



# FÓRUM ENSINO • PESQUISA EXTENSÃO • GESTÃO

# FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas  
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:



APOIO:



# 24 a 27 setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

[www.fepeg.unimontes.br](http://www.fepeg.unimontes.br)

## Estudo multicêntrico de eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil: resultados obtidos no centro de Montes Claros-MG.

Fernanda Quadros Mendonça, Caroline Caldeira de Faria Santiago, Silvio Fernando Guimarães de Carvalho, Rosângela Maia e Silva, Tânia de Cássia Moreira Soares

### Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença crônica, potencialmente fatal para o homem, cuja letalidade pode alcançar 10% quando não se institui tratamento adequado. A crescente urbanização da doença ocorrida nos últimos 20 anos coloca em pauta a discussão das estratégias de controle empregadas. Com essa expansão da área de abrangência e o aumento significativo do número de casos, a LV passou a ser considerada pela Organização Mundial de Saúde uma das prioridades dentre as doenças tropicais [1].

A busca por novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses é considerada pesquisa estratégica prioritária pela Organização Mundial da Saúde, em virtude da elevada toxicidade, risco de resistência e custo alto dos medicamentos atualmente disponíveis. No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda o antimoniato de N-metil glucamina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, apesar da elevada toxicidade, via de administração parenteral e prolongada e eficácia terapêutica variável, incluindo resistência. A Anfotericina B é indicada a pacientes com intolerância ou refratariedade ao uso dos antimoniais, sendo usada como fármaco de primeira linha em gestantes, co-infectados HIV-LV e em pacientes com sinais de gravidade. As formulações lipídicas da anfotericina B lipossomal são de alto custo e seu uso fica restrito a pacientes com idade superior a 50 anos, em caso de insuficiência renal estabelecida, em transplantados renais, cardíacos e hepáticos ou quando há falha ou hipersensibilidade ao desoxicolato de anfotericina B [4].

O estudo realizado objetivou analisar a eficácia e a segurança do desoxicolato de anfotericina B, da anfotericina B lipossomal e da combinação anfotericina B lipossomal + antimoniato de N- metil glucamina, comparados com o tratamento padrão com o antimoniato de N-metil glucamina usado no país.

### Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto e randomizado para a avaliação da segurança e da eficácia do desoxicolato de anfotericina B, da anfotericina B lipossomal e da combinação anfotericina B lipossomal + antimoniato de N-metil glucamina no tratamento da LV. É um estudo cuja hipótese é de que os fármacos testados sejam pelo menos 8% superiores ao antimoniato de N-metil glucamina.

Esse estudo foi conduzido com pacientes adultos e crianças atendidos nos Centros de Referência em Leishmaniose localizados em Montes Claros –MG (Centro de Pesquisa em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros – CPDI–HUCF-UNIMONTES), Campo Grande – MS, Palmas- TO, Teresina –PI, Belo Horizonte –MG, Aracaju-SE e Fortaleza-CE.

As drogas e os esquemas terapêuticos testados foram: Grupo A: Antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime) 20mg Sb<sup>+5</sup>/Kg/dia, I.V. por 20 dias, com limite superior de três ampolas por dia. Grupo B: Desoxicolato de Anfotericina B (Anforicin B), 1mg/kg/dia, I.V, por 14 dias consecutivos, com dose máxima de 50mg/dia. Grupo C: Anfotericina B lipossomal (Ambisome) 3mg/kg/dia, I.V. por sete dias. Grupo D: Anfotericina B lipossomal (Ambisome) 10mg/kg, I.V em dose única + Antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime), 20mg Sb<sup>+5</sup>/Kg/dia I.V. por 10 dias, com limite superior de três ampolas por dia. Em setembro de 2012, devido à maior toxicidade apresentada pelo grupo de pacientes expostos ao desoxicolato de Anfotericina B verificada nos diferentes centros, este fármaco foi retirado do estudo.

O único requisito para participar da pesquisa foi o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão (Tabela 1). Os pacientes foram acompanhados com avaliação clínica e laboratorial nos dias 0, 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 e 180 da administração do fármaco.

Estão apresentados os resultados do estudo obtidos no Centro de Pesquisa de Montes Claros –MG desde o dia 27/04/2011, data da assinatura do termo de consentimento pelo primeiro paciente incluído neste centro, até o mês de Maio de 2014. Foram considerados para análise de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais apenas aqueles pacientes que até esta data já tinham concluído o estudo, um total de 56 pacientes.



## Resultados e Discussões

Dos 306 pacientes pré-triados no CPDI-HUCF-UNIMONTES, 68 foram triados e 58 foram incluídos, com 56 tendo concluído o estudo até o mês de maio de 2014. Dos pacientes que concluíram o estudo até essa data, 29 (51, 7%) pertenciam ao sexo feminino e 27 (48, 2%) ao sexo masculino, sendo que 39 deles (69,6%) tinham menos de 10 anos de idade. Tais dados contestam aqueles apresentados pelo MS [5], segundo o qual a doença afeta em maior proporção indivíduos do sexo masculino (61%), entretanto são compatíveis com o dado de que a doença é mais frequente em menores de 10 anos de idade (58%).

A maioria dos pacientes procedia de Montes Claros (41,7%) e da Jaíba (12,5%), sendo 47 (83,9%) da zona urbana e nove (16,1%) da zona rural, o que corrobora a ideia de que a Leishmaniose Visceral está em crescente processo de urbanização.

