Inapetência	-	-	3,8	1: 1 caso
Tontura	22,2	1: 5 casos; 2: 1 caso	-	-
Astenia	-	-	3,8	1: 1 caso
Dor no local da lesão	-	-	3,8	1: 1 caso

A análise dos dados feita por intenção de tratar, dois meses após o término do tratamento, revelou uma taxa geral de cura inicial de 37,7% (20/53). Dos 33 pacientes considerados como falha terapêutica, 23 (69,6%) realizaram tratamento de resgate com Glucantime® e destes 23, 05 necessitaram de uma terceira série de tratamento com Glucantime® (21,7%). A análise por intenção de tratar dividida por grupos, mostrou uma taxa de cura inicial de 22,2% (6/27) no grupo Fluconazol. Dos 21 pacientes considerados como falha terapêutica, 16 foram encaminhados para tratamento de resgate com Glucantime® por 20 dias (76,1%), e neste subgrupo de 16, 03 pacientes necessitaram de uma terceira série de tratamento com Glucantime

® por 30 dias (18,7%). No grupo Glucantime®, taxa de cura inicial foi 53,8% (14/26). Dos 12 pacientes que apresentaram falha, 07 (58,3%) foram encaminhados para o tratamento de resgate com Glucantime® por 30 dias. Destes 07, apenas 02 necessitaram de uma terceira série de tratamento com Glucantime® por 30 dias para cura. (28,5%). A comparação entre as taxas de cura realizada pelo Teste do Qui-quadrado mostrou uma diferença estatística significativa com P= 0,037.

Na avaliação 6 meses após o tratamento, as taxas de cura foram mantidas; taxa geral de cura final de 37,7% (20/53), cura final no grupo Fluconazol de 22,2% (6/27) e de 53,8% (14/26) no grupo Glucantime®. A comparação entre as taxas de cura final realizada pelo Teste do Qui-quadrado mostrou uma diferença estatística significativa com P= 0,037. O tempo médio geral de cicatrização das lesões ulceradas foi de 137 dias, de 157,6 dias no grupo Fluconazol e de 117,2 dias no grupo Glucantime® com diferença estatística significativa pelo Teste T de Student (P= 0,014). (Tabela 5).

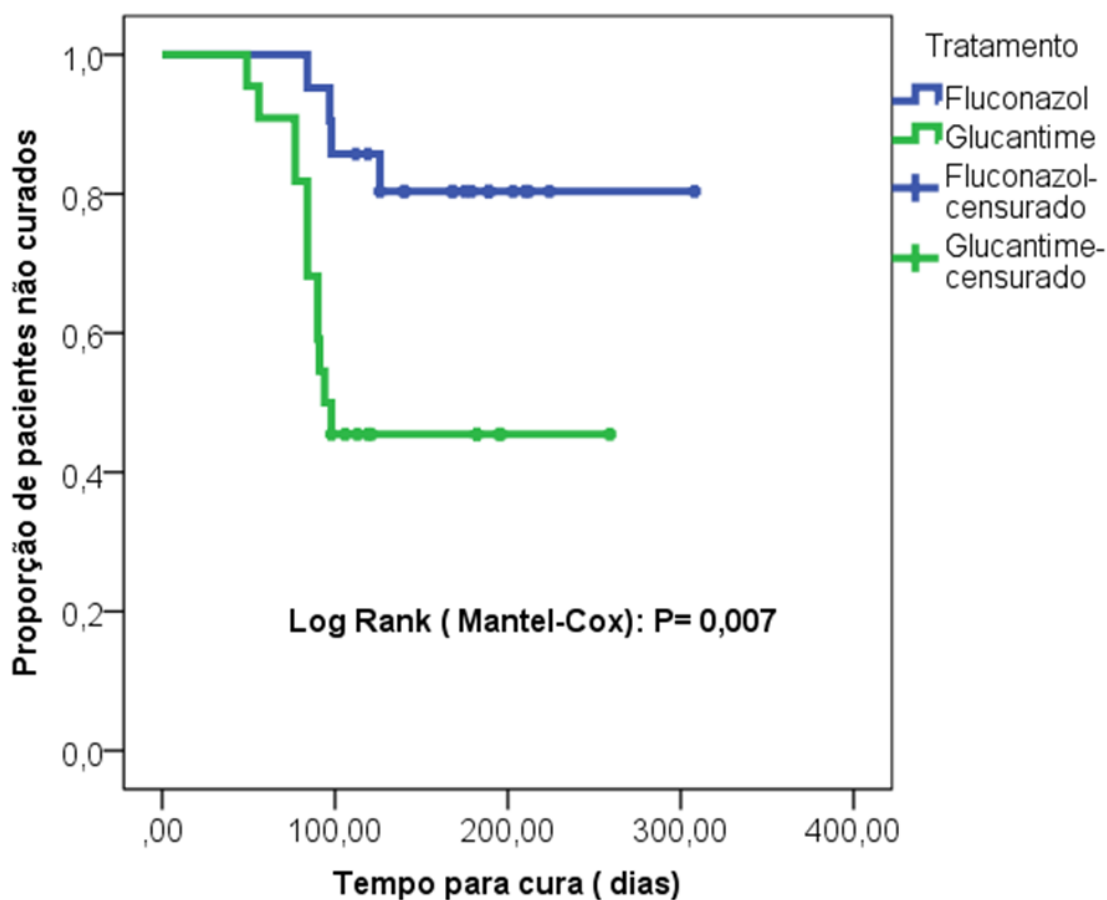
Tabela 5. Desfechos terapêuticos de pacientes com LC tratados com Glucantime® ou Fluconazol.

	Glucantime®	Fluconazol	p
Taxa de Cura D60 (%)	14/26 (53,8)	6/27 (22,2)	0,037**
Taxa de Cura D180 (%)	14/26 (53,8)	6/27 (22,2)	0,037**
Tratamento de resgate (%)	7/26 (26,9)	16/27(59,3)	0,036**
Tempo médio de cicatrização das lesões (dias)	117,2 +/- 52,5	157,6 +/- 55,7	0,014*

*Teste T de Student , **Teste do Qui-Quadrado, ***Teste Exato de Fisher

A análise de sobrevivência que comparou o tempo para a cura (evento) mostrou que além do grupo Fluconazol ter apresentado uma taxa de cura inferior ao grupo Glucantime®, a cura quando ocorre no grupo Fluconazol é mais tardia, com diferença estatística significativa pelo Teste de Log Rank (Mantel-Cox) P= 0,007 (Figura 7).

Figura 7. Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo de cura nos dois grupos de tratamento.



Assim, após 14 meses do início do estudo, o Data and Safety Monitoring Board (DSMB) com base na análise interina dos dados de eficácia recomendou a interrupção do recrutamento de casos novos, devido à baixa taxa de cura apresentada no grupo de intervenção (Fluconazol) quando comparada ao grupo controle (Glucantime®). Desta forma, desde Abril / 2015, foram mantidos somente a avaliação e o monitoramento dos pacientes já incluídos.

Figura 8. Evolução clínica de um paciente considerado como Falha Terapêutica após tratamento com Glucantime®.

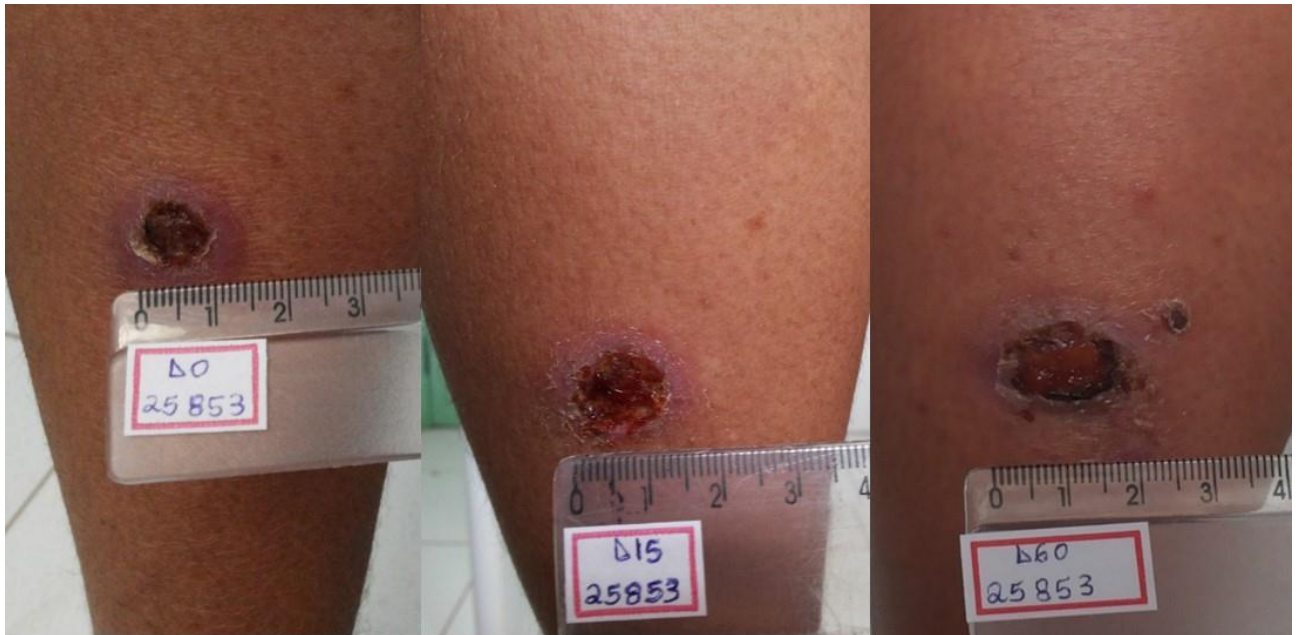


Figura 9. Evolução clínica de um paciente considerado como Falha Terapêutica após tratamento com Fluconazol, que foi curado após o tratamento de resgate com Glucantime®.



Figura 10. Evolução clínica de um paciente considerado como Cura Parcial no D60 após tratamento com Fluconazol, que foi curado após o tratamento de resgate com Glucantime®.

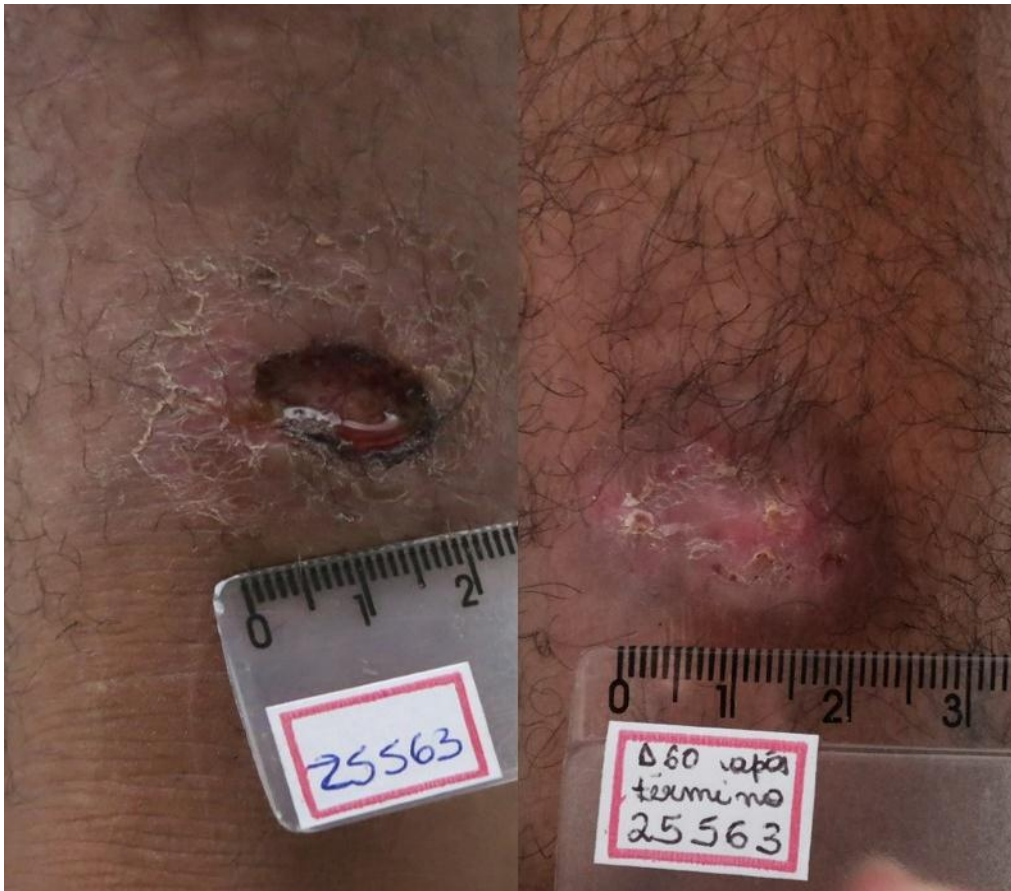
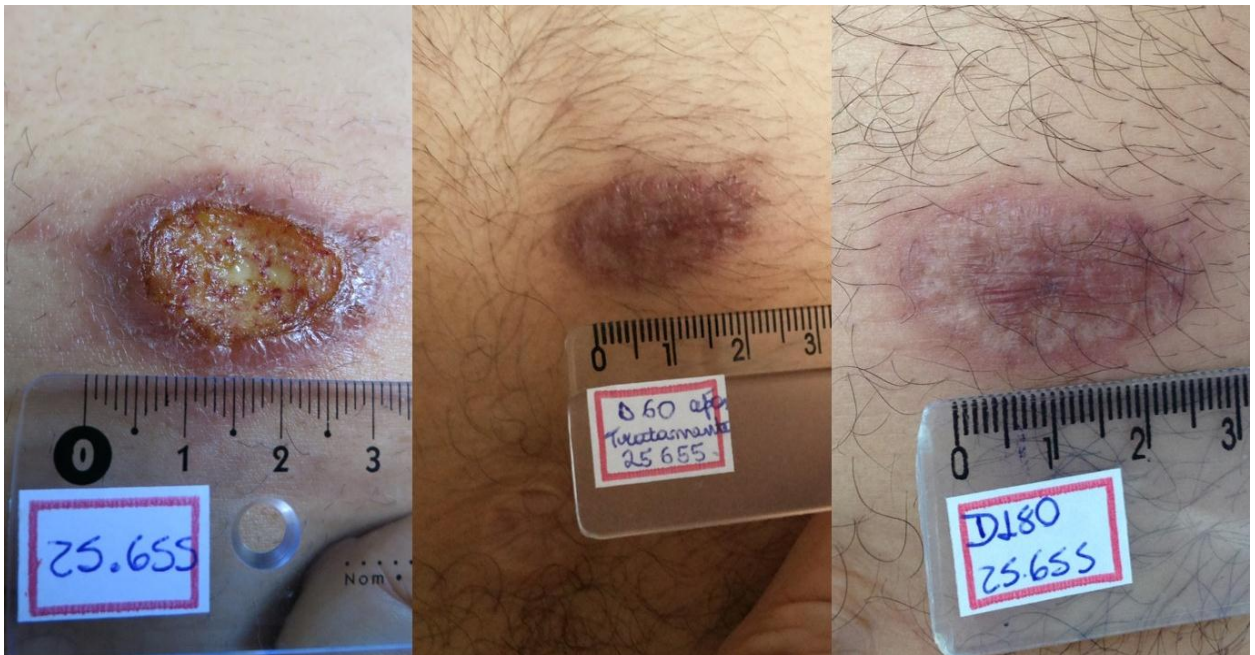


Figura 11. Evolução clínica de um paciente considerado como Cura Total no D60 após tratamento com Glucantime ® e não apresentou recidivas até o D180 após o tratamento.



VII. DISCUSSÃO

Muitos aspectos devem ser considerados quando da escolha de uma medicação para o tratamento da LC: localização e número das lesões, a espécie da *Leishmania* causadora das lesões, custo, disponibilidade, via de administração, eficácia, toxicidade e resistência da droga candidata. Apesar da administração parenteral, efeitos adversos, custo financeiro e das taxas crescentes de resistência, os antimoniais ainda são considerados as drogas de eleição no tratamento da LC há mais 60 anos. (Arana et al, 2001; Croft et al, 2006).

Assim, nas últimas décadas, em busca de novas opções terapêuticas com atividade contra o gênero *Leishmania* de administração por via oral, os antifúngicos triazólicos têm sido estudados e testados. (Nassiri-Kashani et al, 2005; Alrajhi et al, 2002; Barral-Neto et al, 1995). Dados do uso do Fluconazol no tratamento da LC por *L. major* por 6 semanas mostram taxas de cura elevadas com doses de 200mg /dia (79%) (Alrajhi et al, 2002) e com 400mg/dia (81%) (Emad et al, 2011). De forma semelhante, o único estudo que foi realizado no Brasil em pacientes com LC por *L. braziliensis* avaliou o uso do Fluconazol em elevadas doses diárias, de 5 – 8mg/kg/dia até cicatrização total das lesões cutâneas, e também encontrou taxas de cura elevadas. As taxas de cura variaram entre 75% a 100%, de acordo com a dose utilizada, quanto maior a dose, maior chance de cura (Souza et al, 2011). Este consistiu em um trabalho de série de casos, aberto, não controlado, com 28 pacientes, dos quais 03 já haviam realizado tratamento prévio com Sbv sem sucesso terapêutico. Além disso, diferente do nosso estudo, nesta série de casos não foi realizado nenhum exame para confirmação parasitológica do agente patogênico da LC. Dados não publicados da Tese de Doutorado de Silva, CGL da Universidade Federal do Ceará em 2012, trazem um ensaio clínico randomizado controlado com 120 pacientes de LC por *L. braziliensis*; 60 tratados com Fluconazol por 6 semanas na dose de 300mg/dia para indivíduos com menos de 50kg e 450mg/dia para pacientes com mais de 50kg, e 60 com o tratamento padrão com Glucantime. A taxa de cura verificada neste estudo foi de 66,6% no grupo Fluconazol, comparado com 98,3% no grupo Glucantime; e a cura no grupo Fluconazol esteve associada aos pacientes com lesões ulceradas que tinham menos de 30mm de diâmetro. Neste ensaio clínico, o diagnóstico parasitológico da espécie da *Leishmania* foi confirmado

por cultura do aspirado da lesão em pouco mais de 60% dos casos. Diante do exposto, os dados da taxa de cura aqui encontrados divergem dos dois estudos conduzidos no Brasil para o tratamento da LC por *L. brasiliensis* com Fluconazol. Além disso, a taxa de cura encontrada no grupo controle do presente estudo é bem inferior do que a referida na tese de doutorado (53,8% X 98,3%) com uso do tratamento padrão com Sbv para LC (Silva, CGL 2012). Diferente dos dois referidos trabalhos, o nosso ensaio clínico contou com um método mais apurado para identificação da espécie de *Leishmania*, com 94,3% (50/53) dos pacientes com PCR positivo para *Leishmania brasiliensis*. O PCR é um método dotado de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da LTA. No Brasil, já foi demonstrado que a técnica de PCR para identificação da *Leishmania* apresenta sensibilidade de 98,41% e especificidade de 95,59% (Gomes et al, 2014; Gontijo & Carvalho, 2003). Assim, é provável que as diferenças de taxa de cura encontradas na comparação do presente estudo com estudos de *L. major* estejam relacionadas com espécie de *Leishmania* e sua sensibilidade específica ao Fluconazol, conforme já descrito e bem caracterizado com outros fármacos (Arana et al, 2001; Croft et al, 2006; WHO: Control of the leishmaniasis, 1990 e 2010). A *L. brasiliensis* é responsável pelas formas mais graves de LC, com rápida evolução das lesões cutâneas, e uma tendência a cicatrização mais lenta das lesões ulceradas quando comparada às outras espécies. (Barral-Neto et al, 1995). Por isso, a determinação de espécie de *Leishmania* é tão importante para escolha do esquema terapêutico e do consequente desfecho clínico da LC (Vries et al, 2015). Desta forma, acreditamos que determinação de espécie de *Leishmania* seja um elemento crucial na realização de estudos com LC. Acredita-se que as diferenças supracitadas de dados terapêuticos do nosso trabalho com os estudos conduzidos com pacientes de LC por *L. brasiliensis* estejam correlacionadas com subtipos distintos desta espécie com perfis de sensibilidade diferentes, tanto ao Fluconazol como ao Glucantime. Tem sido amplamente reconhecido que a *L. (V.) brasiliensis* apresenta um elevado polimorfismo genético e fenotípico que é acompanhado por um espectro de apresentações clínicas nos hospedeiros infectados. Dentre as doenças causadas pela *L. (V.) brasiliensis* destacam-se a leishmaniose cutânea localizada, leishmaniose mucosa (LM) e leishmaniose disseminada. Já foi demonstrado que a *L. (V.) brasiliensis* de Corte de Pedra-BA apresenta uma estrutura populacional complexa, formada por diversas cepas e que essas cepas estão associadas a

fenótipos complexos como forma de LTA (e.g., LC, LM ou LD). Esses achados dão suporte à nossa hipótese de que a cepa parasitária tem importante papel em desfechos complexos como forma de doença e, provavelmente, resposta terapêutica. (Leopoldo et al, 2006; Schriefer et al, 2004, 2009; Queiroz et al, 2012; Leopoldo et al, 2006). É descrito também taxas crescentes de falha terapêutica ao Glucantime no tratamento da LC e aumento da incidência das formas graves desta doença, mucosa e disseminada, nos últimos anos na área endêmica de Corte de Pedra (Machado et al, 2010; Jirmanus et al, 2012). Já quanto ao tamanho das lesões e sua relação com taxa de cura com tratamento com Fluconazol, diferente do relatado na tese de Silva, CGL, 2012 no Ceará, no nosso ensaio clínico não pudemos perceber esta relação já todos os pacientes que usaram Fluconazol tinham o maior diâmetro da lesão menor ou igual a 31 mm.

Com relação aos efeitos colaterais, o presente trabalho e todos os estudos mencionados sobre o uso do Fluconazol no tratamento da LC, descrevem-no como uma medicação segura, com ocorrência apenas de efeitos colaterais leves, que não impediram o curso do tratamento, mesmo quando utilizado em doses diárias elevadas.

Quanto às diferenças demográficas encontradas na comparação entre os grupos randomizados, acredita-se que estas não tenham influenciado o desfecho terapêutico deste ensaio clínico. Afinal, apesar da diferença encontrada na comparação das médias de idade de cada grupo, ambos são compostos por adultos jovens, população classicamente mais afetada pela LC. O mesmo é válido para a localização das lesões ulceradas, a típica manifestação clínica da LC é uma úlcera única de localização predominante nos membros inferiores; tronco superior, mãos e segmento cefálico são as localizações que já foram associadas a uma cicatrização mais difícil das lesões ulceradas. (Santos et al, 2004; Barral et al, 1995).

VIII. PERSPECTIVAS DE ESTUDO

Apesar do estudo de série de casos conduzido no Brasil ter encontrado uma taxa de cura elevada com uso do Fluconazol para tratamento da LC por *L. braziliensis*, o nosso ensaio clínico randomizado controlado não confirmou este dado. Além disso, dados da baixa taxa de cura final no grupo Glucantime® (53,8%) do presente estudo alertam para o quanto a LC ainda pode ser considerada um desafio terapêutico em nossa realidade. Assim, esse ensaio clínico ressalta a importância do incentivo à pesquisa em busca de novas terapias mais eficazes e com via de administração por via oral para tratamento da LC no Brasil.

Além disso, a divergência dos nossos dados com os dados da literatura enfatiza a importância de que a avaliação de novas opções terapêuticas para LC deva ser realizada por ensaios clínicos controlados e randomizados, estratificados de acordo com as regiões geográficas de estudo e, principalmente, pela espécie de *Leishmania*.

IX. CONCLUSÃO

O Fluconazol administrado por via oral na dose de 6,5- 8mg/kg/dia por 28 dias é inferior ao esquema padrão do MS com Glucantime® e não pode ser considerado como um tratamento eficaz para LC causada por *L. braziliensis* em Corte de Pedra-BA.

X. SUMMARY

RANDOMIZED AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF THE USE OF FLUCONAZOLE IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS CAUSED BY *LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS*.

Aims: To evaluate the therapeutic response and safety of Fluconazole in patients with Cutaneous Leishmaniasis (CL) caused by *L. braziliensis* in Corte de Pedra, Bahia.

Methods: A randomized phase III clinical trial comparing Fluconazole with Glucantime® in the treatment of CL.

Results: From the calculated sample of 70 patients with CL were included 53 subjects. Of these, 26 were treated Glucantime®, at a dose of 20mg / kg / day for 20 days, and 27 treated with Fluconazole orally with a daily dose of 6,5-8,0mg / kg for 28 days. Intention to treat analysis showed an initial cure rate (2 months after treatment) 22.2% (6/27) in Fluconazole group and 53.8% (14/26) in Glucantime® group (P = 0.037). Six months after treatment, cure rates were maintained; 22.2% (6/27) in the Fluconazole group and 53.8% (14/26) in Glucantime® group (P = 0.037), which indicated the interruption of the inclusion of new patients. The average healing time of ulcerative lesions was 157.6 days in the Fluconazole group and 117.2 days in Glucantime® group (P=0.014). The occurrence of side effects in Glucantime® group was 34.6% (9/26), and the most common were myalgia (23%) and arthralgia (11.5%). In Fluconazole group, this rate was 37.0% (10/27), and the most common were dizziness (22.2%) and nausea (11.1%).

Conclusion: Fluconazole at a dose of 6.5- 8mg/kg /day for 28 days may not be considered an effective treatment for CL by *L. braziliensis*.

Keywords: 1. Cutaneous Leishmaniasis. 2.Fluconazole 3.Leishmania (V.) braziliensis 4. Stibogluconate

XI. REFERÊNCIAS

1. Al-Abdely HM, Graybill JR, Loebenberg D, Melby PC. Efficacy of triazole SCH56592 against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania donovani* in experimental murine cutaneous and visceral leishmaniases. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; 43: 2910-4.
2. Albanese G, Giorgetti P, Santagostino L, Crippa D, Sala G. Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole. *Arch Dermatol Res* **1989**; 125:1540–2.
3. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* **2002**; 346 :891-5.
4. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for Peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* **2005**; 72:133- 7.
5. Arana B, Rizzo N, Diaz A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. *Medical microbiology and immunology* **2001**; 190:93-5.
6. Arevalo J, Ramirez L, Adui V, et al. Influence of *Leishmania (Viannia)* species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis* **2007**; 195:1846-51.
7. Azeredo-Coutinho R.B, Mendonça SCF, Callahan H, Portal AC, Max G. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *J Parasitol* **2007**; 93: 688-93.
8. Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* **2007**; 25:203–11.
9. Baron S, Laube S, Raafat F, Moss C. Cutaneous leishmaniasis in a Kosovan child treated with oral fluconazole. *Clin Exp Dermatol* **2004**; 29: 545–62.
10. Barral A, Guerreiro J, Bonfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* **1995**; 53:256–9.
11. Barral-Neto M, Machado P, Barral A. Human cutaneous leishmaniasis: recent advances in physiopathology and treatment. *Eur J Dermatol* **1995**; 5: 104-13.

12. Beach DH, Goad LJ, Holz GG Jr. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania* promastigotes. *Mol Biochem Parasitol* **1988**; 31:149–62.
13. Berman, J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* **2003**; 16: 397-01
14. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* **1997**; 24: 684-703.
15. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev.* **2006**;19: 111–26.
16. Daly K, Lima HD, Kato H, et al. Intermediate cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* successfully treated with fluconazole. *Clin Exp Dermatol* **2014**; 39: 708-12.
17. Emad M, Hayati F, Fallahzadeh MK, Namazi MR. Superior efficacy of oral fluconazole 400mg daily versus oral fluconazole 200 mg daily in the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* **2011**; 64:606–8.
18. Gomes CM, Paula NA, Morais OO, Soares KA, Roselino AMF, Sampaio RNR. Exames complementares no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol.* **2014**;89:701-12.
19. Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. *Rev Soc Bras Med Trop* **2003**;36:71-80.
20. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2009**; 2. No.:CD004834.
21. Hadighi R, Mohebalı M, Boucher P, Hajjarañ H, Khamesipour A, Quellette M. Unresponsiveness to Glucantime treatment in Iranian cutaneous leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLoS Med* **2006**; 3: e162.
22. Jirmanus L, Marshall JG, Guimarães LH, et al. Epidemiological and clinical changes in American tegumentary leishmaniasis in an area of *Leishmania (Viannia) braziliensis* transmission over a 20-year period. *Am J Trop Med Hyg* **2012**; 86:426-33.
23. Larréché S, Launay G, Galluzzo CW, et al. Cluster of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis (*Leishmania major*) in European Travelers Returning From Turkmenistan. *J Travel Med* **2013**; 20: 400–2.

24. Leopoldo PT, Machado PR, Almeida RP, et al. Differential effects of antigens from *L. braziliensis* isolates from disseminated and cutaneous leishmaniasis on in vitro cytokine production. *BMC Infect Dis* **2006**; 6:75.
25. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis* **2008**; 46: 223-31.
26. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* **2010**; 4: e912.
27. Machado P, Araujo C, Silva AT, et al. Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis* **2002**; 34: 69-73.
28. Machado PRL, Rosa MEA, Guimarães LH, et al. Treatment of disseminated leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* **2015**; 61: 945-9.
29. Machado PRL, Rosa MEA, Schriefer A. American Tegumentary Leishmaniasis in Bahia, Brazil. *Nederlands Tijdschrift Voor Dermatologie En Venereologie* **2010**; 20: 645-9.
30. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Available at: <http://portal.saude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LT-Casos.pdf>. Accessed 03 May 2015.
31. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, 2nd ed. Editora do Ministério de Saúde, Brasília, Brazil: 2010.
32. Minodier P, Parola P. Cutaneous leishmaniasis treatment. *Travel Med Infect Di* **2007**; 5: 150-8.
33. Nassiri-Kashani M, Firooz A, Khamesipour A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *JEADV* **2005**; 19: 80–3.
34. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol* **2011**; 86:1092–101

35. Queiroz A, Sousa R, Heine C, et al. Association between an emerging disseminated form of Leishmaniasis and *Leishmania (Viannia) braziliensis* strain polymorphisms. J Clin Microbiol **2012**; 50: 4028-34.
36. Rafea M, Ingen-Housz-Oro S, Méry L et al. Traitement par fluconazole de la leishmaniose cutanée chez l'enfant. Ann Dermatol Venerol **2007**;134: 682-7.
37. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Sierra GAR, Yadon ZE. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. PLoS ONE **2013**; 8: 618-43.
38. Romero GA, Guerra MVF, Paes MG, et al. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. Am J Trop Med Hyg **2001**; 65: 456-65.
39. Santos JB, Jesus AR, Machado PR, et al., Antimony plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied topically in low doses enhances healing of cutaneous Leishmaniasis ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Infect Dis **2004**; 190:1793-6.
40. Savioli L, Velayudhan R. Small bite, big threat: World Health Day 2014. East Mediterr Health J, La revue de sante de la Mediterranee orientale, al-Majallah al-sihhiyah li - sharq al - mutawassit. **2014**; 20:217–8.
41. Schriefer A, Guimarães LH, Machado PR, Lessa MM, Lessa HA, Lago E. Geographic clustering of leishmaniasis in northeastern Brazil. Emerg Infect Diseases **2009**;15: 871-6.
42. Schriefer A., Schriefer ALF, Góes-Neto A, et al., Multiclonal *Leishmania braziliensis* population structure and its clinical implication in a region of endemicity for American Tegumentary Leishmaniasis. Infect Immun **2004**; 72 :508-14.
43. Silva, CGL. Avaliação da eficácia terapêutica do fluconazol na leishmaniose tegumentar humana, PhD Thesis, Federal University of Ceará, 2012.
44. Sklavos AV, Walls T, Webber MT, Watson AB. Cutaneous leishmaniasis in a child treated with oral fluconazole. Australas J Dermatol **2010**; 51:195–7.
45. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. J Am Acad Dermatol **2007**; 56:612–6.
46. Solomon M, Pavlotzky F, Barzilai A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodiumstibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. J Am Acad Dermatol **2013**; 68:284–9.

47. Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MML. High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna) braziliensis*. Clin Inf Dis **2011**; 53: 693-5.
48. Stewardson AJ, Leder K, Torresi J et al. Two Cases of Old World Cutaneous Leishmaniasis in Australian Travelers Visiting Morocco. J Travel Med **2010**; 17: 278–80.
49. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol **2003**; 13: 176-81.
50. Vries HJC, Reedijk SH, Schallig HDFH. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol **2015**; 16:99–109.
51. Weirather JL, Jeronimo SM, Gautam S, et al. Serial quantitative PCR assay for detection, species discrimination, and quantification of *Leishmania spp.* in human samples. J Clin Microbiol **2011**; 49:3892-904.
52. Willard RJ, Jeffcoat AM, Benson PM, Walsh DS. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. J Am Acad Dermatol **2005**; 52:977-87.
53. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1990:1–158. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39337/1/WHO_TRS_793.pdf. Accessed 03 May 2015.
54. World Health Organization. Control of Leishmaniasis: report of the meeting of the WHO Expert committee on the control of leishmaniasis. Geneva, 2010: 1- 949. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf. Accessed 03 May 2015.
55. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg **2010**;83 :1028-33.

XII. ANEXOS

ANEXO 1. Modelo do CRF

ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

ANEXO 3. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES

ANEXO 1. Modelo do CRF

<p>Posto de Saúde de Corte de Pedra</p> <p>CRF</p> <p>SIM – HUPES – UFBA</p> <p>ESTUDO DE EFICÁCIA DO FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR <i>LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS.</i></p>	
	<p>Número do LTCP _ _ _ _ _ </p>
<p>Data de Nascimento _ _ _ _ (mês:ano)</p>	<p>Iniciais Paciente _ _ </p>
	<p>(1) <input type="radio"/> Fluconazol (6,5 a 8 mg, por Kg/dia, por 28 dias)</p> <p>(2) <input type="radio"/> Glucantime® intravenoso (20 mg Sb^v/kg/dia por 20 dias)</p>

Elegibilidade

Número do LTCP: |_|_|_|_|_|_|_|_| Iniciais Paciente: |_|_|

Critérios de Inclusão		
Leishmaniose cutânea ulcerada não tratada;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Homens ou mulheres entre 18-65 anos;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Presença de pelo menos 1 (uma) lesão ulcerada ,em qualquer localização;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Máximo de 3 lesões ulceradas;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Diâmetro da lesão entre 1 e 5 cm;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Evolução clínica da doença não inferior a 1 mês e não superior a 3 meses;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
Diagnóstico clínico laboratorial obtido com pelo menos um dos seguintes exames: PCR ou cultura para leishmania positivo(a), IDRM positiva;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não

Para o paciente ser elegível, todas as respostas devem ser “Sim”.

Data: |_|_|/|_|/|_|_|_|_|

Assinatura do Investigador:

Crítérios de Exclusão		
Número do LTCP: 1_1_1_1_1_1_1_1 1_1_1_1	Iniciais Paciente:	
1. Historia de tratamento anterior para leishmaniose;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
2. Evidência de doença grave subjacente (cardíaca, renal, hepática ou pulmonar);	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
3. Pacientes com imunodeficiência ou anticorpo para HIV;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
4. Qualquer doença infecto-contagiosa não coltrolada como tuberculose, hanseníase, doença fúngica sistêmica (histoplasmose, paracoccidiodomicose) ou qualquer outra condição semelhante;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
5. Lactação, gravidez ou contracepção inadequada em mulheres com potencial para engravidar;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
6. Alergia ao antimoniato ou ao fluconazol;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
7. Falta de capacidade ou vontade de assinar o consentimento informado;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
8. Indisponibilidade antecipada para visitas/procedimentos do estudo;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não
9. Qualquer condição que comprometa a capacidade de aderir aos procedimentos do estudo;	<input type="radio"/> Sim	<input type="radio"/> Não

Para o paciente ser elegível, todas as respostas devem ser “Não”.

Data:	Assinatura do Investigador:
--------------	------------------------------------

Dados Pré-tratamento	N° do LTCP <input type="text"/>	Iniciais Paciente: <input type="text"/>
Exame Físico		
Parâmetros vitais	Data: <input type="text"/>	
Pressão arterial	<input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg	Pulso <input type="text"/> por min
Peso	<input type="text"/> kg	Temperatura <input type="text"/> , <input type="text"/> °C

Lesões cutâneas				
Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Foto das lesões realizada:	<input type="radio"/> sim	<input type="radio"/> não
Diagnóstico laboratorial:	IDRM <input type="text"/> x <input type="text"/>	Cultura para leishmania <input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg
PCR	<input type="radio"/> pos <input type="radio"/> neg	

Parâmetros laboratoriaisData:

Variável	Resultado		Variável	Resultado	
Leucócitos		[1/mm ³]	Creatinina		[mg/dl]
Hemoglobina		[g/dl]	Uréia		[mg/dl]
Hematócrito		[%]	SGOT / ASAT		[U/l]
Trombócitos		[1/mm ³]	SGPT / ALAT		[U/l]

Teste Rápido: positivo negativoData:

Assinatura do Investigador:

Avaliação D 15	N° do LTCP <input type="text"/>	Iniciais Paciente: <input type="text"/>
Exame Físico		
Parâmetros vitais		Data: <input type="text"/>
Pressão arterial	<input type="text"/> / <input type="text"/> mm Hg	Pulso <input type="text"/> por min
Peso	<input type="text"/> kg	Temperatura <input type="text"/> , <input type="text"/> °C

Lesões cutâneas				
Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Foto das lesões realizada: <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não

Parâmetros laboratoriais			Data: <input type="text"/>		
Variável	Resultado		Variável	Resultado	
Leucócitos		[1/mm ³]	Creatinina		[mg/dl]
Hemoglobina		[g/dl]	Uréia		[mg/dl]
Hematócrito		[%]	SGOT / ASAT		[U/l]
Trombócitos		[1/mm ³]	SGPT / ALAT		[U/l]

Eventos Adversos

1

2

3

4

Data:

|_|_|_|_|_|_|_|

Assinatura do Investigador:

Avaliação D 30 (Após término do tratamento) N° do LTCP

Iniciais Paciente:

Lesões cutâneas

Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		<input type="text"/> x <input type="text"/>	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Data:

Assinatura do Investigador:

Avaliação D 60 (30 dias após o término do tratamento)

Nº do LTCP | | | | | |

Iniciais Paciente: | | |

Lesões cutâneas				
Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Foto das lesões realizada: sim não

Data: | | | | | | | |

Assinatura do Investigador:

Avaliação D90 (60 dias após término do tratamento) 	N° do LTCP
Iniciais Paciente:	

Lesões cutâneas				
Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		x	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Foto das lesões realizada: <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não
Desfecho Clínico
CURA: sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/> FALHA: sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/> 2ª SÉRIE: sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

Data:	Assinatura do Investigador:
--------------	------------------------------------

Avaliação D 180 (6 meses após início da terapêutica	N° do LTCP _ _ _ _ _ _	Iniciais
Paciente: _ _		

Lesões cutâneas				
Lesão no.	Localização	Tamanho [mm x mm]	Atividade clínica *	Infiltração
1		_ _ x _ _	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
2		_ _ x _ _	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>
3		_ _ x _ _	a <input type="radio"/> cp <input type="radio"/> ct <input type="radio"/>	sim <input type="radio"/> não <input type="radio"/>

*a – ativa cp – cicatrização parcial ct – cicatrização total

Foto das lesões realizada: <input type="radio"/> sim <input type="radio"/> não

Data: _ _ / _ _ / _ _	Assinatura do Investigador:
-------------------------------	------------------------------------

ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

Universidade Federal da Bahia
Serviço de Imunologia

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: **ESTUDO DE EFICÁCIA DO FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS E LEISHMANIA (VIANNIA) GUYANENSIS.**

Paciente.....

Para ser lido por todos os participantes do estudo:

As informações a seguir descreverão o estudo e a forma como você vai participar. O investigador responderá quaisquer perguntas que você possa fazer sobre o estudo. Por favor, escute cuidadosamente e não hesite em perguntar qualquer coisa sobre as informações prestadas. Esse documento tem duas vias, e uma delas ficará com você.

Propósito do Estudo:

Nós estamos convidando você para participar de um estudo sobre a leishmaniose cutânea, que nós estamos fazendo no posto de saúde de Corte de Pedra. Esta doença é causada pela picada de um mosquito infectado e causa lesões na pele. Nós estamos pedindo para você participar deste estudo porque você apresenta essa doença e o tratamento com o antimonial (Glucantime®) pode não lhe curar, e é feito com uso de injeções diariamente por 20 dias. Por isso, queremos verificar se o tratamento com Fluconazol, que é usado por via oral, pode ser melhor que o Glucantime®. O Fluconazol já é usado há muitos anos para tratamento de outras doenças como micoses, e é considerado uma medicação segura. O objetivo deste estudo é avaliar a resposta ao tratamento da Leishmaniose Cutânea com Fluconazol.

Procedimentos do Estudo:

Se você decidir participar voluntariamente depois de ler este consentimento, uma história médica e um exame físico serão realizados. Serão também colhidos sangue e material da lesão de pele para que o diagnóstico de sua doença seja confirmado e o tipo de Leishmania que causa sua doença seja identificada. A retirada de sangue implica em dor pela picada da agulha no momento da coleta. Também pode haver um pouco de sangramento, que é normalmente evitado pela compressão da veia no local onde o sangue foi colhido. A biópsia é um procedimento utilizado de rotina no diagnóstico da Leishmaniose Cutânea que implica em dor local, apenas para aplicação de anestesia e posterior retirada de fragmento de pele com material esterilizado, obedecendo todas as normas de segurança e assepsia. Poderá ocorrer sangramento em pequena quantidade. A realização da biópsia de pele será feita apenas por médicos ou acadêmicos de medicina sob supervisão dos médicos participantes do referido projeto.

Se você for mulher e estiver em idade de poder engravidar, será realizado um exame de sangue para um teste de gravidez antes do início do estudo. Se você estiver grávida, não poderá participar do estudo. Se você não estiver grávida você poderá participar do estudo desde que concorde em fazer uso de algum método


Dr. Eduardo Martins Netto
Coordenador
CEP-MED/UFBA

1

contraceptivo (para evitar gravidez) durante e até por 2 meses após o final do tratamento. Neste caso os médicos do estudo irão orientá-la e fornecer o método contraceptivo mais conveniente para o seu caso. Se você engravidar durante o tratamento, você terá direito a acompanhamento médico até pelo menos 8 semanas após o parto.

Ao iniciar o estudo, você receberá o tratamento tradicional com injeções de Glucantime® por 20 dias ou o tratamento do estudo com Fluconazol na dose de 6,5 a 8 mg por kg por dia (cerca de 3 cápsulas de 150mg por dia para uma pessoa de 60kg), durante 28 dias. A decisão sobre que tipo de tratamento você irá receber será feita através de sorteio. Durante e após o término do tratamento você será examinado por um médico que fará exames para confirmar a cura da doença. Em duas diferentes ocasiões ao longo de 6 meses, serão realizados exame físico para verificar sua resposta ao tratamento e verificar se a doença não voltou. Você deverá voltar para uma consulta médica no primeiro, segundo, quarto e sexto mês após a alta. Isso é necessário para que se tenha certeza de que você ficou curado. Depois da última visita (sexto mês), a sua participação no estudo estará encerrada.

Se você não for curado com o Fluconazol você será tratado com outro medicamento (Glucantime®) durante 20 dias. Neste caso o período em que você permaneceu sendo tratado com Fluconazol não deverá apresentar risco para sua saúde ou prejudicar o tratamento da Leishmaniose cutânea com Glucantime®, uma vez que a doença é crônica e progride lentamente no decorrer de meses. Se você for não for curado com o Glucantime®, será retratado com outra série desta mesma medicação ou com outra medicação como a Anfotericina B, conforme recomendação do Ministério da Saúde.

Sigilo:


Pela sua participação neste estudo, há um risco que sua informação pessoal e médica seja conhecida por outros. Porém, nós faremos todo esforço para manter confidencial os achados de exame físico e as informações do prontuário médico; só você, os profissionais do posto de saúde de Corte de Pedra e os médicos investigadores terão acesso a elas. Você não será identificado em qualquer relatório ou publicações resultantes deste estudo.

Participação Voluntária:

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode recusar a participar ou desistir da participação a qualquer momento que você assim decidir. Sua recusa em participar de todo o estudo ou em parte deste, ou sua decisão de não mais participar do estudo, não afetará de modo algum qualquer tratamento que você precise no posto de saúde de Corte de Pedra. Isto também não vai prejudicar suas futuras relações com o posto de saúde. Você não terá qualquer custo extra neste estudo, porém caso isso aconteça você será ressarcido integralmente pelo Serviço de Imunologia. Caso você apresente qualquer problema associado a esta pesquisa, o Serviço de Imunologia lhe dará toda assistência médica necessária em Corte de Pedra ou em Salvador, no Hospital Universitário Prof. Edgard Santos. Informação adicional pode ser obtida no Serviço de Imunologia do Hosp. Univ. Prof. Edgard Santos em Salvador, com Dr. Paulo Machado. Tel: (71)3237-7353, (71)91994116.

Contatos:

Se você tiver qualquer outra questão sobre a sua participação ou de sua criança neste estudo ou sobre seus direitos e de sua criança como objeto de pesquisa, por favor contacte o Dr. Paulo Machado, nos telefones acima ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira, Rua do Limoeiro 137, Nazaré, Salvador, telefone: 3283-9275.

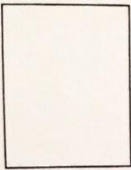

Dr. Eduardo Martins Netto
Coordenador
CEP.1994116

Consentimento: Eu ouvi e entendi estas informações. Minhas perguntas foram respondidas. Eu voluntariamente consinto a participação:

Assinatura do Paciente

Data

Hora



Impressão do Polegar do Paciente

Assinatura da Testemunha


Data

Hora

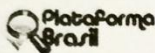
Assinatura do Investigador

Data

Hora


Dr. Eduardo Martins Netto
Coordenador
CEP-MCO/UNICAMP

ANEXO 3. Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPES

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP	
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	
1. Projeto de Pesquisa: ESTUDO DE EFICÁCIA DO FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS E LEISHMANIA (VIANNIA) GUYANENSIS.	2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 140
3. Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.	
4. Área do Conhecimento: Grande Área 2. Ciências Biológicas, Grande Área 4. Ciências da Saúde	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL	
5. Nome: Paulo Roberto Lima Machado	
6. CPF: 163.517.385-04	7. Endereço (Rua, n.º): PLINIO MOSCOSO 434 JARDIM APIPEMA apto 202 SALVADOR BAHIA 40155810
8. Nacionalidade: BRASILEIRA	9. Telefone: (71) 3247-5078
	10. Outro Telefone:
	11. Email: prlmachado@hotmail.com
12. Cargo:	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.	
Data: <u>23</u> / <u>04</u> / <u>2013</u>	
_____ Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE	
13. Nome: Universidade Federal da Bahia - UFBA	14. CNPJ: 15.180.714/0001-04
	15. Unidade/Orgão: FAC. MEDICINA DA BAHIA
16. Telefone:	17. Outro Telefone:
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.	
Responsável: <u>LOREANE LOUISE SILVA PINTO</u> CPF: <u>163 137 675-34</u>	
Cargo/Função: <u>DIRETORA</u>	
Data: <u>26</u> / <u>04</u> / <u>2013</u>	
_____ Assinatura Loreane Louise Pinto Diretora Faculdade de Medicina Universidade Federal da Bahia	
PATROCINADOR PRINCIPAL	



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE
OLIVEIRA ((MCO/UFBA))



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE EFICÁCIA DO FLUCONAZOL NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR LEISHMANIA (VIANNIA) BRAZILIENSIS E LEISHMANIA (VIANNIA) GUYANENSIS.

Pesquisador: Paulo Roberto Lima Machado

Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 2

CAAE: 15096813.3.1001.5543

Instituição Proponente: Universidade Federal da Bahia - UFBA

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 296.392

Data da Relatoria: 06/06/2013

Apresentação do Projeto:

As leishmanioses compreendem grupo de doenças contagiosas do gênero Leishmania. Estas doenças podem atingir as vísceras (leishmaniose visceral), a pele e/ou mucosas (leishmaniose tegumentar). As leishmanioses estão entre as seis doenças infecto-parasitárias mais importantes no mundo e são consideradas negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde.

O tratamento padrão da Leishmaniose tegumentar (LC) é feito com o antimonial pentavalente (Sbv) na dose de 15-20mg/Kg por dia durante 20 dias. No entanto, a falha de resposta ao tratamento tem sido descrita em até 50% dos pacientes. Atualmente as alternativas incluem outros medicamentos de uso parenteral como a pentamidina e anfotericina B cujo uso torna-se limitado seja pela toxicidade.

Neste contexto, há necessidade de se desenvolver tratamentos mais efetivos e por via oral. Recentemente foram descritos polimorfismos entre os genomas das L. (V.) braziliensis de Corte de Pedra, achados que dão suporte à hipótese de que a cepa parasitária tem importante papel em

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

UF: BA

Telefone: (71)3283-9210

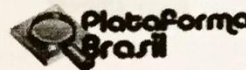
Município: SALVADOR

CEP: 40.005-150

E-mail: cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE
OLIVEIRA ((MCO/UFBA))



Continuação do Parecer: 296.392

desfechos complexos como forma de doença e, provavelmente, resposta terapêutica.

Um ensaio clínico com fluconazol em portadores de LC causada por *L. (V.) braziliensis*, documentou cura clínica em 75 a 100% dos casos, dependendo da dose utilizada, com aparecimento de efeitos colaterais mínimos. As diferentes espécies de *Leishmania* apresentam respostas terapêuticas distintas a um mesmo medicamento. Diante da eficácia do fluconazol no estudo piloto mencionado, é importante realizar estudo de viabilidade deste medicamento em diferentes centros brasileiros, com as duas espécies de *Leishmania* mais prevalentes em áreas geográficas de elevada endemicidade no Brasil, a exemplo da região Norte (*L. (V.) guyanensis*) e região Nordeste (*L. (V.) braziliensis*).

Objetivo da Pesquisa:

GERAL

Avaliar se a resposta terapêutica ao Fluconazol entre os pacientes com LC recrutados em duas áreas endêmicas distantes difere de acordo com a espécie e/ou cepa de *Leishmania* infectante.

SECUNDÁRIO

Avaliar se a resposta terapêutica ao Fluconazol nestes pacientes varia de acordo com a espécie e/ou cepa de *Leishmania* infectante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Intolerância ao esquema terapêutico (aparecimento de efeitos colaterais moderados ou severos que impeçam a continuidade do esquema terapêutico). O Sbv é o medicamento padrão para o tratamento da LTA no Brasil. Os efeitos colaterais mais comuns documentados em alguns pacientes são: cefaleia, artralgias ou náuseas. Na maioria das vezes são considerados leves e transitórios, regredindo mesmo sem a interrupção do tratamento. Em estudo piloto o Fluconazol foi bem tolerado (dose de 8 mg/kg) e apenas um paciente apresentou náuseas de leve intensidade. O investigador fará todo esforço para monitorar e minimizar os efeitos colaterais.

BENEFÍCIOS

O presente projeto tem potencial para identificar a eficácia de um medicamento por via oral no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), o que pode resultar numa importante

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

UF: BA

Telefone: (71)3283-9210

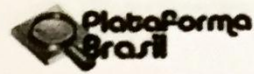
Município: SALVADOR

CEP: 40.005-150

E-mail: cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE
OLIVEIRA ((MCO/UFBA))



Continuação do Parecer: 296.392

contribuição para o controle terapêutico desta endemia. Tendo em vista que até o momento atual as drogas de escolha são de uso parenteral e com crescente índice de falha terapêutica aliada a diversos graus de toxicidade, o uso de um medicamento oral e com baixa toxicidade será de grande importância por oferecer um tratamento seguro e efetivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado de fase III, comparando Fluconazol (grupo de estudo), com Sbv (grupo controle) no tratamento da LC. O estudo será realizado em dois locais: Manaus/AM (Fundação Alfredo da Matta) e Corte de Pedra/BA (município de Tancredo Neves/BA), cujas espécies dominantes são *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Viannia) braziliensis*, respectivamente. Pacientes serão selecionados num total de 140 pacientes, com metade do número em cada centro.

Critérios de inclusão

- a- Leishmaniose cutânea ulcerada não tratada, com diagnóstico laboratorial obtido através de pelo menos um dos seguintes exames: exame direto da lesão, cultura ou PCR para *Leishmania* positiva(o), intradermoreação de Montenegro positiva.
- b - Idade: 18 a 65 anos
- c - Sexo: pacientes do sexo masculino e feminino
- d - Presença de no mínimo 1 lesão ulcerada, em qualquer localização
- e - Presença de no máximo 3 lesões ulceradas
- f - Diâmetro das lesões variando entre 1 e 5 cm
- g - Evolução clínica da doença não inferior a 1 mês e não superior a 3 meses

Critérios de exclusão

- a - Evidência de doença subjacente grave (cardíaca, renal, hepática, pulmonar) ou doença maligna
- b - Pacientes com imunodeficiência ou portadores de HIV
- c - Desnutrição protéica e/ou calórica grave
- d- Qualquer doença infecto-contagiosa em atividade e não-controlada, como tuberculose, hanseníase, doença fúngica sistêmica (histoplasmose, paracoccidiodomicose) ou qualquer outra condição semelhante
- e - Mulheres grávidas ou que estejam amamentando
- f - Alergia ao Sbv ou ao fluconazol

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

UF: BA

Telefone: (71)3283-9210

Município: SALVADOR

CEP: 40.005-150

E-mail: cepmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 296.392

- g - Histórico de tratamento anterior para leishmaniose
- h - Falta de capacidade ou de vontade de fornecer o consentimento informado (paciente e/ou pais/representante legal) e ausência de disponibilidade para as visitas ou para cumprir os procedimentos do estudo

Administração dos tratamentos do estudo

Antimoniato de meglumina (Glucantime®): ampolas com 5ml contendo 81mg de SbV por mL. Dose de 20mg/kg/dia por 20 dias, administrado por via endovenosa ou intramuscular. (2) Fluconazol: cápsulas contendo 150 miligramas do medicamento. Dose de 6,5 a 8 mg/kg de peso, por via oral, durante 28 dias. De cada paciente será coletado uma amostra de 20 ml de sangue venoso periférico, para a realização de testes laboratoriais, antes e 30 dias após o início do tratamento. Serão realizados: Hemograma (leucócitos, hemoglobina, plaquetas); creatinina, ureia, SGOT/AST, SGPT/ALT, além de beta-hCG em mulheres em idade fértil. Teste rápido para HIV será realizado antes da inclusão no estudo. Também será realizada a determinação da espécie e genótipo parasitário através isolamento dos parasitos a partir de aspirados das lesões e fragmentos de tecidos de biópsia de lesões tegumentares. Os pacientes incluídos no estudo deverão fazer uma avaliação clínico-laboratorial antes do início do tratamento e serão acompanhados após 6 meses do início da terapêutica para avaliação de cura, quando a sua participação no estudo estará encerrada, ficando esclarecido que se por acaso não for curado com o Fluconazol será instituído novo ciclo terapêutico com outro medicamento (Glucantime®).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE dirigido ao paciente está redigido em linguagem acessível, apresentando clareza quanto aos objetivos do estudo. Assegura confidencialidade, participação voluntária e gratuidade na participação da pesquisa. Adverte que mulheres grávidas não podem participar do estudo, e caso contrário, solicita a concordância em fazer uso de algum método contraceptivo durante e até 2 meses após o final do tratamento. Sinaliza o direito de recusar a participar ou desistir da participação do estudo, a qualquer momento assegurando ao sujeito da pesquisa que a sua decisão não afetará sua relação com o Posto de Saúde (Corte de Pedra). Existe referência aos contatos tanto com o pesquisador responsável quanto com o CEP-MCO.

Custos: adequados

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.005-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



Continuação do Parecer: 296.392

Cronograma: adequado

Recomendações:

-O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso do pesquisador com a resolução 196/96 CNS/MS (artigo IX.2 letra a).

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente a partir de 13/10/2011 e até o término do estudo. Solicita-se que também seja informado a data de inclusão do primeiro paciente.

- p) assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

CEP: 40.005-150

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br



MATERNIDADE CLIMÉRIO DE
OLIVEIRA ((MCO/UFBA))



Continuação do Parecer: 296.392

retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa; (RES CNS 196/96 III.3.n e p)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de Pesquisa ético que pode trazer benefícios para o indivíduo e a comunidade científica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SALVADOR, 07 de Junho de 2013

Assinador por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Rua do Limoeiro, 137

Bairro: Nazaré

UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.005-150

Telefone: (71)3283-9210

E-mail: cepmco@ufba.br