Quanto ao tratamento, 17 (30,3%) pacientes foram randomizados para o grupo A, sete (12,5%) para o grupo B, 16 (28,5%) para o grupo C e 16 (28,5%) para o grupo D. Dos 56 pacientes, 16 (28,5%) apresentaram eventos adversos sérios. No grupo A foram seis (35,2%) os relatos de eventos adversos sérios, sendo que três apresentaram elevação das enzimas hepáticas, dois evoluíram com prolongamento de internação por pneumonia nosocomial e um apresentou plaquetopenia e neutropenia. No grupo B, foram três (42,8%) os relatos de eventos adversos sérios. O primeiro paciente apresentou redução dos níveis de hemoglobina e do hematócrito entre os dias D0 e D7; o segundo, piora dos índices hematimétricos, hipotassemia e reação alérgica ao longo do tratamento e o terceiro, edema de membros inferiores e aumento dos níveis pressóricos após alta hospitalar. No grupo C, três (18,75%) pacientes evoluíram com evento adverso sério, sendo que um paciente apresentou exacerbação do quadro de asma e os outros dois apresentaram elevação das escórias nitrogenadas. No grupo D, foram registrados quatro (25%) eventos adversos sérios, sendo que um dos pacientes apresentou reação anafilática após infusão do lipossomal, outro apresentou alteração eletrocardiográfica (aumento do QTC) e os outros dois pacientes apresentaram eventos adversos que não estavam relacionado com o medicamento em estudo.

Ao longo do estudo, nove (16%) pacientes foram excluídos precocemente. No grupo A, foram quatro (23,5%) os pacientes excluídos precocemente. O primeiro apresentou aumento importante dos níveis de amilase, o segundo apresentou elevação dos níveis de TGO/TGP, o terceiro apresentou alterações eletrocardiográficas e o quarto paciente evoluiu com síndrome hematófagocítica. Três (18,75%) pacientes foram excluídos precocemente no grupo C, sendo dois por falha terapêutica e outro paciente foi excluído por ter permanecido por mais de 24 horas sem o uso da medicação em função do aumento das escórias nitrogenadas. Já no grupo D, dois (12,5%) pacientes foram excluídos precocemente. O primeiro paciente apresentou alteração eletrocardiográfica (aumento do QTC) e o segundo apresentou anafilaxia após infusão do lipossomal. Além disso, três (5,3%) pacientes perderam seguimento por não comparecerem à visita do dia 180, sendo dois pertencentes ao grupo A e um ao grupo D.

Considerando todos os pacientes incluídos na pesquisa, inclusive aqueles que foram excluídos precocemente ou perderam seguimento, 70,5% dos pacientes do grupo A obtiveram cura, sendo que a taxa de cura nos grupos B, C e D foram de 100%, 81,25% e 75%, respectivamente.

## Conclusão

Os dados obtidos nessa investigação no centro de Montes Claros confirmam a mudança de perfil epidemiológico apresentado pela LV no mundo, sendo uma patologia que vem apresentando crescente processo de urbanização. Quanto aos fármacos testados, é importante considerar que o Desoxicolato de Anfotericina B foi retirado do estudo devido à alta frequência de eventos adversos sérios, embora tenha apresentado taxa expressiva de cura. Essa análise ainda permite concluir que a Anfotericina B lipossomal apresentou menor ocorrência de eventos adversos sérios e foi muito efetiva em termos de melhora clínica dos pacientes, apresentando inclusive uma taxa de cura significativa entre os testados.

## Referências

- [1] GONTIJO, Célia Maria Ferreira and MELO, Maria Norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev. bras. epidemiol.* [online]. 2004, vol.7, n.3, pp. 338-349.
- [2] Chappuis, F. *et al.* Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*. v.5, n.11, p.873-882, nov. 2007
- [3] VERONESI, R.; FOCACCIA, R. *Tratado de infectologia*. 3ª. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 2167p.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 20011.

Apoio financeiro: MCT/FINDEP/MS/SCTIE/DECIT – CT – SAÚDE e FNS

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unimontes nº 1467



**FÓRUM** ENSINO • PESQUISA  
EXTENSÃO • GESTÃO

# FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas e culturais • Debates • Minicursos e Palestras

REALIZAÇÃO:



Unimontes  
Universidade Estadual de Maringá

APOIO:



FAPEMIG



FADENOR

**24 a 27**  
**setembro**

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

[5] Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

[6] Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2006

**TABELA 1:** Critérios de inclusão e exclusão de pacientes.

<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b>
Paciente tem idade entre > 6 meses e < 50 anos
Paciente cumpre com a definição de caso confirmado de LV: quadro clínico de febre $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ há uma semana ou mais, associado a hepato e/ou esplenomegalia, e com diagnóstico confirmado por: (um dos exames abaixo)
teste rápido do antígeno rK39
cultura de promastigotas a partir de aspirado de medula óssea (M.O.)
PCR de aspirado de M.O. ou sangue periférico
pesquisa direta de amastigotas em M.O.
Paciente concorda em participar de forma voluntária e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</b>
Paciente do sexo feminino com teste de gravidez positivo (beta HCG)
Paciente apresenta teste HIV positivo
Paciente é portador de doença crônica ou aguda que possa interferir no resultado do tratamento: diabetes mellitus, nefropatias, hepatopatias, cardiopatias, esquistossomose mansônica, malária, tuberculose etc.
Paciente apresenta outras co-morbidades que causam disfunção ou alteração da função Imune
Paciente está em uso de medicações que interferem na resposta terapêutica ou que causam interações medicamentosas prejudiciais
História de tratamento prévio com drogas leishmanicidas nos últimos 6 meses prévios à Inclusão
Paciente é usuário de drogas intravenosas ou outras dependências químicas
História de hipersensibilidade aos fármacos em teste
Paciente apresenta qualquer condição que impeça a realização do acompanhamento com a periodicidade preconizada pelo estudo – Especificar: