

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Infectologia e Medicina Tropical

Alex Miranda Rodrigues

**EFICÁCIA DO ENALAPRIL NA PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE  
INDUZIDA PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.**

Belo Horizonte

2012

Alex Miranda Rodrigues

**EFICÁCIA DO ENALAPRIL NA PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE  
INDUZIDA PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio Costa Rocha

Belo Horizonte

2012

Alex Miranda Rodrigues

**EFICÁCIA DO ENALAPRIL NA PREVENÇÃO DA CARDIOTOXICIDADE  
INDUZIDA PELO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA  
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio Costa Rocha

Conceito final:

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012.

BANCA EXAMINADORA.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Manoel Otavio Costa Rocha – UFMG – Orientador

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fernando Antônio Botoni – UFMG

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Vandak Alencar Nobre Junior – UFMG

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Francisco Dutra Souto – UFMT

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcelo Simão Ferreira - UFU

Rodrigues, Alex Miranda.  
R696e Eficácia do enalapril na prevenção de cardiotoxicidade induzida pelo antimoniato de meglumina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana [manuscrito]. / Alex Miranda Rodrigues. -- Belo Horizonte: 2012.  
109f.: il.  
Orientador: Manoel Otávio Costa Rocha.  
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.  
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Leishmaniose Cutânea/quimioterapia. 2. Toxicidade de Drogas. 3. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina. 4. Ensaio Clínico Controlado Aleatório. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Rocha, Manoel Otávio Costa. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WR 350

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima dos Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Francisco José Penna

### **Vice-Diretor da Faculdade de Medicina**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Prof<sup>a</sup>. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

## **COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL**

### **Coordenador**

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

### **Subcoordenador**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof<sup>a</sup>. Mariangela Carneiro

Prof<sup>a</sup>. Denise Utsch Gonçalves

Paula Souza Lage de Carvalho - Representante Discente Titular

Lourena Emanuele Costa - Representante Discente Suplente

## AGRADECIMENTOS

Alcançar mais esta etapa me parece uma ilusão. Dez anos atrás, quando iniciei esta caminhada nunca pensava em me tornar docente ou pesquisador. Pensava ser um médico da roça. No meu itinerário estou consciente de ter recebido muito mais do que pude doar. Sinto-me feliz e com sentimento de ter contribuído para o estudo das doenças negligenciadas em Carmo do Paranaíba, Arapuá, Paracatu, Chapada dos Guimarães, Cacoal e tantos outros lugares maravilhosos do nosso país, agradeço a todos os moradores destas cidades e para eles, dedico toda a minha alma que integra este minúsculo trabalho.

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, àquele que cega, ingênua e decididamente confiou muito em mim e colocou toda a sua força e paixão pelo conhecimento à minha disposição. Muitíssimo obrigado.

Ao Prof. Cor Jesus Fernandes Fontes, meu maior professor e exemplo, o principal responsável pelo médico que saiu da roça ter se tornado professor. Muitíssimo obrigado.

Ao Prof. Vandack Nobre Junior, pela disponibilidade, simplicidade e dedicação à docência.

Aos demais professores e funcionários desse Programa de Pós-Graduação, pelas contribuições nas diferentes etapas e tarefas inerentes a minha formação.

À Secretária Jussara Magalhães, cujo apoio e paciência foram fundamentais para a viabilização deste trabalho de pesquisa e para a conclusão do meu grau acadêmico.

À Equipe do ambulatório especializado de Cacoal, Rondônia, cujo apoio e disposição permitiram que este trabalho fosse executado.

À minha família, minha esposa Mariza, meus filhos Ana Luiza, João e Laura, meus pais Atoalpa e Walkíria e meus irmãos André e Alberto, que, mesmo à distância sempre me estimularam e apoiaram nesta empreitada.

Dedico este trabalho àqueles que me precederam e o tornaram possível com seus conhecimentos que abundam nas bibliotecas das faculdades. Muito obrigado.

Para Mariza:  
Como todo o resto, este trabalho pertence a você...  
Mariza é a minha neblina...

*(...)Diverjo de todo o mundo...Eu quase que nada não sei.Mas desconfio de muita coisa.(...)*

*(...)O senhor... Mire veja: o mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas – mas que elas vão sempre mudando. Afinam ou desafinam. Verdade maior. É o que a vida me ensinou. Isso que me alegra, Montão.(...)*

João Guimarães Rosa. Grande Sertão :Veredas.

## RESUMO

**Introdução:** A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa de caráter endêmico em todo o Brasil. O tratamento da LTA encontra-se fundamentado na utilização de antimoniais pentavalentes, drogas que apresentam elevada frequência de efeitos adversos, onde se destaca os efeitos cardiotoxicos, com potencial de arritmias graves e até mesmo óbito. Os inibidores de enzima conversora da angiotensina (ENALAPRIL) tem demonstrado em estudos observacionais efeito cardioprotetor durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina. **Objetivos:** Identificar o efeito dos ENALAPRIL na prevenção das alterações do intervalo QTc e da repolarização ventricular induzida pelos antimoniais pentavalentes. Identificar o efeito dos ENALAPRIL nos níveis de troponina T durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina e seu potencial como marcador de cardiotoxicidade. Identificar os efeitos adversos durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina e a influência do uso de ENALAPRIL. **Métodos:** Foi desenvolvido um ensaio clínico randomizado controlado, duplo cego, utilizando-se o enalapril, um ENALAPRIL, e comparando seu efeito com placebo. Trinta pacientes com diagnóstico de LTA e indicação do uso de antimoniato de meglumina foram aleatoriamente selecionados para utilizar placebo ou enalapril 5mg por dia. Os pacientes foram avaliados do ponto de vista clínico, laboratorial e eletrocardiográfico antes do início do tratamento e no 5º, 10º, 15º, 25º e 35º dias após o início do tratamento. Os traçados eletrocardiográficos foram avaliados após cegamento, sem que o médico que os avaliou soubesse a qual grupo o paciente em questão pertencia. **Resultados:** Os dois grupos eram comparáveis antes do tratamento, o grupo tratado com enalapril não apresentou prolongamento do intervalo QTc enquanto o grupo que utilizou placebo apresentou significativo prolongamento do intervalo QTc em todos os dias de avaliação eletrocardiográfica em segundo (Média±DP) 5º dia: enalapril 0,405±0,015 x placebo 0,437±0,030 (p=0,0019) , 10º: enalapril 0,408±0,019 x placebo 0,438±0,026 (p=0,0011), 15º enalapril: 0,407±0,017 x placebo 0,447±0,020 (p<0,0001), 25º: enalapril 0,404±0,019 x placebo 0,443±0,025 (p=0,002) e 35º: enalapril 0,395±0,028 x placebo 0,432±0,035 (p=0,014). O risco relativo para desenvolvimento de cardiotoxicidade leve (QTc>440<500) foi significativamente menor no grupo enalapril nos 5º, 10º, 15º e 25º dias de avaliação (Risco relativo (IC 95%)) 5º dia: 0,53 (0,33-0,86) (p=0,0063) , 10º: 0,57 (0,33-0,93) (p=0,0352), 15º dia 0,53 (0,33-0,86) (p=0,0063), 25º dia 0,53 (0,0063) (p=0,0063), mas não houve diferença no 35º dia 0,80 (0,62-1,03) (p=0,224). Não houve diferença nas demais variáveis de estudo. Os efeitos adversos atingiram 91,67% dos pacientes incluídos e ocorreram igualmente em ambos os grupos. **Conclusões:** O enalapril, um ENALAPRIL apresenta efeito cardioprotetor durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina.

**Palavras-chaves:** leishmaniose tegumentar americana; cardiotoxicidade; inibidores da enzima conversora da angiotensina; ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cutaneous leishmaniasis (CL) is an infectious disease endemic all over Brazil. Antimony compounds are the cornerstone of treatment of CL. This group of drugs has high frequency of adverse effects; an important effect is cardiotoxicity, leading to severe arrhythmias and even death. Inhibitors of angiotensin converting enzyme have shown in observational studies a cardioprotective effect during treatment of CL with meglumine antimoniate. **Objectives:** : The main objective is to identify the effect of ACE inhibitors on prevention of QTc enlargement and ventricular repolarization abnormalities induced by meglumine antimoniate. To identify the effect of ACE inhibitors in levels of troponin T during treatment of CL with meglumine antimony and the potential use of troponin T as marker of cardiotoxicity during treatment of CL with meglumine antimoniate. Identify adverse effects during treatment of CL with meglumine antimony and the influence of ACE inhibitors on adverse effects. **Methods:** : We conducted a randomized controlled trial, double-blinding using enalapril and placebo. thirty patients with definite diagnosis of CL and indication of use of meglumine antimoniate were randomly allocated to receive enalapril or placebo. All patients were clinically, electrocardiographic and laboratorial evaluate before the treatment and in the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 25<sup>th</sup> and 35<sup>th</sup> day after the beginning of treatment. ECG tracking were blinded read by a doctor that was unaware of which group the patient belong.

**Results:** Both groups were similar before treatment, the group treated with enalapril did not present with enlargement of QTc, but the group treated with placebo developed a significant enlargement of QTc in every day of electrocardiographic evaluation measured in second (Average±SD) 5th day: enalapril 0,405±0,015 x placebo 0,437±0,030 (p=0,0019) , 10th day enalapril 0,408±0,019 x placebo 0,438±0,026 (p=0,0011), 15th day enalapril:0,407±0,017 x placebo 0,447±0,020(p<0,0001), 25th enalapril 0,404±0,019 x placebo 0,443±0,025 (p=0,002) e 35th: enalapril 0,395±0,028 x placebo 0,432±0,035(p=0,014). The relative risk of developing mild cardiotoxicity was lower the group received enalapril on 5th, 10th, 15th and e 25th day of evaluation (Relative risk(CI 95%)) 5th day: 0,53(0,33-0,86) (p=0,0063) , 10<sup>o</sup> day: 0,57(0,33-0,93)(p=0,0352), 15<sup>o</sup>day 0,53(0,33-0,86) (p=0,0063), 25<sup>o</sup>day 0,53(0,0063) (p=0,0063), but there were none difference on 35th day 0,80(0,62-1,03) (p=0,224). There were none difference in other variables in this study. Adverse effect were reported in 91,67% of patients and the frequency were similar in both groups. **Conclusions:**Enalapril has a cardioprotective effect during treatment of CL with meglumine antimoniate.

**Keywords:** cutaneous leishmaniasis; cardiotoxicity; angiotensin converting enzyme inhibitors; randomized controlled trial.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– Medida do intervalo QT utilizada “ <i>Threshold method</i> ” .....	41
FIGURA 2	– Fluxograma do estudo.....	46

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas dos trinta pacientes com LTA tratados com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	45
Tabela 2 – Características principais dos pacientes que não concluíram a dose prevista de antimonial para tratamento de LTA ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012 .....	47
Tabela 3 – Efeitos adversos observados e relatados em trinta pacientes com LTA tratados com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	48
Tabela 4 – Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em trinta pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t não pareado...	49
Tabela 5 – Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em quinze pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t pareado.....	49
Tabela 6 – Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em quinze pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t pareado.....	50
Tabela 7 – Risco relativo para o desenvolvimento de cardiotoxicidade leve com intervalo QTc corrigido pela fórmula de Bazett em trinta pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	50
Tabela 8 – Amplitude da onda T (Tamp) em mV em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	51
Tabela 9 – Intervalo entre o pico e o final da onda T (Tp-Te) em segundo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	51
Tabela 10 – Dosagem de troponina T segundo o dia de tratamento em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....	51
Tabela 11 – Dosagem de troponina T entre os grupo ENALAPRIL e placebo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2),	52

ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....

- Tabela 12 – Amilase em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 53
- Tabela 13 – Amilase entre os grupos ENALAPRIL e placebo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 54
- Tabela 14 – Dosagem de creatinina em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. 54
- Tabela 15 – Dosagem de creatinina em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 55
- Tabela 16 – Dosagem de uréia em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 56
- Tabela 17 – Dosagem de uréia em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 56
- Tabela 18 – Dosagem de TGO em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 56
- Tabela 19 – Dosagem de TGO em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 57
- Tabela 20 – Dosagem de TGP em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 57
- Tabela 21 – Dosagem de TGP em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012..... 57
- Tabela 22 – Dosagem de GGT em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimonio de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Dosagem de TGP no grupo de 30 58

pacientes.....

Tabela 23 – Dosagem de GGT em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.....

58

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CD	Compact disc
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D.C	Depois de Cristo.
ECA	Enzima conversora da angiotensina
e.g.	<i>exempli gratia</i> (expressão em latim para “por exemplo”)
<i>et al.</i> ,	<i>et alia</i> (expressão em latim para “e outros/as”)
FAPEMAT	Fundação de amparo à pesquisa do estado de Mato Grosso
FIG.	Figura
GGT	Gama-glutamil transferase
i.e.	<i>Id est</i> (expressão em latim para “ou seja”, “em outras palavras”)
IC	Intervalo de Confiança
ENALAPRIL	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IRM	Intradermo reação de Montenegro
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LC	Leishmaniose cutânea
LTA	Leishmaniose tegumentar americana
LV	Leishmaniose visceral
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
MG	Minas Gerais
mg	Miligrama
MT	Mato Grosso
P	Valor p
PCR	Polimerase Chain Reaction
QT	Intervalo QT
QTc	Intervalo QT corrigido.
RO	Rondônia
RR	Intervalo RR
SbIII	Antimonial trivalente
SbV	Antimonial pentavalente.
SES	Secretaria de Estado de Saúde
SUS	Sistema único de saúde.
T	Onda t
TAB.	Tabela
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética.
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica

UFMG            Universidade Federal de Minas Gerais  
 UFMT            Universidade Federal de Mato Grosso  
 WHO/OMS        *World Health Organization / Organização Mundial de Saúde*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	19
2.1	ASPECTOS HISTÓRICOS.....	19
2.2	ASPECTOS PARASITOLÓGICOS DA LTA.....	21
2.3	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LTA.....	23
2.4	ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DA LTA.....	24
2.5	ASPECTOS TERAPÊUTICOS DA LTA.....	27
2.6	TERAPÊUTICA DA LTA AO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA.....	31
2.7	EFEITOS CARDIOTÓXICO DOS ANTIMONIAIS.....	32
2.8	MARCADORES DA CARDIOTOXICIDADE.....	33
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES E OBJETIVOS</b> .....	34
3.1	HIPÓTESES .....	34
3.2	OBJETIVO GERAL .....	34
3.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	34
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	36
4.1	PACIENTES.....	36
4.1.1	GRUPOS DE ESTUDO.....	37
4.2	VARIÁVEIS DE ESTUDO.....	37
4.3	TAMANHO DA AMOSTRA.....	37
4.4	PROCEDIMENTO DE PESQUISA.....	38
4.4.1	PROCESSAMENTO DOS TRAÇADOS ELETROCARDIOGRÁFICOS.....	40
4.4.2	DEFINIÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS/ CARDIOTOXICIDADE.....	41
4.4.3	COLETA E ANÁLISE DOS DADOS.....	42
4.5	ANALISE ESTATÍSTICA.....	43
4.6	APLICATIVOS.....	43
4.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	43
4.8	FINANCIAMENTO.....	43
4.9	PESQUISA BIBLIOGRÁFICA E REDAÇÃO DO ESTUDO.....	44
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	45
5.1	EFEITOS ADVERSOS.....	47
5.2	VARIÁVEIS ELETROCARDIOGRÁFICAS E TROPONINA T.....	48

5.2.1	INTERVALO QT <sub>c</sub> E REPOLARIZAÇÃO VENTRICULAR.....	49
5.2.2	TROPONINA T.....	52
5.3	VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS.....	53
5.3.1	AMILASE.....	53
5.3.2	FUNÇÃO RENAL.....	54
5.3.3	MARCADORES DE LESÃO HEPÁTICA.....	56
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>PROPOSIÇÕES</b> .....	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>67</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>77</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença negligenciada (BRASIL, 2010; PELISARI *et al.*, 2010) que atinge pele e mucosas, com alta incidência e prevalência no Brasil. A LTA determina elevada morbidade, e os tratamentos disponíveis são realizados com drogas com elevada ocorrência de efeitos adversos, que podem, inclusive levar à morte (KOPKE *et al.*, 1993; GONTIJO; CARVALHO, 2003).

O tratamento da LTA é usualmente feito com antimonial pentavalente (SbV), sendo a única droga desta classe utilizada em nosso meio o antimoniato de meglumina (BRASIL, 2010; BRASIL, 2007; PELISARI *et al.*, 2010), esta droga apresenta elevado índice de efeitos adversos, além de índices de cura em torno de 80% (SALDANHA *et al.*, 1999; SALDANHA *et al.*, 2000; DEPS *et al.*, 2000; RODRIGUES *et al.*, 2006). O uso de outras drogas como a anfotericina B e a pentamidina também está associado a um elevado número de efeitos adversos significativos, embora estejam indicadas nos casos de insucesso da terapia de primeira linha ou na presença de contraindicações para o uso dos antimoniais (AMATO *et al.*, 1997; BRASIL, 2007).

Os efeitos adversos mais graves relacionados aos medicamentos utilizados para o tratamento da LTA são os seguintes:

Esquemas com uso de antimoniato de meglumina, atualmente considerada a droga de primeira escolha: Dores articulares, dores musculares, insuficiência renal aguda, pancreatite, hepatopatia medicamentosa e cardiotoxicidade. A cardiotoxicidade destaca-se pelo risco de evolução de alterações da repolarização ventricular e prolongamento do intervalo QT e QTc para arritmias graves potencialmente fatais.

Esquemas com uso de pentamidina: Pancreatite aguda, hipoglicemia, diabetes mellitus, hepatopatia medicamentosa, arritmias cardíacas. Destaca-se como risco tardio mais grave para o surgimento de diabetes mellitus, relacionado à doses acumuladas superiores a 1,5 grama (BRASIL, 2007).

Esquemas com uso de anfotericina B: Reações pirogênicas agudas, insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos e hepatopatia medicamentosa.

Além dos problemas já citados, durante o tratamento com os antimoniais pentavalentes são descritos casos que evoluíram para o óbito, devido à toxicidade destes agentes, fato geralmente relacionado à carditoxicidade (KOPKE *et al.*, 1993; DESJEUX, 2004). Os efeitos cardiovasculares mais frequentemente descritos relacionam-se a alterações da repolarização ventricular e ao prolongamento do intervalo QT, situação já descrita e em doses relativamente baixas do medicamento (RIBEIRO *et al.*, 1999) e com potencial para desenvolvimento de formas graves de arritmias ventriculares, inclusive a *torsade des pointes* (VIGUER *et al.*, 1999; DESJEUX, 2004).

O prolongamento do intervalo QTc relaciona-se ao aumento no grau de dispersão temporal dos períodos refratários entre diferentes áreas da superfície cardíaca, potencializando a ocorrência do fenômeno de reentrada do estímulo elétrico e, conseqüentemente, aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita (ASHIKAGA, 1998). Desta forma, o aumento do QTc demonstrou ser um preditor independente de mortalidade cardíaca e cerebrovascular em vários estudos (SCHOUTEN *et al.*, 1991; GLANCY *et al.*, 1995; ASHIKAGA, 1998; de BRUYNE *et al.*, 1998; SAWICKI *et al.*, 1998). Em contrapartida, uma redução do intervalo QTc está associada a uma menor mortalidade pós-infarto agudo do miocárdio, além de melhorar o prognóstico de indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva (SCHOUTEN *et al.*, 1991; GLANCY *et al.*, 1995; ASHIKAGA, 1998; de BRUYNE *et al.*, 1998; SAWICKI *et al.*, 1998).

Várias drogas são identificadas como causadoras de prolongamento do intervalo QT e QTc, especialmente quanto associadas a cardiopatias ou a outros fármacos que atuam sinergicamente na eletrofisiologia cardíaca (MOSS, 1993), devendo ser esta uma preocupação quando do tratamento da LTA com o antimoníato de meglumina.

A literatura médica tem demonstrado que os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) apresentam um efeito como estabilizadores do intervalo QTc e da dispersão do QTc (BARR *et al.*, 1997; GONZÁLEZ-JUANATEY *et al.*, 1998), e seu uso tem sido defendido por alguns autores como uma opção para a prevenção da carditoxicidade induzida por agentes antitumorais (CARDINALE *et al.*,

2006; CARDINALE; SANDRI, 2010), e seu potencial efeito cardioprotetor durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina, já foi verificado em um estudo observacional(RODRIGUES *et al.*, 2007).

A cardiotoxicidade é um dos efeitos tóxicos mais significativos do antimoniato de meglumina utilizado em nosso meio para tratamento da LTA e leishmaniose visceral (LV), como já demonstrado previamente(RODRIGUES *et al.*, 2007). Esse estudo foi planejado com o intuito de se verificar se este efeito pode ser prevenido pela administração concomitante de um inibidor da ECA, em pacientes que recebem tratamento para LTA com este grupo de drogas.

A hipótese desta pesquisa é que a utilização de inibidores de enzima conversora de angiotensina pode diminuir a incidência de cardiotoxicidade relacionado ao uso de antimoniato de meglumina.

No Brasil a leishmaniose tegumentar americana atingem populações pobres residentes em áreas distantes dos serviços de saúde e são tratados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). A identificação de uma intervenção que aumente a segurança do tratamento da leishmaniose tegumentar americana pode ter um impacto significativo nas ações de controle da doença desenvolvidas no âmbito do SUS (PELISARI *et al.*, 2010).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A LTA é uma doença infecciosa não contagiosa, de evolução crônica, que atinge as estruturas da pele e mucosas, com variadas formas clínicas, podendo acometer o hospedeiro de forma localizada ou difusa. A LTA é causada por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida ao homem pela picada de insetos flebotomíneos(ANDRADE-NARVAEZ *et al.*, 2001; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

### 2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA LTA

A LTA já existia nas Américas quando do seu descobrimento, e os relatos mais antigos de LTA datam do século I D.C (LAINSON; SHAW, 1988; CAMARGO; BARCINSKI, 2003) e imagens encontradas em cerâmicas peruanas dos séculos V e X apresentam lesões mucosas características da doença que hoje denominamos como leishmaniose cutâneo-mucosa(LEANDRO; CAMPINO. 2003), também conhecida como espúndia.

Estudos de paleomedicina conseguiram diagnosticar lesões de pele e mucosas características da leishmaniose em múmias sul-americanas (SANTOS *et al.*, 2002).

O primeiro relato da ocorrência da LTA no Brasil encontra-se no documento da Pastoral Religiosa Político-Geográfica de 1827, citado no livro de Tello intitulado "Antiguidad de la Syphilis en el Peru", onde em viagem pela região amazônica o Frei Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros descreve lesões compatíveis com a doença(PESSOA, 1982).

As primeiras descrições clínicas da doença no Brasil são feitas por Cerqueira, em 1855, que observou a existência da "moléstia da pele", identificando-a clinicamente como botão de Biskra, denominação atribuída à leishmaniose tegumentar do Velho Mundo. Anos mais tarde, em 1895, na Itália, Breda descreveu a doença em italianos provenientes de São Paulo, sugerindo que esta doença era endêmica em nosso país naquela época (PESSOA, 1982).

As primeiras demonstrações de parasitos do gênero *Leishmania* deram-se em 1909, por Lindenberg, que encontrou formas parasitárias idênticas à *L. tropica*, que é parasito da leishmaniose do Velho Mundo, em lesões cutâneas de indivíduos que trabalhavam nas matas do interior do Estado de São Paulo (PESSOA, 1982). Gaspar Vianna, por considerar esse parasito diferente da *L. tropica*, batizou-o de *L. braziliensis*, ficando assim denominado o agente etiológico da "úlcer de Bauru", "ferida brava" ou "nariz de tapir", que são nomes populares ainda atribuídos à doença que hoje conhecemos como LTA (SANTOS; COIMBRA, 1994; ALTAMIRANO-ENCISO *et al.*, 2001; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007;)

De acordo com estudos epidemiológicos e pela distribuição geográfica dos parasitos identificados como *L. (V.) braziliensis* em diferentes ecossistemas, envolvendo vetores e reservatórios diversos, existe a hipótese de que a origem e difusão da doença humana tenha se iniciado a partir da região ocidental amazônica, principalmente ao sul do rio Marañón-Solimões-Amazonas. É possível admitir ainda que o processo de dispersão para outras áreas do Brasil é recente, ocorrida principalmente através do ciclo econômico da borracha, entre 1880 e 1912, que atraiu milhares de migrantes, entre eles muitos nordestinos. Após a decadência do ciclo da borracha na Região Amazônica, esses migrantes retornaram às terras de origem ou foram atraídos para o ciclo do café na região sudeste do Brasil. Outros ciclos econômicos posteriores do país, que também implicaram mobilidades sociais semelhantes, porém agora intensificados pelas facilidades de transporte como a construção de rodovias (1960-70), a mineração do ouro (1970-80) e a exploração de madeiras (1980-90), teriam contribuído para a expansão da endemia, que se verificou no Brasil nos últimos 30 anos. Essa teoria é reforçada pela comparação entre a heterogeneidade genética do parasito observado na região amazônica frente à homogeneidade genética de isolados encontrados em outras regiões do país, sugerindo sua introdução posterior, longe de sua origem e propagação pela "expansão clonal" da *L. (V.) braziliensis*(ALTAMIRANO-ENCISO *et al.*, 2001).

## 2.2 ASPECTOS PARASITOLÓGICOS DA LTA

Os parasitos do gênero *Leishmania* apresentam-se sob a forma amastigota em seus hospedeiros vertebrados. São estruturas arredondadas ou ovaladas sem flagelos, que parasitam o hospedeiro vertebrado em seu sistema linfomonocitário, alojando-se nos fagossomos dos monócitos, histiócitos e macrófagos, onde vivem e se multiplicam por divisão assexuada até romperem a célula, disseminando-se pela via hematogênica e linfática, iniciando uma reação inflamatória e proporcionando a atração de outros macrófagos, gerando um ciclo vicioso de infecção celular (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004).

A transmissão da doença inicia-se quando fêmeas de flebotomíneos ingerem as formas amastigotas de um animal infectado durante um repasto sanguíneo. Essas se alojam em partes de seu intestino e se transformam em promastigotas. No sistema digestivo dos vetores, multiplicam-se por aparente divisão simples e assexuada e migram para a probóscida do inseto, após aproximadamente 4 a 5 dias. A essa altura podem ser inoculadas na pele do hospedeiro vertebrado, junto com a saliva por ocasião de um novo repasto sanguíneo (PESSOA, 1982; HERWALDT, 1999; ROBERTS *et al.*, 2000; FALQUETO; SESSA, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

No Brasil, até a década de 70, todos os casos de LTA eram atribuídos a *L. braziliensis*. Com o aprimoramento das técnicas de análise e a intensificação dos estudos ecológicos e epidemiológicos, outras espécies foram descritas, sendo registradas, até o momento, pelo menos seis espécies causadoras da LTA (FALQUETO; SESSA, 2002; CAMARGO; BARCINSKI, 2003; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007), a LTA causada por estas espécies de parasitos pode apresentar particularidades clínicas e terapêuticas já descritas (ROMERO *et al.*, 2001) e estão divididas em dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia*, cujas espécies envolvidas são descritas a seguir.

*L. (Leishmania) amazonensis*: Apresenta-se distribuída principalmente na bacia amazônica, em áreas de florestas primárias e secundárias tipo várzea e igapó (Amazonas, Pará, Rondônia e sudoeste do Maranhão), e também na Bahia, Minas Gerais e Goiás. Este parasito está presente em outros países como Colômbia, Paraguai, Bolívia e Guiana Francesa. Tem como principal vetor o *Lutzomyia*

*flaviscutellata*, um flebotomíneo de hábito noturno e pouco antropofílico, e o *Lu. olmeca nociva* como vetor secundário no Amazonas e em Rondônia. É responsável, no homem, pela leishmaniose cutânea, cutâneo-mucosa e cutânea difusa anérgica(LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO e CAMARGO, 2004).

*L. (Viannia) braziliensis*: apresenta distribuição em todo o território nacional, além de vários países da América Central e do Sul (de Belize até a Argentina), sendo provável que nem todas correspondam exatamente ao mesmo parasito, mas que exista um complexo de subespécies. Apresenta como vetor o *Psychodopygus wellcomei* (antropofílico, com picadas diurnas e de maior atividade nas estações de chuva), além de outras espécies que vêm se adaptando em áreas peridomésticas, e ainda as de florestas primárias (*Lu. whitmani*, *Lu. migonei*, *Lu. pessoai*, *Lu. intermedia*, *Lu. carrerai*). Causa no homem a leishmaniose cutânea e a cutâneo-mucosa(LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO; CAMARGO, 2004).

*L. (Viannia) guyanensis*: distribuída ao norte do rio Amazonas no Brasil (Amazonas, Pará, Amapá e Roraima), e também em outros países como as Guianas, Peru, Equador e Venezuela. Tem como vetores *Lu. umbratilis* (primariamente), *Lu. anduzei* e *Lu. whitmani* (secundariamente) (LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO; CAMARGO, 2004).

*L. (Viannia) lainsoni*: distribui-se pela região Amazônica, sendo descrita até então no Pará, e mais recentemente Rondônia. Tem como único vetor conhecido e de baixa antropofilia a *Lu. ubiquitalis*, causando com pouca frequência a leishmaniose cutânea(LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO; CAMARGO, 2004).

*L. (Viannia) naiffi*: distribui-se pelo Brasil nos Estados do Amazonas e Pará, e na Guiana Francesa. É transmitida provavelmente por 3 espécies de flebotomíneos – *Psychodopygus paraensis*, *Ps. ayrozai*, *Ps. aquamiventris* – que apresentam alta antropofilia e cujos hábitos zoofílicos são pouco conhecidos. Causa no homem principalmente a leishmaniose cutânea(LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO; CAMARGO, 2004).

*L. (Viannia) shawi*: encontrada no Estado do Pará, sendo o vetor uma espécie do complexo *Lu. whitmani*, que tem como habitat natural os troncos das árvores de florestas primárias, atacando avidamente quando

importunados(LAINSON; SHAW, 1988; LAINSON, 1997; SILVEIRA *et al.*,1997; BASANO; CAMARGO, 2004).

### **2.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA LTA**

Estima-se que em todo o mundo ocorram dois milhões de novos casos de LTA a cada ano e que 350 milhões de pessoas em todo o mundo estejam sob risco de adoecer(HERWALDT, 1999; BASANO; CAMARGO, 2004; DESJEUX, 2004; ORGANIZAÇÃO MUNDIA DA SAÚDE, 2010). No Brasil, diminuição gradual da ocorrência da LTA foi registrada a partir da década de 50 do século XX. No entanto, esse quadro foi interrompido por um crescimento da incidência, nos últimos 20 anos, com ampliação da sua ocorrência geográfica, sendo encontrada em todos os estados brasileiros, sob diferentes perfis epidemiológicos. Este aumento observado nas duas últimas décadas está provavelmente relacionado ao processo de colonização de novas fronteira agrícolas, onde tem destaque as Centro-Oeste(SES-MT, 2004) e, mais recentemente, a região Norte(FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007). Estima-se que, entre 1985 e 2003, ocorreram 523.975 casos autóctones da infecção, com sua maior parte nas regiões Nordeste e Norte do Brasil(BASANO; CAMARGO, 2004).

São descritos três perfis epidemiológicos para a ocorrência da LTA em nosso país: silvestre, silvestre modificado e periurbano (BASANO; CAMARGO, 2004).

O perfil silvestre ocorre em surtos epidêmicos associados à derrubada das matas (construção de estradas, instalação de povoados em regiões pioneiras) e à exploração desordenada das florestas (extração de madeira, agricultura, mineração), ocorrendo predominantemente na Amazônia de um modo geral. O perfil silvestre modificado ocorre em surtos epidêmicos sazonais, em áreas já desmatadas, porém adjacentes a focos residuais de mata primária. A infecção tem lugar na interface da área peridomiciliar e nas áreas de mata, onde o homem costuma desenvolver atividades ligadas à agricultura, estando ligada às flutuações da densidade populacional dos flebotômíneos. O perfil periurbano ocorre em áreas de colonização antiga e com provável participação de animais domesticados como

reservatórios, como cães e equinos, ocorrendo em áreas periféricas de grandes cidades.

## **2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICOS DA LTA.**

A LTA apresenta as seguintes formas clínicas: cutânea, mucosa, cutâneomucosa, difusa e disseminada.

A forma cutânea da LTA, também denominada leishmaniose cutânea (LC) é a forma clínica a mais comum e que atinge 85% dos pacientes, vem causando significativa morbidade em nosso país, especialmente em áreas rurais, onde o acesso a cuidados de saúde é mais precário, atingindo predominantemente indivíduos do sexo masculino e em idade produtiva. Clinicamente, a LC define-se pela presença de lesões de pele que se iniciam no ponto de inoculação das formas infectantes do parasito. A lesão primária é geralmente única, embora eventualmente múltiplas picadas do flebotômico ou a disseminação do parasito possam gerar várias lesões. Surge, após um período de incubação variável de 10 dias a três meses (MARSDEN, 1985; FALQUETO; SESSA, 2002; BRASIL, 2007), como uma pápula eritematosa que progride lentamente para nódulo. Acompanha-se de adenopatia regional, com ou sem linfangite, em 12% a 30% dos casos. Com a evolução, ocorre notável polimorfismo da lesão, sendo possível apresentar-se com aspecto impetigóide, liquenóide, tuberculóide, lupóide, nodular, vegetante e ectimatóide. São frequentes e consideradas típicas as ulcerações com bordas elevadas, endurecidas e com tecido de granulação ao fundo (CASTRO *et al.*, 2002; FALQUETO; SESSA, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007). A cura espontânea pode ocorrer naturalmente num período de seis meses a três anos, embora nessa situação haja risco de 2% e 10% de evolução tardia para a forma mucosa (FALQUETO; SESSA, 2002).

A leishmaniose mucosa ocorre após disseminação hematogênica do parasito, atingindo mais frequentemente as vias aéreas superiores, sendo que 82% dos pacientes apresentam exclusivamente lesões nasais (FALQUETO; SESSA, 2002). As manifestações clínicas mais comuns são desconforto, ardência e obstrução nasais, coriza, formação de crostas hemáticas e sangramento nasal (MARSDEN, 1986; MARSDEN, 1994; FALQUETO; SESSA, 2002). O septo nasal

apresenta-se espessado, com infiltração da mucosa e eventualmente com desvio do septo para o lado oposto à lesão. Com a evolução da doença passa a predominar o aspecto destrutivo das lesões, ocorrendo ulceração e mutilação tecidual. Ao contrário da forma cutânea, a cura espontânea ocorre muito raramente (MARSDEN, 1986; MARSDEN, 1994; FALQUETO; SESSA, 2002). O comprometimento da boca, orofaringe e laringe, embora menos frequente que as lesões nasais, pode ser único em 6% dos pacientes ou associado ao acometimento nasal em 12% dos casos.

A leishmaniose cutaneomucosa reflete a disseminação hematogênica do parasito, na vigência de lesões cutâneas, mais comumente ocorrendo habitualmente nos três primeiros meses da doença. Em geral, os pacientes apresentam lesões que simulam o impetigo e o ectima (CASTRO *et al.*, 2002; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

A leishmaniose difusa constitui forma clínica com aspectos imunológicos próprios, sendo caracterizada pela anergia ao parasito, com virtual não resposta ao teste intradérmico de Montenegro. Manifesta-se com lesões de caráter infiltrativo e com abundância de parasitos (CASTRO *et al.*, 2002; FALQUETO e SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

A forma disseminada da LTA constitui forma clínica onde há grande número de lesões cutâneas, em geral com comprometimento do estado geral, mas boa resposta à terapêutica (CASTRO *et al.*, 2002; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

O diagnóstico da LTA envolve aspectos de caráter clínico, parasitológico, imunológico e epidemiológico. Em áreas distantes dos centros de saúde, a ocorrência de lesão sugestiva de LTA em associação com a possibilidade de exposição à transmissão, é considerada de alto valor diagnóstico. Entretanto, a associação de métodos parasitológicos e imunológicos tem sido utilizada com frequência na prática clínica, com vistas a aprimorar a acurácia diagnóstica dessa parasitose (CASTRO *et al.*, 2002; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

A pesquisa direta para a demonstração do parasito em material biológico do paciente é a técnica parasitológica mais utilizada (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Neste sentido, o uso de raspado, aspirado ou aposição (*imprint*) de tecido suspeito, corados pelos métodos de Giemsa ou Leishman, é o método mais utilizado para a confirmação parasitológica. A chance de encontrar o parasito em exames parasitológicos é inversamente proporcional ao tempo de duração da lesão. A sensibilidade desses métodos, nos casos produzidos por *L. braziliensis*, é de aproximadamente 100% nos dois primeiros meses, 75% aos seis meses e 20% acima dos 12 meses de evolução da doença (GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004).

A demonstração do parasito no material biológico infectado ainda pode ser feita por isolamento em meio de cultura e inoculação em hamster. O desempenho desses métodos varia de 50% a 80%, dependendo do local e espécie de *Leishmania* envolvida (FALQUETO; SESSA, 2002; BASANO; CAMARGO, 2004). Entretanto, sua realização está condicionada a recursos tecnológicos disponíveis apenas em serviços de referência e/ou pesquisa.

A intradermoreação de Montenegro (IRM) tem sido um dos métodos auxiliares mais utilizados para o diagnóstico da LTA. Consiste na injeção intradérmica de 0,1 ml de reagente padronizado de *Leishmania* e avalia a resposta imune celular do hospedeiro contra o parasito (CUBA-CUBA *et al.*, 1985). Uma reação positiva é caracterizada pela formação de pápula igual ou maior que 5 mm de diâmetro, 48 a 72 horas após a aplicação do antígeno. A positividade da IRM varia de 86% a 100%, sendo esta variabilidade de resposta associada às diferentes formas clínicas e espécies de *Leishmania* envolvidas (ROMERO *et al.*, 2001; BASANO; CAMARGO, 2004). Embora seja um instrumento de grande valia para o diagnóstico, a ocorrência de falsos resultados positivos pode ocorrer em indivíduos procedentes de áreas endêmicas, onde até 25% dos sadios podem ter sido previamente infectados pelo parasito. Pode persistir positiva também em indivíduos já tratados, mas sem doença ativa.

A negatividade à IRM pode ocorrer em pessoas com doença difusa, ou naqueles com doença em fase precoce (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003). A biópsia é empregada em casos de dúvida ou quando o diagnóstico diferencial com outras patologias, incluindo as neoplasias de pele, é

indispensável. Seu desempenho é prejudicado pela dificuldade de se normatizar os achados histopatológicos, bem como a discordância observada entre diferentes observadores (FURTADO, 1980). Técnicas como a imunoperoxidase, a imunofluorescência direta e a reação da polimerase em cadeia (PCR) podem ser usadas para a identificação do parasito na amostra. A utilização de tais técnicas está restritas a casos de difícil diagnóstico e executadas apenas em centros com alta incorporação tecnológica (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003).

Até o momento os métodos sorológicos de diagnóstico carecem de especificidade e sensibilidade para o uso clínico habitual, uma vez que é impossível distinguir entre doença atual ou pregressa por leishmaniose (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003).

## **2.5 ASPECTOS TERAPÊUTICOS DA LTA.**

Como outras doenças negligenciadas, o tratamento da LTA é restrito a poucas drogas, e neste caso específico, são de uso parenteral e que apresentam significativos efeitos adversos, dificuldades logísticas e de administração, além de elevado custo (MARSDEN, 1985; ROBERTS *et al.*, 2000; FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

O uso de drogas derivadas do antimônio remonta ao início do século 20, quando Gaspar Vianna utilizou pela primeira vez o tártaro emético (MARSDEN, 1985), um antimônio trivalente (SbIII), para o tratamento de um paciente com a forma mucosa da doença, com resultados surpreendentes. A eficácia dessa droga foi confirmada por outros autores e posteriormente, também demonstrada para a leishmaniose visceral na Europa e Ásia. Os antimônios trivalentes logo foram substituídos pelos antimônios pentavalentes, devido à sua maior estabilidade e menor toxicidade (MARSDEN, 1985; FALQUETO; SESSA, 2002; ).

O tratamento da LTA é o único tratamento antimicrobiano ainda baseado na utilização de metais pesados. A falta de opções terapêuticas mais seguras, devido fundamentalmente à falta de investimento e pesquisas na área das patologias que atingem populações pobres de países em desenvolvimento, faz dos

compostos antimoniais uma das poucas opções disponíveis para o controle das leishmanioses (MARSDEN, 1985; HERVALDT, 1999; DESJEUX, 2004).

Atualmente, duas formulações de antimoniais pentavalentes são utilizadas para o tratamento da LTA. O estibogluconato de sódio, que não é disponível em nosso país, e o antimoniato de meglumina, droga de primeira linha para o tratamento da LTA e LV no Brasil (MARSDEN, 1985; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

O antimoniato de meglumina é apresentado em ampolas de 5 ml, contendo 405mg de antimônio, sendo o medicamento distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde, para o tratamento da LTA e LV (BRASIL, 2007). Do ponto de vista farmacológico, o pico de ação desta droga acontece após uma hora da administração endovenosa ou intramuscular e cai cerca de 1% do valor de pico após seis horas. Mais de 80% da droga são excretados pela urina. Parte do antimonial pentavalente administrado é reduzida à sua forma trivalente, sendo responsável por vários dos seus efeitos tóxicos (MARSDEN, 1985).

De acordo com as orientações do Ministério da Saúde, a dose de meglumina a ser empregada para o tratamento da forma cutânea da LTA é de 10-20 mg/kg/peso por dia, durante 20 dias, com possibilidade de repetição de um segundo ciclo com duração de 30 dias, utilizando-se preferencialmente a droga nos limites superiores da dosagem, em caso de não resolução das lesões após 90 dias do término do primeiro ciclo (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007; PELISSARI *et al.*, 2010). Para o tratamento das formas com qualquer tipo de acometimento mucoso a dose preconizada é de 20mg/kg/dia por 30 dias, podendo este ciclo ser repetido uma única vez, caso não ocorra a cicatrização após 3 meses de acompanhamento (BRASIL, 2007; PELISSARI *et al.*, 2010).

Além de ser contra-indicado na gravidez (FALQUETO; SESSA, 2002; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BRASIL, 2007), o antimoniato de meglumina pode apresentar efeitos adversos cardíacos, hepáticos, pancreáticos, renais e, ocasionalmente, levar ao óbito (DESJEUX, 2004). As manifestações adversas mais frequentes são artralgia, mialgia, inapetência, cefaleia, febre, vômitos, tontura e edema no local da aplicação, particularmente em pacientes idosos e portadores de comorbidades. Esses pacientes devem ter avaliação clínica prévia ao uso dos

antimoniais, além de cuidadoso seguimento durante o tratamento (MARSDEN, 1985; HEPBURN *et al.*, 1994; SUNDAR *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 1999; SALDANHA *et al.*, 1999; SALDANHA *et al.*, 2000; PASSOS *et al.*, 2001; FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BASANO; CAMARGO, 2004; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2004; BRASIL, 2007). Efeitos adversos de maior gravidade são descritos em pacientes que apresentam a coinfeção com o HIV (DELGADO *et al.*, 1999).

Embora a piora das lesões de LTA no início do tratamento possa ocorrer com qualquer droga, e possivelmente reflete uma reação exacerbada pelos parasitos mortos, semelhante à reação de Jarisch-Herxheimer, deve-se estar atento a situações de risco de vida para pacientes com lesões mucosas acometendo laringe, onde a piora das lesões nas fases iniciais do tratamento pode levar a obstrução do fluxo aéreo(FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BRASIL, 2007).

Os efeitos adversos ocorrem mais frequentemente ao fim da terapia, o que sugere que o acúmulo tecidual de antimonial ou o aumento dos níveis do metabólito trivalente esteja implicado na ocorrência dos efeitos adversos (MARSDEN, 1985), embora fatores relacionados à qualidade da preparação de antimonial possam também determinar a ocorrência de efeitos adversos, como já foi demonstrado (SUNDAR *et al.*, 1998).

Os efeitos adversos cardiovasculares dos antimoniais relacionam-se às alterações da onda T e ao prolongamento do intervalo QT. Arritmias podem ocorrer, incluindo formas graves de arritmias ventriculares e *torsade de pointes* (MARSDEN, 1985; KOPKE *et al.*, 1993; VIGUER *et al.*, 1999).

Além dos antimoniais pentavalentes, várias drogas têm sido identificadas como causadoras de prolongamento do intervalo QT e QTc(MOSS, 1993). Cuidado especial deve ser tomado quanto administradas a cardiopatas, idosos, indivíduos com outras comorbidades cardíacas que cursam com prolongamento do intervalo QTc ou se associadas a outras drogas que atuam sinergicamente na eletrofisiologia cardíaca (ALGRA *et al.*, 1991; MOSS, 1993; DE BRUYNE *et al.*, 1998; SAWICKI *et al.*, 1998; BATUR *et al.*, 1999). Contudo, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), hoje extensamente utilizados para cardiopatas, são drogas que atuam como estabilizadores do intervalo e da dispersão do QTc (BARR *et al.*, 1997; GONZALEZ-JUANATEY, 1998), sendo

este efeito associado à diminuição da morbi-mortalidade cardiovascular em grupos de hipertensos e idosos (SCHOUTEN *et al.*, 1991; GLANCY *et al.*, 1995; DE BRUYNE *et al.*, 1998; SAWICKI *et al.*, 1998; ASHIKAGA, 1999). Embora ainda não se tem idéia clara do potencial protetor que este grupo de drogas tenha em prevenir a toxicidade cardíaca do antimonial, particularmente em grupos com comorbidades cardiovasculares, evidências observacionais já demonstraram que existe um possível efeito cardioprotetor quando estas drogas são utilizadas durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina, efeito este caracterizado pela estabilização do intervalo QTc (RODRIGUES *et al.*, 2007), fato este também já observado para outros grupo de drogas que apresentam cardiotoxicidade(CARDINALE, 2006).

O uso de medicamentos alternativos como a anfotericina B e a pentamidina é indicado nos casos de resistência ou impossibilidade de uso do antimoniato de meglumina, com a limitação da ocorrência efeitos adversos frequentes e graves, além de alto custo de tratamento e necessidade de serviços de maior complexidade para sua utilização (FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BASANO;CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007).

Poucos estudos foram realizados nas Américas utilizando as pentamidinas na terapêutica da LTA. Este grupo de drogas parece ser especialmente ativo contra *L. (V) guyanensis*, sendo hoje a droga de primeira escolha para áreas onde esta espécie é predominante, ou em casos onde o uso de antimoniais pentavalentes está contraindicado, ou foi ineficaz (ROMERO *et al.*, 2001; SIERRA ROMERO, 2001; FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BRASIL, 2007).

A anfotericina B tem de reconhecida ação leishmanicida, é a droga de segunda escolha para o tratamento da LTA, empregada quando não se obtém resposta ao tratamento com antimonial ou na impossibilidade de seu uso (FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BASANO;CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007). É considerada mais eficaz que os antimoniais no tratamento das lesões mucosas, porém seu uso rotineiro é impossibilitado pela alta frequência e gravidade dos efeitos adversos (FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BRASIL, 2007).

## 2.6 TERAPÊUTICA DA LTA COM ANTIMONIAIS

O índice de sucesso terapêutico com o esquema de antimoniato de meglumina descrito, isto é, cicatrização das lesões dos pacientes tratados após um primeiro ciclo de antimoniato de meglumina, é muito variável na literatura, indo de 26% a 100%, segundo diferentes autores e em estudos conduzidos em diferentes locais e serviços (SALDANHA *et al.*, 1999; PASSOS *et al.*, 2000; PASSOS *et al.*, 2001; ROMERO *et al.*, 2001; ANDRADE-NARVAEX *et al.*, 2001; DEPS *et al.*, 2003; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2004; SOTO *et al.*, 2005).

A variabilidade de resposta terapêutica provavelmente reflete a grande heterogeneidade de espécies de *Leishmania*, quanto à sua susceptibilidade aos antimoniais, bem como a ocorrência de diferentes tipos de resposta do hospedeiro à terapia antimonial. Exemplo disso são a negatividade da IRM e a presença de lesões cutâneas múltiplas, que funcionam como marcadores prognósticos, isto é, associados a maior índice de recidiva, ou pior resposta, respectivamente, em diferentes áreas do Brasil (PASSOS *et al.*, 2001).

A variabilidade de sensibilidade dos parasitos do gênero *Leishmania* ao tratamento antimonial é bem demonstrada. Em áreas periurbanas da região metropolitana do Rio de Janeiro, a literatura médica indica índices de sucesso de 84% no tratamento de pacientes com baixa dosagem de antimonial de 5mg/kg/dia, em coortes com seguimento de até 15 anos (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2004). Em outros locais do Brasil e da América do sul, mesmo dosagens mais altas não alcançam este índice de sucesso (SALDANHA *et al.*, 1999; PASSOS *et al.*, 2000; PASSOS *et al.*, 2001; ANDRADE-NARVAEX *et al.*, 2001; ROMERO *et al.*, 2001; DEPS *et al.*, 2003; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2004; SOTO *et al.*, 2005; RODRIGUES *et al.*, 2006). Modelos *in vitro* também têm demonstrado diferentes perfis de sensibilidade de *Leishmania* ao antimoniato de meglumina (CROFT *et al.*, 2001), identificando o surgimento de resistência de parasitos isolados de pacientes que receberam doses subcurativas destas drogas (GROGL *et al.*, 1992; CROFT *et al.*, 2001; LEANDRO; CAMPINO, 2003).

A baixa eficácia do tratamento convencional observada em alguns serviços representa mais um agravante na operacionalização do tratamento, especialmente para pacientes residentes em áreas afastadas dos centros de saúde

(SILVEIRA *et al.*, 1997; SILVA *et al.*, 1999; FALQUETO;SESSA, 2002; GONTIJO;CARVALHO, 2003; BASANO;CAMARGO, 2004; BRASIL, 2007). A ausência de indicadores que permitam identificar grupos de pacientes com potencial para pior resposta ou maior toxicidade aos antimoniais pentavalentes dificulta a tomada de decisão para a utilização de esquemas particularizados de tratamento, que possam ser mais adequados para grupos específicos de pacientes (AZEREDO-COUTINHO;MENDONÇA, 2002; SANTOS *et al.*, 2002).

## **2.7 EFEITOS CARDIOTÓXICO DOS ANTIMONIAIS.**

A cardiotoxicidade é, provavelmente, a condição que mais implica em risco de morte associada ao uso de antimoniais pentavalentes, estando possivelmente relacionada à ocorrência de morte súbita durante ou pouco após o uso desta medicação (MARSDEN, 1985; SUNDAR *et al* 1998; SALDANHA *et al.*, 2000; GONTIJO; CARVALHO, 2003; BRASIL, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2007; SADEGUIAN *et al.*, 2008; FRÉZARD *et al.*, 2009; KEDZIERSKI, L. *et al.*, 2009; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010). A cardiotoxicidade manifesta-se principalmente pelo prolongamento do intervalo QTc, taquicardia ventricular, alterações da repolarização ventricular, notadamente o achatamento e/ou inversão da onda T, elevação ou depressão do seguimento ST. De modo menos frequente, observam-se arritmias, principalmente extrassistolia ventricular e atrial e bradicardia (CHULAY *et al.*, 1985; HEPBURN *et al.*, 1994; RIBEIRO *et al.*, 1999; SALDANHA *et al.*, 2000; RODRIGUES *et al* 2006), algumas vezes mesmo após curto período de tempo e sob baixas doses(RIBEIRO *et al.*, 1999).

A cardiotoxicidade secundária ao uso de antimoniais pentavalentes decorre de mecanismos variados, como redução dos níveis de glutathiona intracelular, estresse oxidativo e dano à parede celular(KURYSHEV *et al* 2006; TIRMENSTEIN *et al* 1995), além de alterações nas correntes de cálcio, o que se associa ao prolongamento do intervalo QTc. As alterações nas correntes de cálcio parece ser mediado diretamente pelos derivados trivalentes que se acumulam ao longo da terapia com antimoniais(KURYSHEV *et al* 2006).

Embora a ocorrência de prolongamento do intervalo QTc tenha sido relacionado à maior idade dos pacientes, a cardiotoxicidade já foi identificada

inclusive em crianças, com 34% de incidência de alterações eletrocardiográficas, predominantemente alterações do intervalo QT e da repolarização ventricular(ZANONI *et al.*, 2009).

## **2.8 MARCADORES DA CARDIOTOXICIDADE.**

A cardiotoxicidade induzida pelos antimoniais tem sido tradicionalmente identificada e relatada por meio de relatos de alterações identificadas à eletrocardiografia. Deste modo o eletrocardiograma de repouso tem sido a principal ferramenta na identificação destas alterações e na condução destes problemas (MARSDEN, 1985; ; SALDANHA *et al.*, 2000; RODRIGUES *et al.*, 2006; RODRIGUES *et al.*, 2007; BRASIL, 2007).

Recentemente, com o avanço dos conhecimentos sobre lesão muscular cardíaca, e com conhecimentos advindos do diagnóstico e tratamento das cardiopatias(KOCIOL *et al.*, 2010), outros marcadores de lesão cardíaca tem sido descritos, como as troponinas (BRANCACCIO *et al.*, 2010). Embora estes marcadores já tenham sido propostos como possivelmente úteis quando da toxicidade induzida por quimioterápicos (CARDINALE;SANDRI,.2010), sua aplicabilidade no diagnóstico e acompanhamento da cardiotoxicidade induzida pelos antimoniais ainda não foi estudada.

### **3 HIPÓTESES E OBJETIVOS**

#### **3.1 HIPÓTESES**

Este estudo objetiva testar as seguintes hipóteses a testar:

- a) Os inibidores da enzima conversora da angiotensina exercem efeito cardioprotetor durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina manifestado pela diminuição do prolongamento do intervalo QTc.
  
- b) Há diminuição da ocorrência de cardiotoxicidade grave durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina quando se utilizam ENALAPRIL.

#### **3.2 Objetivo geral**

Avaliar a eficácia do uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina na prevenção da cardiotoxicidade causada pelo antimoniato de meglumina, em pacientes tratados para leishmaniose tegumentar americana.

#### **3.3 Objetivos específicos**

- a) Identificar o efeito dos inibidores de enzima conversora da angiotensina na prevenção do prolongamento do intervalo QTc dos pacientes em tratamento da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina.
  
- b) Identificar o efeito dos inibidores de enzima conversora da angiotensina (ECA) na prevenção de alterações da repolarização ventricular e arritmias cardíacas nos pacientes em tratamento da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina.
  
- c) Identificar o comportamento dos níveis séricos da troponina T durante o tratamento da Leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de

meglumina e o efeito dos inibidores de enzima conversora da angiotensina (ENALAPRIL) sobre ele.

d) Mensurar a ocorrência de efeitos adversos durante o tratamento da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi desenvolvido um ensaio clínico randomizado, controlado duplo-cego, baseado no serviço de infectologia do Ambulatório de Especialidades do Município de Cacoal – RO.

O principal desfecho foi o prolongamento do intervalo QTc. Analisou-se também a ocorrência dos seguintes desfechos secundários também foram estudados: alterações da repolarização ventricular, arritmias cardíacas, alterações nos níveis séricos de troponina T e efeitos adversos.

### 4.1 PACIENTES

Foram elegíveis para o estudo todos os pacientes atendidos no ambulatório de infectologia do ambulatório de especialidades do município de Cacoal-RO, com diagnóstico de LTA firmado por métodos parasitológicos ou imunológicos, e que apresentavam indicação para o tratamento utilizando antimoníato de meglumina segundo as normas do Ministério da Saúde do Brasil(BRASIL, 2007).

Critérios de exclusão:

- Idade menor de 18 anos ou maior de 70 anos.
- Recusa do paciente em entrar no estudo.
- Pacientes com contraindicação para o uso de ENALAPRIL
- Uso de ENALAPRIL para fins terapêuticos.
- Uso de outras drogas com ação no sistema cardiovascular.
- Presença de comorbidade significativa que pudesse influenciar no desfecho ou na toxicidade das medicações indicadas.
- Impossibilidade de acompanhamento durante o tratamento.
- Ser membro de populações vulneráveis – indígenas, população carcerária, portadora de deficiência, etc.

#### **4.1.1 GRUPOS DE ESTUDO.**

Grupo Experimental – Pacientes com diagnóstico de LTA receberam tratamento com antimoniato de meglumina e enalapril na dose de 5,0 mg por dia.

Grupo Controle - Placebo – Pacientes com diagnóstico de LTA que receberam tratamento com antimoniato de meglumina mais placebo.

#### **4.2 VARIÁVEIS DE ESTUDO.**

Sexo, idade, raça, esquema de uso de antimoniato de meglumina, dose em mg de antimoniato de meglumina e efeitos adversos / toxicidade, ocorrência de cardiotoxicidade, mensuração do intervalo QT bruto e corrigido, duração e amplitude da onda T, intervalo Tp-e, dosagem de troponina T, níveis de uréia, creatinina, amilase, TGO, TGP, efeitos adversos observados e relatados, indicação da suspensão do tratamento com antimoniato de meglumina devido à ocorrência de cardiotoxicidade ou outros efeitos adversos.

#### **4.3 TAMANHO DA AMOSTRA.**

Foi realizado cálculo da amostra necessária para a observação do principal desfecho deste estudo, o prolongamento do intervalo QTc.

O único estudo observacional que abordou o tema da cardioproteção com uso de inibidores de enzima conversora da angiotensina durante o tratamento com antimoniato de meglumina (RODRIGUES *et al.*, 2007), observou a ocorrência de prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina de pouco menos de 25% nos pacientes não tratados com ENALAPRIL e 6% para os pacientes que recebiam ENALAPRIL, considerando esse estudo, para testar a hipótese de uma diferença entre os dois esquemas terapêuticos de no mínimo 80% (nível de confiança de 95%, poder estatístico de 80%), considerou-se serem necessários 116 pacientes, sendo 58 no grupo controle e 58 no grupo teste. Considerando a compensação de eventuais perdas deveriam ser incluídos mais 14 pacientes, perfazendo um total de 65 no grupo controle e 65 no grupo experimental.

Posteriormente, durante a realização do ensaio, após a conclusão dos primeiros 18 pacientes, foi realizada uma análise preliminar com a comparação dos

grupos em estudo, verificando-se que já havia sido alcançada uma diferença estatística significativa entre os grupos de estudo para o desfecho principal do estudo, mesmo com essa amostra reduzida, a amostra foi então recalculada, considerando-se a diferença de prolongamento do intervalo QTc observada no grupo de 18 pacientes já incluídos no estudo, mantendo-se o mesmo rigor estatístico, foi observada a necessidade de apenas 5 pacientes em cada grupo(ANEXO C). O grupo de pesquisa optou pela conclusão do estudo com o número total de 30 pacientes sendo 15 em cada grupo de estudo levando-se em conta o número de pacientes já incluídos em ainda em acompanhamento, sendo, para se garantir maior validade parar o estudo.

#### **4.4 PROCEDIMENTO DE PESQUISA.**

Todos os pacientes foram recrutados para o estudo ao realizar o diagnóstico de LTA e iniciar a avaliação médica para o tratamento para leishmaniose. Após concordarem em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

A todos os pacientes incluídos na pesquisa foi garantida a confidencialidade, anonimato e privacidade das informações e dos dados obtidos na pesquisa.

Todos os dados e resultados obtidos foram utilizados exclusivamente para o alcance dos objetivos propostos nesta pesquisa, de acordo com a resolução 196/96 do CNS.

Após inclusão no estudo, atribuiu-se a cada paciente foi atribuído um número segundo tabela de aleatorização, em grupos de 10 pacientes. O número de inclusão de cada paciente indicava se o mesmo receberia enalapril 5,0 mg/dia ou placebo. Todo o processo de aleatorização não era de conhecimento do profissional que incluía e acompanhava o paciente no estudo, nem tão pouco era dito ao paciente se ele receberia enalapril ou placebo.

Os dois grupos de pesquisa receberam placebo ou enalapril acondicionados em cápsulas de aspecto idêntico manipuladas com esta finalidade exclusiva. O médico pesquisador, que realizava os exames médicos e acompanhava

cl clinicamente os pacientes nos dias previstos e o próprio paciente não sabiam qual o grupo de alocação.

Para fins da pesquisa utilizou-se enalapril de referência (Renitec® - MSD).

Todos os pacientes receberam o tratamento para LTA conforme orientação do Ministério da Saúde, segundo os seguintes esquemas.

Forma Cutânea – Antimoniato de Meglumina – 15 mg/kg/dia por 20 dias até o limite de 1215mg/dia.

Forma Cutâneo-mucosa e Mucosa – Antimoniato de Meglumina – 20 mg/kg/dia por 30 dias até o limite de 1215mg/dia.

Ao mesmo tempo, recebiam pelo enfermeiro que administrava a medicação uma cápsula com placebo ou enalapril, sem o conhecimento do enfermeiro, nem do médico que acompanhava o tratamento.

As medicações eram administradas uma vez ao dia no período vespertino sob supervisão de um enfermeiro em sala reservada para aplicação de medicações parenterais no ambulatório de especialidades de Cacoal.

Todos os pacientes realizaram as seguintes avaliações pré-tratamento, e nos dias 5, 10, 15, 25 e 35 do tratamento e 90 dias após o início do tratamento, para determinação da cura ou não da Leishmaniose. Quando as avaliações agendadas caíam em um final de semana ou feriado, ela era realizada adiantando-se ou atrasando-se sua realização em não mais que 24 horas.

- Exame clínico, com aferição da pressão arterial, pulso radial, temperatura, peso, ausculta cardíaca em 2 minutos.
- ECG de repouso digital com 12 derivações.
- Uréia, creatinina, amilase, TGO, TGP, GGT e Troponina T.

Foram excluídos do estudo todos os pacientes que:

- Manifestaram desejo de não mais integrar o estudo.
- Apresentaram efeitos adversos graves ou que exigiam a suspensão do tratamento antes que tenha sido aplicada menos que 50% da dose total preconizada de antimonial pentavalente.

- Não compareceram a mais de uma avaliação programada.

#### **4.4.1 Processamento dos traçados eletrocardiográficos.**

Todos os traçados eletrocardiográficos foram realizados em repouso no período da tarde após as 15:00 horas. Quando o paciente realizava aplicação do antimoniato de meglumina. O traçado eletrocardiográfico era obtido após sua aplicação e o uso do enalapril ou placebo. Todos os traçados foram realizados por um enfermeiro de nível superior treinado para o procedimento e familiarizado com o equipamento.

Todos os traçados foram realizados utilizando-se o eletrocardiógrafo digital Wincardio®(Micromed Biotecnologia Ltda), que permite a obtenção de eletrocardiograma de 12 derivações e que pode ser impresso e armazenado em arquivos digitais. Uma cópia impressa era analisada pelo médico que avaliava o paciente e utilizada para cuidado clínico do mesmo e anexa ao prontuário clínico.

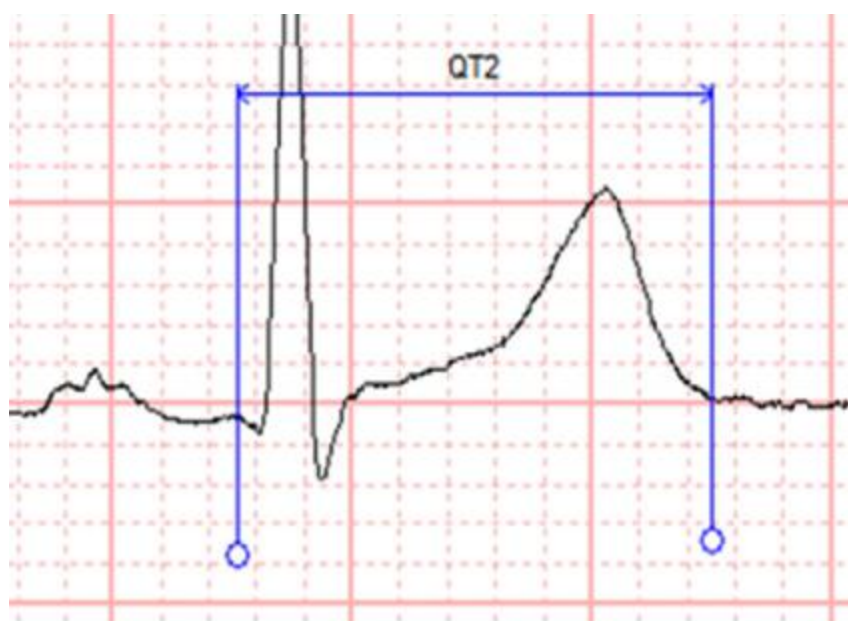
Caso o traçado eletrocardiográfico não tivesse condições de leitura, o eletrocardiograma era repetido. Apenas os traçados com 12 derivações legíveis foram codificados e armazenados para posterior análise.

Para uso na pesquisa, uma cópia digital de cada traçado foi codificada pelo enfermeiro que realizava o eletrocardiograma e armazenada em meio digital, com vistas ao cegamento da análise dos traçados utilizados na pesquisa, sem a participação ou o conhecimento do médico que analisaria posteriormente o traçado.

Sempre que se completava 70 traçados eletrocardiográficos, os mesmos eram analisados manualmente pelo médico pesquisador, sem que o mesmo tivesse conhecimento de qual paciente o traçado havia sido obtido. Somente após a análise do mesmo é que a codificação era aberta e os valores das variáveis eletrocardiográficas mensuradas eram inseridos no banco de dados. Esses traçados eram armazenados em uma mídia removível (CD), para as medidas das variáveis eletrocardiográfica. Todas as medidas de amplitude e duração foram medidas manualmente na tela de um microcomputador utilizando-se um cursor e uma régua digitais disponíveis no *software* Wincardio®, fornecido junto com o eletrocardiógrafo.

Para a análise das variáveis eletrocardiográficas utilizou-se sempre a derivação DII, com análise de 3 ciclos, registrando-se sempre a medida obtida onde o intervalo QTc fosse maior. O intervalo QT foi calculado pelo “*Threshold method*”(Figura 1), em uma tradução livre o método do limiar(SALVI *et al.*, 2011).

FIGURA 1 – Medida do intervalo QT utilizada “*Threshold method*”



Foram mensuradas as seguintes variáveis eletrocardiográficas:

- Duração do intervalo QT em segundos.
- Amplitude da onda T em milivolts.
- Mensuração do intervalo entre o pico e final da onda T (Tp-e) em segundos.
- Duração do intervalo RR em segundos.

Foram calculadas as seguintes variáveis eletrocardiográficas.

- Correção do intervalo QT pela fórmula de Bazett:  $QTc = QT / (RR)^{0,5}$

Adicionalmente avaliou-se a ocorrência de outras alterações eletrocardiográficas como: arritmias, bloqueios de condução, alterações isquêmicas e a ocorrência de supra ou infradesnivelamento do seguimento ST.

#### **4.4.2 DEFINIÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS/ CARDIOTOXICIDADE.**

Os efeitos adversos foram classificados em leves, moderados e graves e a cardiotoxicidade em leve ou grave, conforme descrito abaixo:

- Efeitos adversos leves: Presença de sinais ou sintomas relacionados com o uso da medicação que foram ser tolerados pelo paciente, sem necessidade de interferência medicamentosa sintomática, nem de interrupção da terapêutica específica.
- Efeitos adversos moderados: Sinais ou sintomas relacionados ao esquema terapêutico que puderam ser suportados com uso de medicamentos sintomáticos. A necessidade de suspensão temporária do tratamento específico, nestes casos, seria considerada após avaliação da resposta ao uso de sintomáticos.
- Efeitos adversos graves: Sinais ou sintomas não contornáveis a não ser com a suspensão da medicação específica (alterações da função renal, hepática, pancreática ou cardíaca, manifestadas clinicamente).
- Cardiotoxicidade leve - Prolongamento do intervalo QTc  $> 0,440$  e  $\leq 0,500$  segundo, alterações leves da repolarização ventricular, com achatamento da onda T e elevação ou depressão do segmento ST  $< 1,0$  mm.
- Cardiotoxicidade grave – Prolongamento do intervalo QTc  $> 0,500$  segundo, alterações graves da repolarização ventricular com inversão da onda T e elevação ou depressão do segmento ST  $\geq 1,0$  mm, ou a ocorrência de arritmia ventricular.

#### 4.4.3 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Os procedimentos para análise dos resultados incluíram as seguintes etapas:

Comparação das características gerais dos grupos de estudo, a fim de assegurar sua comparabilidade;

Avaliação da ocorrência de cardiotoxicidade e sua associação com o esquema de profilaxia proposto com a utilização dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Avaliação do perfil de resposta imunológica pré-tratamento, durante o tratamento e após o tratamento e sua associação com a cura e com o esquema de profilaxia proposto com a utilização dos ENALAPRIL.

Avaliação dos efeitos adversos mais frequentes.

Análise da informação coletada acerca dos pacientes que não permaneceram no estudo até o final do mesmo e avaliação de sua possível interferência nos resultados;

Para se realizar as devidas comparações entre os resultados observados nos grupos de estudo, foram utilizados testes de significância estatística, assim como demais procedimentos estatísticos pertinentes.

#### **4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os resultados foram analisados pelos programas citados e as características dos grupos foram comparadas utilizando-se teste t de Student não pareado, teste t de Student pareado e teste exato de Fisher. A força da associação foi calculada pela medida do risco relativo entre os dois grupos de estudo com cálculo do valor p e intervalo de confiança 95%.

#### **4.6 APLICATIVOS**

Foram utilizados os seguintes aplicativos para realização desta pesquisa:

- a) EPIDATA 3.1 – *software* de domínio livre.
- b) EPIDATA analysis – *software* de domínio livre.
- c) STATA 10 – *software* licenciado institucionalmente junto à FACIMED.
- d) Pacote de aplicativos BOffice – *software* de domínio livre.

#### **4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O estudo contou com a anuência de todas as instituições envolvidas, sendo inicialmente aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Julio Muller da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT, sob o número 678/CEP-HUJM/98 (ANEXO A), e posteriormente por todas as instâncias institucionais da Faculdade de Medicina da UFMG (ANEXO).

#### **4.8 FINANCIAMENTO.**

Este estudo obteve financiamento junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT), edital PPSUS 006/2009, e junto à UFMG para custeio das dosagens de troponinas. No Anexo E, encontra-se a declaração de apresentação de seminário do edital PPSUS referente a este financiamento.

#### **4.9 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA E REDAÇÃO DO ESTUDO**

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO, disponíveis para consulta junto à world wide web, onde os trabalhos foram identificados e obtidos nestes sítios ou pelo sítio [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br). Artigos não disponíveis foram pesquisados junto às bibliotecas da FACIMED em Cacoal e da Faculdade de Medicina da UFMG.

Foram utilizadas as seguintes palavras chaves para esta pesquisa: Leishmaniose, antimônio, intervalo QT, síndrome do QT longo, troponina, sistema renina-angiotensina, renina e inibidores de enzima conversora da angiotensina.

A redação desse estudo seguiu as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2011; FRANÇA; VASCONCELLOS, 2009).

## 5 RESULTADOS

Foram incluídos 43 pacientes com diagnóstico de Leishmaniose tegumentar americana atendidos no ambulatório especializado da Secretaria Municipal de Saúde de Cacoal, Rondônia e potencialmente elegíveis para integrar o estudo no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Todos os 43 pacientes foram submetidos à avaliação inicial e 13 foram excluídos do estudo pelas seguintes razões: comorbidade identificada na avaliação clínica eletrocardiográfica e laboratorial inicial - sete pacientes, critério de exclusão não identificado antes da avaliação inicial - um paciente, recusa a participar do estudo - dois pacientes, e dificuldade logística de seguir o tratamento supervisionado e agenda de retornos - três pacientes (FIGURA 2).

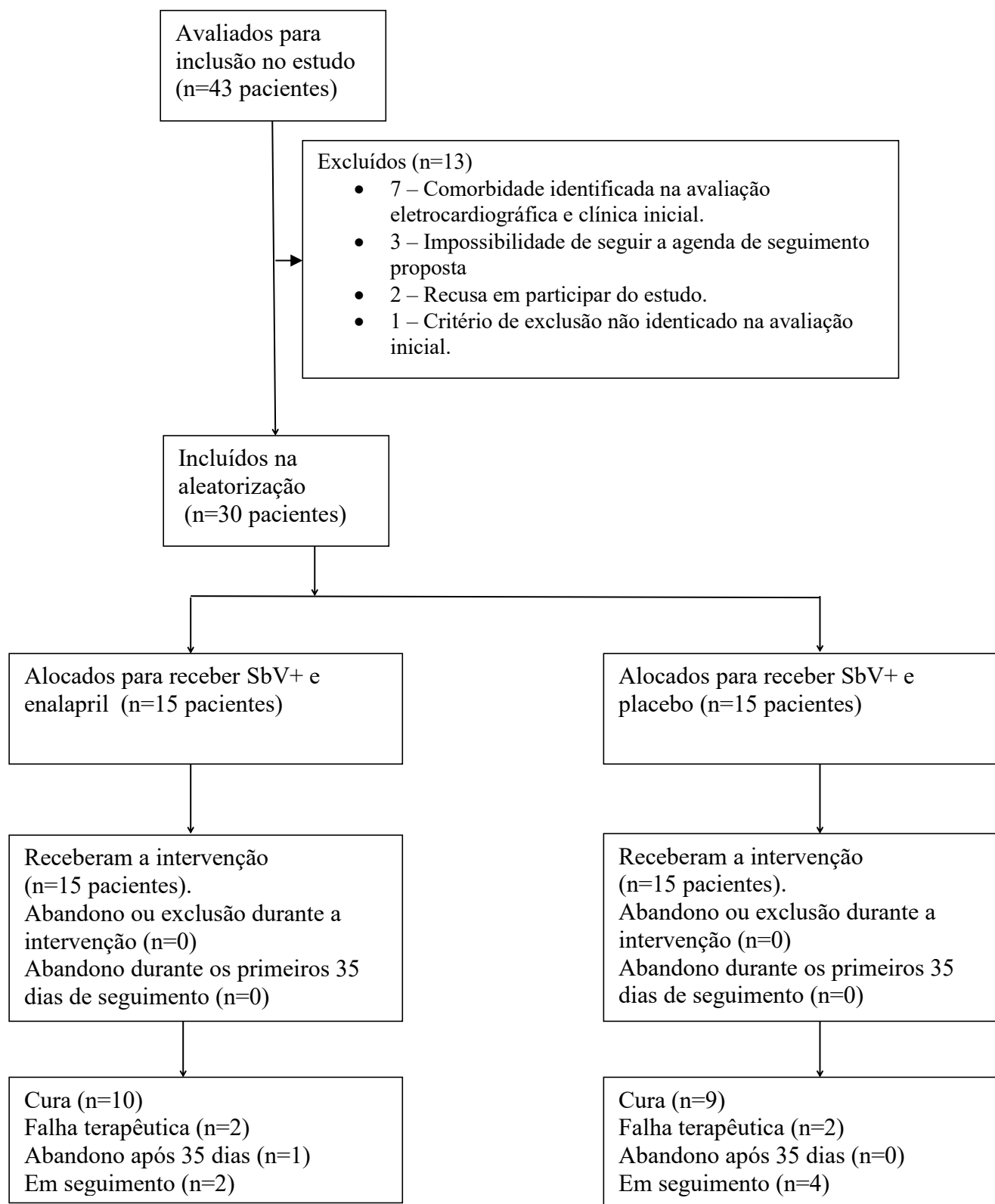
Quanto às características clínicas dos pacientes quando à inclusão no estudo, os grupos eram comparáveis quanto ao sexo, idade, forma clínica, dose média de antimoniatto de meglumina, peso e raça estão apresentadas na TAB 1.

Tabela 1 – Características clínicas dos trinta pacientes com LTA tratados com antimoniatto de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Número de Pacientes	Grupo 1(n=15)	Grupo 2(n=15)	p
<b>Sexo</b>				
<i>Masculino</i>	27	15	12	0,24*
<i>Feminino</i>	3	0	3	
<b>Idade</b>				
<i>Média(±DP)</i>		32,7(±7,9)	36,5(±7,7)	0,19
<i>Mediana(mínimo-Máximo)</i>		32(21-45)	38(25-50)	0,24
<b>Dose de antimoniatto de meglumina (kg/dia)</b>				
<i>Média(±DP)</i>		15,6(±1,8)	15,9(±1,8)	0,69
<i>Mediana(mínimo-Máximo)</i>		15,1(12,7-19,0)	15,2(13,7-19,7)	0,89
<b>Forma clínica</b>				
<i>Cutânea</i>	18	10	8	0,46
<i>Mucosa</i>	12	5	7	
<b>Raça</b>				
<i>Branca</i>	13	9	13	0,10
<i>Não branca</i>	5	6	2	
<b>Peso</b>				
<i>Média(±DP)</i>		72,2(±11,4)	67,0(±12,1)	0,25
<i>Mediana(mínimo-Máximo)</i>		73,0(54,0-77,3)	63,0(49-84)	0,29

\*-teste exato de fisher.

Figura 2 – Fluxograma do estudo.



### 5.1 - Efeitos adversos

Cinco pacientes (16,7%) apresentaram efeitos adversos graves que obrigaram à suspensão do tratamento, mas todos tomaram pelo menos 50% da dose de antimonial pentavalente proposta, estes cinco pacientes foram incluídos na análise. Um paciente apresentou hepatite grave, com necessidade de internação hospitalar no 36º dia de acompanhamento, sendo o 6º dia após o término do esquema de antimonial pentavalente, este paciente relatou consumo significativo de bebidas alcoólicas desde o dia seguinte após término do esquema. Nenhum dos pacientes apresentou efeitos adversos graves antes de usar 50% da dose preconizada. A descrição dos pacientes que não concluíram 100% da dose de antimonial prescrita está apresentada na TAB 2.

Tabela 2 – Características principais dos pacientes que não concluíram a dose prevista de antimonial para tratamento de LTA ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Paciente	Forma clínica	Grupo de estudo	Dias de tratamento completos	Dose dia de antimonial (mg/kg/dia)	Causa da suspensão do tratamento	Evolução
#7	Cutânea	Placebo	15	13,7	Efeito adverso grave - Urticária grave	Falha terapêutica
#16	Mucosa	Placebo	28	18,4	Efeito adverso grave - Pancreatite	Falha terapêutica
#18	Cutânea	Enalapril	10	14,6	Efeito adverso grave - Vômitos incoercíveis	Falha terapêutica
#22	Cutânea	Enalapril	16	12,7	Influenza com necessidade de internação hospitalar	Falha terapêutica
#24	Cutânea	Placebo	16	14,9	Cardiotoxicidade grave - Arritmia ventricular	Em acompanhamento

Os principais efeitos adversos observados e relatados estão apresentados na TAB 3. Não foram encontradas diferenças na ocorrência geral de efeitos adversos entre os dois grupos, e apenas um caso de cardiotoxicidade grave, com arritmia ventricular ocorreu no grupo que recebeu placebo, esta única ocorrência não apresenta significância estatística ( $p=1,0$ )

Vinte e seis pacientes haviam completado o período de observação de 90 dias ao final deste trabalho e quatro estavam ainda em seguimento após o tratamento. Considerando os pacientes que concluíram o período de observação, quatro evoluíram com insucesso terapêutico, um abandonou o segmento e 21 (80,8%) evoluíram para cura. Não houve diferença entre os grupos de estudo quanto ao desfecho cura ( $p=1,0$ )

Tabela 3 – Efeitos adversos observados e relatados em trinta pacientes com LTA tratados com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Efeito Adverso	Número de pacientes	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	Percentual
Artralgia	15	8	7	50
Mialgia	14	7	7	46,7%
Náuseas	4	2	2	13,3%
Dor abdominal	3	1	2	10,0%
Herpes zoster	3	1	2	10,0%
Vômitos	3	1	2	10,0%
Cefaleia	2	1	1	6,7%
Urticária	2	1	1	6,7%
Arritmia	1	0	1	3,3%
Dispneia	1	0	1	3,3%
Epistaxe	1	1	0	3,3%
Febre	1	1	0	3,3%
Hepatite	1	1	0	3,3%
Influenza	1	1	0	3,3%
Miíase	1	1	0	3,3%
Pancreatite	1	0	1	3,3%
Qualquer efeito adverso	25	12	13	91,7%
Nenhum efeito adverso	5	3	2	8,3

## 5.2 – Variáveis eletrocardiográficas e repolarização ventricular.

### 5.2.1 – Intervalo QTc.

Observou-se significativo efeito na estabilização do intervalo QTc no grupo que utilizou o enalapril. A diferença no intervalo QT está apresentada nas TAB. 4, TAB. 5 e TAB 6.

Tabela 4 - Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em trinta pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t não pareado.

Característica	Grupo 1(n=15)	Grupo 2(n=15)	P
<b>Intervalo QTc</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,405(±0,015)	0,408(±0,021)	0,636
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,405(±0,018)	0,437(±0,030)	0,0019
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,408(±0,019)	0,438(±0,026)	0,0011
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,407(±0,017)	0,447(±0,020)	<0,0001
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,404(±0,019)	0,443(±0,025)	0,0002
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,395(±0,028)	0,432(±0,035)	0,014

Tabela 5 –Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em quinze pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t pareado.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	P
Pré-tratamento	0,405(±0,015)	-----
Dia 5 de tratamento	0,405(±0,018)	0,910
Dia 10 de tratamento	0,408(±0,019)	0,575
Dia 15 de tratamento	0,407(±0,017)	0,840
Dia 25 de tratamento	0,404(±0,019)	0,770
Dia 35 de tratamento	0,395(±0,028)	0,223

Tabela 6 –Valores do intervalo QTc pela fórmula de Bazett em quinze pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012. Teste t pareado.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	P
Pré-tratamento	0,408(±0,021)	-----
Dia 5 de tratamento	0,437(±0,030)	0,0026
Dia 10 de tratamento	0,438(±0,026)	0,0002
Dia 15 de tratamento	0,447(±0,020)	<0,0001
Dia 25 de tratamento	0,443(±0,025)	<0,0001
Dia 35 de tratamento	0,432(±0,035)	0,0037

Não houve casos de cardiotoxicidade grave ( $QTc \geq 0,500$  s), mas houve casos de cardiotoxicidade leve, ( $QTc \geq 0,440$  e  $<0,500$  segundo). O risco relativo do desenvolvimento de cardiotoxicidade leve foi significativamente maior no grupo que recebia placebo em relação ao grupo que recebeu enalapril para todos os dias de avaliação exceto no 35º dia de observação, este efeito possivelmente foi menos pronunciado, pois neste dia todos os pacientes já não recebiam mais antimoniato de meglumina nem enalapril, TAB. 7.

Tabela 7 - Risco relativo para o desenvolvimento de cardiotoxicidade leve com intervalo QTc corrigido pela fórmula de Bazett em trinta pacientes com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

CARACTERÍSTICA	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	Risco Relativo (IC95%)	P
<b>QTc (Bazett)</b>				
<i>Dia 5 de tratamento(%)</i>	0(0)	7(46,7)	0,53(0,33-0,86)	0,0063*
<i>Dia 10 de tratamento(%)</i>	1(6,7)	7(46,7)	0,57(0,33-0,93)	0,0352*
<i>Dia 15 de tratamento(%)</i>	0(0)	7(46,7)	0,53(0,33-0,86)	0,0063*
<i>Dia 25 de tratamento(%)</i>	0(0)	7(46,7)	0,53(0,33-0,86)	0,0063*
<i>Dia 35 de tratamento(%)</i>	0(0)	3(20)	0,80(0,62-1,03)	0,224*

\*-Teste exato de Fisher.

As outras duas variáveis da repolarização ventricular medidas, a amplitude da onda T e a duração do intervalo entre o pico e final da onda T (Tp-Te), não demonstraram diferenças quando da utilização de placebo ou ENALAPRIL como pode ser verificado nas tabelas TAB8 e TAB9.

Tabela 8 - Amplitude da onda T (Tamp) em mV em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1(n=15)	Grupo 2(n=15)	P
<b>Amplitude da onda T.</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,508(±0,218)	0,497(±0,264)	0,905
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,496(±0,169)	0,444(±0,184)	0,703
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,408(±0,134)	0,399(±0,234)	0,906
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,375(±0,151)	0,350(±0,151)	0,748
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,390(±0,193)	0,344(±0,017)	0,588
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,412(±0,178)	0,386(±0,194)	0,758

Tabela 9 - Intervalo entre o pico e o final da onda T (Tp-Te) em segundo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1(n=15)	Grupo 2(n=15)	P
<b>Intervalo Tp-Te</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,090(±0,012)	0,141(±0,021)	0,353
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,087(±0,012)	0,083(±0,012)	0,403
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,088(±0,013)	0,086(±0,020)	0,773
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,095(±0,013)	0,093(±0,022)	0,752
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,087(±0,012)	0,089(±0,010)	0,735
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,078(±0,027)	0,092(±0,015)	0,156

### 5.2.1 – Troponina T.

Com o objetivo de verificar o comportamento da troponina T durante o uso do antimoníaco de meglumina. Não houve diferença entre os grupos nos níveis de troponina T na análise de todos os 30 pacientes TAB10 bem como na análise que separou os grupo que utilizaram placebo e enalapril TAB11.

Tabela 10 – Dosagem de troponina T segundo o dia de tratamento em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoníaco de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	P
Pré-tratamento	0,0130±0,0140	-----
Dia 5 de tratamento	0,0099±0,0014	0,217
Dia 10 de tratamento	0,0103±0,0020	0,282
Dia 15 de tratamento	0,0104±0,0027	0,286
Dia 25 de tratamento	0,0105±0,0036	0,344
Dia 35 de tratamento	0,0102±0,0006	0,407

Tabela 11 - Dosagem de troponina T entre os grupo ENALAPRIL e placebo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoníaco de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1(n=15)	Grupo 2(n=15)	P
<b>Troponina T</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0094±0,026	0,0175±0,0191	0,143
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0096±0,012	0,0101±,00112	0,363
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0098±0,0026	0,0106±0,0013	0,311
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0108±0,0015	0,0099±0,0037	0,475
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0104±0,0008	0,0106±0,0051	0,887
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,0103±0,0008	0,0100±0,0001	0,300

### 5.3 – OUTRAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS.

#### 5.3.1 AMILASE.

A amilase assintomática é comum durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina. Foi possível observar que há um aumento do valor da amilase inerente ao uso do antimonial, com valores significativamente maiores que os valores basais no 5º, 10º e 15º dia após o início do tratamento, essa significância caía no 25º e 35º dias após o tratamento, refletindo o grupo de pacientes que utilizaram esquema de 20 dias para LTA forma cutânea, enquanto os pacientes que utilizam o antimoniato de meglumina para a forma mucosa utilizam a medicação até 30 dias. Nas dosagens realizadas no 35º dia de seguimento observou-se normalização dos níveis de amilase, conforme apresentado na TAB 12. Houve apenas um caso de pancreatite clínica que motivou a suspensão do tratamento, em paciente do grupo placebo.

Não houve diferença entre os níveis de amilase apresentados entre os dois grupos de estudo TAB13.

Tabela 12 – Amilase em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média( $\pm$ DP)	Valor p
Pré-tratamento	73,20 $\pm$ 23,7	-----
Dia 5 de tratamento	111,81 $\pm$ 48,33	0,0003
Dia 10 de tratamento	108,96 $\pm$ 51,64	0,0013
Dia 15 de tratamento	98,84 $\pm$ 38,20	0,0037
Dia 25 de tratamento	88,13 $\pm$ 33,37	0,0605
Dia 35 de tratamento	73,67 $\pm$ 24,35	0,9511

Tabela 13 - Amilase entre os grupo ENALAPRIL e placebo em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2(n=15)	P
<b>Amilasemia</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	77,0±22,4	69,4±25,2	0,390
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	110,2±45,1	113,2±52,6	0,876
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	111,3±46,9	107,0±57,1	0,839
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	94,0±27,7	102,6±44,0	0,580
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	91,5±34,5	87,4±35,8	0,791
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	79,71±25,1	67,7±25,0	0,405

### 5.3.2 FUNÇÃO RENAL.

Não foi identificado qualquer efeito do tratamento nas dosagens de creatinina ou uréia durante o tratamento com antimoniato de meglumina, nem qualquer influência do grupo de estudo, enalapril ou placebo ao qual os pacientes foram alocados, conforme se pode verificar nas TAB14, TAB15, TA16. e TAB17.

Tabela 14 – Dosagem de creatinina em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	Valor p
Pré-tratamento	0,87±0,16	-----
Dia 5 de tratamento	0,92±0,15	0,232
Dia 10 de tratamento	0,90±0,16	0,378
Dia 15 de tratamento	0,93±0,16	0,138
Dia 25 de tratamento	0,87±0,15	0,922
Dia 35 de tratamento	0,91±0,16	0,291

Tabela 15 - Dosagem de creatinina em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	P
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,89±0,17	0,85±0,14	0,486
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,93±0,17	0,91±0,13	0,763
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,91±0,14	0,90±0,18	0,897
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,95±0,11	0,94±0,22	0,888
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,88±0,15	0,85±0,16	0,618
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	0,89±0,11	0,93±0,23	0,662

Tabela 16 – Dosagem de uréia em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	Valor p
Pré-tratamento	28,8±9,7	-----
Dia 5 de tratamento	28,4±6,2	0,852
Dia 10 de tratamento	38,0±53,9	0,362
Dia 15 de tratamento	28,9±8,5	0,960
Dia 25 de tratamento	25,3±6,4	0,137
Dia 35 de tratamento	27,3±8,6	0,594

Tabela 17 - Dosagem de uréia em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	P
<b>Uréia</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	29,13±10,33	28,47±6,30	0,854
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	27,33±6,89	29,29±5,66	0,435
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	29,92±3,26	47,50±73,21	0,342
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	28,00±6,93	28,64±7,78	0,834
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	25,90±7,49	25,73±6,21	0,955
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	26,57±6,97	28,29±11,57	0,743

### 5.3.3 – MARCADORES DE LESÃO HEPÁTICA.

Não foi identificado qualquer efeito significativo do tratamento nos níveis de transaminases ou gama-glutamil transferase, nem qualquer influência do grupo de estudo, enalapril ou placebo, em que os pacientes foram alocados. No 5º dia de tratamento observou-se discreto aumento nos níveis de TGP, porém com a média dentro dos valores de referência. Essa elevação não se manteve nas medidas dos demais dias, conforme apresentado nas TAB 18, TAB19, TAB 20, TAB 21, TAB 22 e TAB 23..

Tabela 18 – Dosagem de TGO em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	Valor p
Pré-tratamento	32,0±10,3	-----
Dia 5 de tratamento	35,2±13,9	0,327
Dia 10 de tratamento	31,9±11,1	0,958
Dia 15 de tratamento	37,5±16,2	0,132
Dia 25 de tratamento	34,6±9,2	0,339
Dia 35 de tratamento	32,8±11,2	0,816

Tabela 19 Dosagem de TGO em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	P
<b>TGO</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	32,1±7,7	31,9±12,6	0,972
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	33,3±10,4	36,9±16,5	0,519
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	32,1±8,9	31,6±13,0	0,922
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	33,9±10,2	42,3±21,9	0,231
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	32,8±5,3	33,2±10,8	0,921
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	30,1±12,6	36,4±14,7	0,364

Tabela 20 – Dosagem de TGP em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	Valor p
Pré-tratamento	27,4±13,1	-----
Dia 5 de tratamento	36,5±18,5	0,037
Dia 10 de tratamento	31,5±11,4	0,216
Dia 15 de tratamento	29,8±10,4	0,456
Dia 25 de tratamento	32,5±13,9	0,172
Dia 35 de tratamento	30,8±11,6	0,399

Tabela 21 - Dosagem de TGP em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	P
<b>TGP</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	28,1±10,7	26,7±15,5	0,765
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	37,5±18,9	35,6±18,9	0,797
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	30,8±11,7	32,2±11,6	0,751
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	28,8±11,8	31,9±9,8	0,439
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	28,7±7,2	31,2±12,8	0,593
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	37,5±17,4	32,7±12,47	0,386

Tabela 22 – Dosagem de GGT em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina no ambulatório de especialidades de Cacoal no período de 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Dia do acompanhamento	Média(±DP)	Valor p
Pré-tratamento	27,4±14,4	-----
Dia 5 de tratamento	28,8±15,3	0,759
Dia 10 de tratamento	30,3±18,6	0,557
Dia 15 de tratamento	28,8±15,2	0,760
Dia 25 de tratamento	29,6±17,9	0,653
Dia 35 de tratamento	30,7±17,7	0,531

Tabela 23 - Dosagem de GGT em trinta pacientes submetidos com LTA submetidos a tratamento com antimoniato de meglumina e ENALAPRIL (Grupo 1) ou placebo (Grupo 2), ambulatório de especialidades de Cacoal, 25 de abril de 2011 a 6 de agosto de 2012.

Característica	Grupo 1 (n=15)	Grupo 2 (n=15)	P
<b>GGT</b>			
<i>Pré-tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	30,3±17,6	26,5±15,9	0,546
<i>Dia 5 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	30,0±15,2	25,5±14,1	0,467
<i>Dia 10 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	33,0±15,6	25,4±14,6	0,226
<i>Dia 15 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	34,8±23,2	25,2±12,6	0,234
<i>Dia 25 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	38,9±25,3	23,9±8,2	0,079
<i>Dia 35 de tratamento</i>			
<i>Média(±DP)</i>	35,6±21,5	25,1±14,6	0,309

## 6 DISCUSSÃO

A LTA é uma endemia em expansão em nosso país, e seu tratamento ainda está baseado no uso de antimoniais pentavalentes. Esta classe de drogas apresenta efeitos adversos significativos, onde se desta a cardiotoxicidade, que pode levar a arritmias graves e morte súbita (BRASIL, 2010; BRASIL, 2007; PELISARI *et al.*, 2010).

Atualmente as recomendações oficiais indicam que esta medicação poderá ser realizada após avaliação clínica, sem necessidade de avaliação laboratorial ou eletrocardiográfica, exceto em pacientes com mais de 50 anos e/ou portadores de comorbidades, em quem está indicada a avaliação e seguimento eletrocardiográfico duas vezes por semana, bem como acompanhamento das funções hepática, renal e dos níveis de amilase e lipase apenas (BRASIL, 2007). Vários autores, entretanto, tem identificado a ocorrência de efeitos adversos significativos, incluindo alterações eletrocardiográficas precoces, em pacientes utilizando doses baixas, jovens e sem comorbidades, inclusive na faixa etária infantil (ARONSON *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 1999; RODRIGUES *et al.*, 2006; ZANINI *et al.*, 2009).

A cardiotoxicidade dos antimoniais manifesta-se principalmente por alterações na repolarização ventricular. Nesse sentido o prolongamento do intervalo QTc, alterações do segmento ST e inversão da onda T já foram documentados na literatura por vários autores, e constituem o principal marcador da cardiotoxicidade induzida pelos antimoniais (CHULAY, *et al.*, 1985; MARSDEN, 1985; RIBEIRO *et al.*, 1999; RODRIGUES *et al.*, 2007; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010). Essas alterações tem sido utilizadas como indicativos da cardiotoxicidade dos antimoniais e utilizadas como parâmetros do acompanhamento e até da suspensão da droga (BRASIL, 2007).

O prolongamento do intervalo QTc está relacionado à ocorrência de fenômenos de reentrada e, portanto, ao risco aumentado de ocorrências de arritmias e até mesmo morte (ASHIKAGA *et al.*, 1998; DE BRUYNE *et al.*, 1998), fato este que também já foi identificado durante o tratamento com antimoniais pentavalentes (KOPKE *et al.*, 1993; VIGER *et al.*, 1999).

O mecanismo da cardiotoxicidade causada pelos antimoniais não está completamente elucidado, mas evidências experimentais em animais de laboratório,

tem demonstrado que os tanto SbV, quanto o SbIII, sendo este último derivado mais ativo e que vai se acumulando ao longo do tratamento com o SbV, determinam o aumento das correntes de canais de cálcio nos cardiomiócitos, esses canais de cálcio regulam a fase de platô do potencial de ação cardíaco, e o aumento da sua amplitude produz atraso na repolarização cardíaca que pode explicar o desenvolvimento do prolongamento do intervalo QTc induzido pelos antimoniais e suas consequências clínicas (KURISHEV *et al.*, 2006).

Os ENALAPRIL são usados para o tratamento de condições altamente prevalentes, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e complicações renais do diabetes mellitus, demonstrando bom perfil de eficácia e segurança, estabilizando os intervalos QT e QTc e conseqüentemente diminuindo a incidência de arritmias cardíacas (BAAR, *et al.*, 1997; GONZÁLEZ-JUANATEY, *et al.*, 1998; KURISHEV *et al.*, 2006). Essa propriedade cardioprotetora embora reconhecida recentemente no tratamento com uso de medicações antitumorais (CARDINALE, *et al.*, 2006), já foi observada quando do emprego de antimoniais, em estudo observacional preliminar desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (RODRIGUES *et al.*, 2007).

As alterações cardíacas durante o tratamento da LTA trazem preocupação principalmente devido aos grupos de alto risco, especialmente idosos e cardiopatas (MARSDEN, 1985; RODRIGUES *et al.*, 2007). Nesse grupo de pacientes, além dos riscos cardíacos inerentes ao prolongamento do intervalo QTc, a ocorrência de cardiotoxicidade, deve ser cuidadosamente avaliada pois o significado prognóstico destas alterações ainda não foram completamente estudadas e a ocorrência de eventos cardíacos graves não pode ser prevista com segurança.

Os resultados apresentados demonstram um significativo efeito do enalapril, um ENALAPRIL, na prevenção do prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento da LTA com antimoniato de meglumina.

Nossos resultados neste estudo randomizado e controlado corroboram estudos observacionais prévios (RODRIGUES *et al.*, 2007) e permitem levantar a discussão sobre a utilização dos ENALAPRIL como drogas profiláticas para a ocorrência de cardiotoxicidade durante o tratamento com antimoniais ou, pelo menos, o agente preferencial para tratamento de comorbidades a ser utilizado nas populações de alto risco cardíaco ou idosos.

O mecanismo subjacente à cardioproteção durante o tratamento com antimoniais ainda não foi estudado de maneira específica, porém o conhecimento crescente relacionado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e sua inibição permite estabelecer correlações entre a utilização dos ENALAPRIL, incluindo o enalapril, e os mecanismos propostos de disfunção canalicular induzida pelos antimoniais.

A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelos ENALAPRIL induz ao aumento da antiotensina(1-7), um grupo de peptídeos que apresentam muitos efeitos antagônicos à angiotensina II (EHRlich; HOHNLOSER; NATTEL, 2006; FERREIRA, *et al.*,2012), esses compostos apresentam múltiplas ações que vem sendo estudadas desde sua descoberta no final da década de 1980, entre elas, destacamos os efeitos antiarrítmicos face a lesões de isquemia e reperfusão bem como a prevenção de taquicardia e fibrilação atrial(FERREIRA, *et al.*,2012). Entre os mecanismos associados a tais efeitos destaca-se a diminuição das concentrações de cálcio mediadas pela angiotensina II(EHRLICH; HOHNLOSER; NATTEL, 2006) e a manutenção da homeostase do cálcio intracelular em cardiomiócitos(FERREIRA, *et al.*,2012).

Adicionalmente ao se estudarem os efeitos cardioprotetores do enalapril, levantamos a possibilidade de identificar outros marcadores de comprometimento cardíaco durante o tratamento com antimoniato de meglumina e a eventual influência do uso dos ENALAPRIL. Não encontramos outros indicadores eletrocardiográficos indicativos de lesão cardíaca em nosso grupo de pacientes, nem a dosagem de troponina T mostrou qualquer alteração durante o uso do antimonial, nem influência dos ENALAPRIL nos níveis mensurados.

Embora a dosagem de troponinas tenham grande utilidade em outras lesões cardíacas (BRANCACCIO *et al.*, 2010) não foi encontrada associação entre os níveis de troponina T e a utilização de antimoniais, sugerindo que o mecanismo da cardiotoxicidade induzida pelo antimoniais não está relacionado à lesão celular direta, especialmente considerando-se que a os níveis de troponinas estão ligados à lesão direta da célula muscular cardíaca(BRANCACCIO *et al.*; 2010), e não a alterações nas correntes de cálcio através da membrana celular. (KURISHEV *et al.*, 2006).

É possível que outros marcadores de cardiotoxicidade não tenham sido identificados pelo número de pacientes que foi incluído no estudo, bem como pela

sua característica de ausência de comorbidade e perfil de idade, com predomínio de população jovem. É possível que estudos complementares, com maior número de sujeitos e que incluam uma população mais velha ou com comorbidades, possa identificar outros marcadores eletrocardiográficos da cardiotoxicidade, bem como o efeito dos ENALAPRIL.

Cabe lembrar ainda que nosso estudo utilizou uma dose baixa de enalapril, em aplicação única diária, este fato pode ter subestimado o efeito deste fármaco, já que o mesmo tem meia vida curta (4 horas), porém elevada taxa de ligação à albumina (GOODMAN e GILMAN, 2005). A opção de se administrar em uma dose única diária obedeceu a critérios operacionais, uma vez que o mesmo está disponível para os usuários do SUS, o que facilitará sua incorporação nas rotinas dos serviços, e além disso permitiram a supervisão das doses de enalapril.

Caberá a estudos posteriores a possibilidade de doses fracionadas e maiores, com vistas a efeitos mais pronunciados, especialmente em populações de maior risco.

A diminuição do intervalo QTc observada no 35º dia de tratamento, em ambos os grupos de tratamento, sugere a reversibilidade dos efeitos induzidos pelo antimoníaco de meglumina, bem como a manutenção por tempo prolongado dos efeitos cardioprotetores induzidos pelo enalapril, embora será necessário que os dados referentes a 90 dias de acompanhamento sejam consolidados.

Não foi identificado qualquer aumento dos efeitos adversos relatados e observados no seguimento dos pacientes incluídos no estudo relacionado ao uso do enalapril, entretanto, os efeitos adversos observados e relatados em nosso grupo de pacientes foram muito mais incidentes que aqueles descritos na literatura, com 91,67% dos pacientes informando algum efeito adverso (MARSDEM, 1985; SALDANHA *et al.*, 1999; DEPS *et al.*, 2000; SALDANHA *et al.*, 2000; RODRIGUES *et al.*, 2006; SUNDAR, 2010).

Esta incidência muito elevada deve-se, em parte, à metodologia prospectiva do nosso trabalho, em que os mesmos profissionais, que desconheciam o grupo a que os pacientes estavam incluídos, sistematicamente mensuravam e registravam os efeitos adversos, tornando a metodologia de trabalho adotada mais sensível à ocorrência de quaisquer eventos adversos. É possível ainda, que a metodologia utilizada tenha criado uma tendência em nossos pacientes de relatar mais facilmente a ocorrência de efeitos adversos, e até mesmo que eles tenham

sido sugestionados pela frequência que eram inquiridos sobre a ocorrência de efeitos adversos pelo enfermeiro que aplicava diariamente a medicação. Como tanto o enfermeiro como os pacientes não estavam cientes se utilizavam placebo ou enalapril não houve efeito deste possível sugestionamento entre os grupos de estudo.

Assim a elevada incidência de efeitos adversos relatados pode estar relacionada tanto a uma detecção mais acurada da sua ocorrência durante o tratamento com antimoniato de meglumina ou a viés de informação devido à metodologia adotada.

A avaliação da função renal e hepática não demonstrou efeitos dos antimoniais pentavalentes. Embora a descrição de efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos esteja associada ao uso de antimoniais(MARSDEN, 1985; SALDANHA *et al.*,1999; SALDANHA *et al.*,2000; DEPS *et al.*,2000), é possível que não tenha sido detectado na população estudada por se tratar de uma população jovem e sem comorbidades.

A elevação assintomática da amilase é um efeito comum descrito durante o uso dos antimoniais, e os resultados observados são consistentes com aqueles descritos na literatura, a ocorrência de um único caso de pancreatite clínica, que se reverteu com a suspensão da droga e uso de sintomáticos merece atenção, por se tratar de população jovem e saudável, demonstra o potencial de pancreatotoxicidade dos antimoniais(MARSDEN, 1985; SALDANHA *et al.*,1999; SALDANHA *et al.*,2000; DEPS *et al.*,2000).

Chama a atenção que os dois pacientes que apresentaram efeitos adversos mais intensos e usualmente relacionados aos antimoniais (um caso de arritmia ventricular e um caso de pancreatite - TAB1) fizessem parte do grupo que recebeu placebo. Embora a ocorrência tenha pouca representatividade estatística, os pacientes incluídos pertence a grupo usualmente relacionado à baixa incidência de eventos adversos graves, será importante que estudos posteriores tentem identificar a eventual influência do enalapril e dos ENALAPRIL em outros efeitos adversos que não puderam ser identificados nesta pesquisa

Embora o número de pacientes alocados nos grupos tenha apresentado poder estatístico para detectar o efeito proposto nos objetivos da pesquisa quanto à cardioproteção, é possível que efeitos menos intensos, mas ainda assim com significância clínica possam não ter sido detectados por serem menos

incidentes, bem como a ocorrência de fatos aparentemente isolados, como um paciente que apresentou influenza sazonal, uma ocorrência ainda não descrita durante a terapia com antimoniais, e provavelmente não correlata, tenham um peso grande na análise estatística e diminuam a diferença entre os efeitos entre os grupo de estudo.

Nosso trabalho baseou-se e uma população jovem e saudável, em que o risco de efeitos adversos do antimoniato de meglumina são menos frequente, e mesmo nessa população foi possível identificar casos de comprometimento cardíaco grave e efeitos adversos graves, demonstrando que o tratamento com antimoniato de meglumina deve ser feito e acompanhado por médico, respeitando-se as doses preconizadas, em ambiente onde seja possível a realização de exames eletrocardiográficos e bioquímicos quando indicado, o que nem sempre é possível nos locais mais distantes onde encontra-se grande parcela da população acometida pela LTA em nosso país.

O prosseguimento desta pesquisa, preferencialmente em um ambiente multicêntrico, e com um maior número de sujeitos poderá identificar eventuais efeitos adicionais dos ENALAPRIL, bem como estabelecer novos parâmetros de seguimento clínico para os pacientes sob terapia com antimoniais.

## 7 CONCLUSÕES

O enalapril, um inibidor de enzima conversora da angiotensina, diminui o efeito do antimoníato de meglumina no prolongamento do intervalo QTc durante o tratamento da LTA, sem aumento de outros efeitos adversos inerentes a este grupo de drogas.

Não foi identificado qualquer outro efeito dos inibidores de enzima conversora de angiotensina na população estudada.

Os efeitos tóxicos dos antimoniais são significativos e mesmo em um grupo de pacientes saudáveis com número relativamente pequeno foi possível identificar a ocorrência de um caso de cardiotoxicidade grave e um caso de pancreatite clínica.

## 8 PROPOSIÇÕES

Ampliar o estudo do mesmo tema em grupos maiores, preferencialmente multicêntricos, incluindo também grupos de maior risco de cardiotoxicidade, como idosos e cardiopatas que não tenham contraindicação para o uso de inibidores de enzima conversora de angiotensina.

Incrementar, em estudos subsequentes, a inclusão de marcadores de lesão miocárdica, inclusive mais marcadores bioquímicos e de imagem.

Realizar estudos complementares com doses maiores e divididas de enalapril, ou com outros fármacos do mesmo grupo com perfil farmacodinâmico mais estável, para a identificação de efeitos mais pronunciados.

Ampliar o número de pacientes estudados para identificar com maior clareza os efeitos dos antimoniais e dos inibidores de enzima conversora de angiotensina nos demais índices utilizados para avaliação da repolarização ventricular, amplitude da onda T, intervalo Tp-e, alterações do segmento ST e inversão da onda T.

Considerando a boa tolerabilidade baixo custo e o efeito aqui demonstrado indica a possibilidade da administração profilática de enalapril em todo paciente tratado com antimonial independente de maior risco, mas especialmente em pacientes de alto risco.

A indicação e o controle do tratamento da LTA com antimoniato de meglumina deverá ser feito sempre sob supervisão médica com a realização de controle eletrocardiográfico em todos os pacientes, devendo-se tomar cuidado especial nos grupos de risco pelo menos até que estudos complementares definam com base em evidências sólidas definam a melhor forma de tratamento para a LTA.

## 9 REFERÊNCIAS

ALGRA, A. *et al.*, QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*, v. 83, n. 6, p. 1888-94, 1 jun. 1991.

ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. *et al.* . Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombianas. *Hist. cienc. saude-Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, p. 853-882, Dec. 2003 .

AMATO, V. S. *et al.*, Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg.*, v. 77, n. 2, p. 266-74, ago. 2007.

ANDRADE-NARVAEZ, F. J *et al.* . Clinical picture of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) mexicana* in the Yucatan peninsula, Mexico. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 96, n. 2, p. 163-167 Feb. 2001 .

ARONSON, N. E. *et al.* Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis.* v. 27, n. 6, p. 1457-64, dez. 1998.

ASHIKAGA, T. *et al* Increased QTc dispersion predicts lethal ventricular arrhythmias complicating coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* v. 82, n 6 Sep. p. 814-6 1998.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS – ABNT. *ABNT NBR 14724:2011. Informação e documentação: trabalhos acadêmicos - apresentação.* Rio de Janeiro, 2011.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.G; MENDONÇA, S.C.F..An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 35,

n. 5, p. 477-81 Oct. 2002 .

BARR C.S. *et al.*, Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol.* v. 79, n. 3, p. 328-33 Feb. 1997.

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev. bras. epidemiol.*, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 328-37 Sept. 2004.

BATUR, M.K. *et al.*, Circadian varia variations of QTc dispersion: is a clue to morning increase in sudden cardiac death? *Clin Cardiol.* v. 22, n. 2, p.103-6, Feb. 1999.

BRANCACCIO, P *et al.*, Biochemical markers of muscular damage. *Clin chem lab med.* v. 48, n. 6, p. 757-67, jun. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância de leishmaniose tegumentar americana. 2. Ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 182p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 200-2, Feb. 2010 .

CAMARGO, L.M.A.; BARCINSKI, M.A. Leishmanioses, feridas bravas e kalazar. *Cienc. Cult.*, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 34-37 Jan. 2003.

CARDINALE, D. *et al.*, Prevention of High-Dose Chemotherapy – Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Cardiology*, v. 114 p. 2474-2481, Dec. 2006.

CARDINALE, D.; SANDRI, M. T. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog cardio diss*, v. 53, n. 2, p. 121-9, 2010.

CASTRO, E.A. *et al.*, Estudo das características epidemiológicas e clínicas de 332 casos de leishmaniose tegumentar notificados na região norte do Estado do Paraná de 1993 a 1998. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 35, n. 5, p. 445-52 Oct. 2002 .

CHULAY J.D, SPENCER H.C, MUGAMBI M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg.* v. 34 n. p.702–709, 1985

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug Resistance in Leishmaniasis. *Clin. Microbiol. Rev.*, v. 19, n. 1, p. 111-126, 2006.

CUBA-CUBA C.A. *et al.*, The use of different concentrations of leishmanial antigen in skin testing to evaluate delayed-hypersensitivity in American cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v 18, n. 2, p231-6, 1985.

DE BRUYNE, M. C. *et al.*, QTc Dispersion Predicts Cardiac Mortality in the Elderly : The Rotterdam Study. *Circulation*, v. 97, n. 5, p. 467-472, 10 fev. 1998.

DELGADO, J. *et al.*, High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* v. 61, n. 5, p. 766-9, nov. 1999.

DEPS, P. D.; VIANA, M. C.; FALQUETO, A. Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88 ® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada Evaluation of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine vs BP88 ® Sodium Stibogl. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 33, n. 1, p. 535-543, 2000.

DESJEUX P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol*

*Microbiol Infect Dis* v.27, n. 5, p.305-18, 2004.

EHRlich, J. R.; HOHNLOSER, S. H.; NATTEL, S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation : clinical and experimental evidence. p. 512-518, 2006.

FALQUETO A, SESSA PA. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Veronesi, R, Focaccia, R.(ed) Tratado de Infectologia, 2ª Edição. Atheneu, São Paulo,p 1241-53,2002.

FERREIRA, A. J. *et al.*, New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis. *Int J hypertens*, v. 2012, p. 147825, jan. 2012.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. *Manual para normalização de publicações técnico-científicas*. 8. ed. rev. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2009. 258 p.

FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. *Molecules* v. 14 p. 2317-2336, 2009.

FURTADO, T. Critérios para diagnóstico de LTA. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v.65 p. 51-86, 1980.

GLANCY J.M. *et al.*, Qt dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet*; v. 345, p.945-8, Apr. 1995.

GOMES, E. R. M.; SANTOS, R. A S.; GUATIMOSIM, S. Angiotensin-(1-7)-mediated signaling in cardiomyocytes. *Int J hypert*, v. 2012, p. 493129, jan. 2012.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana American cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 36, n. 1, p. 71-80, 2003.

GONZÁLEZ-JUANATEY J.R. *et al.*, Reduction of QT and QTc Dispersion During Long-Term Treatment of Systemic Hypertension With Enalapril *Am J Cardiol.* v. 81 n. 2 p. 170-4, Jan. 1998.

GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. trad. Carla de Mello Vorsatz.. *et al.* Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

GROGL M.; THOMASON T.N.; FRANKE E.D.; Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* v. 47, p. 117-26 Jul. 1992.

HEPBURN N.C. Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies, *QJM* v. 87 n. 8 p.465-72, Aug. 1994.

HERWALDT, B. L. Leishmaniasis. *Lancet*, v. 354, n. 9185, p. 1191-9, 2 out. 1999.

KEDZIERSKI, L. *et al.*, Leishmaniasis: current treatment and prospects for new drugs and vaccines. *Current medicinal chemistry*, v. 16, n. 5, p. 599-614, jan. 2009.

KOCIOL, R. D. *et al.*, Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Amer Coll Cardiol*, v. 56, n. 14, p. 1071-8, 28 set. 2010.

KOPKE, L.F.F. *et al.*, Morte após uso de antimonial pentavalente em leishmaniose tegumentar americana. *Anais Bras. Dermatol.* v.68, n. 5, p.259-60, set/out. 1993.

KURYSHEV, Y. A. *et al.*, Antimony-Based Antileishmanial Compounds Prolong the Cardiac Action Potential by an Increase in Cardiac Calcium. *Mol Pharmacol* v. 69 n. 4 p.1216–25, 2006.

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

LAINSON, R.; SHAW J.J. New world Leishmaniasis - The Neotropical Leishmania species. In: Topley & Wilson. Microbiology and Microbial Infections.: Ed. Feg Cox, London, 1988.

LEANDRO, C.; CAMPINO, L. Leishmaniasis : efflux pumps and chemoresistance. *Int. J. Antimicrob Agents*, v. 23, n. 2, p. 352-357, Apr. 2003.

MARSDEN, P.D. Pentavalent antimonials: old for new diseases *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* v. 18 n. 3 p.187-98, Jul-Set. 1985.

MARSDEN, P.D. Mucosal Leishmaniasis (Espundia/Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 80 n. 6 p. 859-76, 1986.

MARSDEN, P.D. Mucosal leishmaniasis due to Leishmania (Viannia) brasiliensis L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v 27n 2. :93-101, 1994.

MOSS, A.J. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *Am J Cardiol.* v. 72 n. 6 p.23B-25B, 1993.

OLIVEIRA-NETO, M.P. *et al* . Paniculite eosinofílica localizada em conseqüência de injeções intramusculares de composto de antimônio para tratamento de leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 4, p. 389-390 Aug. 2004.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Control of the leishmaniasis. *World Health Organization technical report series*, n. 949, p. xii-xiii, 1-186, back cover, jan. 2010  
Disponível em:  
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3307017&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

PASSOS, V.M.A. *et al* . American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a

predictor of relapse after treatment. *Bull World Health Organ*, Genebra, v. 78, n. 8, Aug. 2000 .

PASSOS, V.M.A. *et al.*, Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 5-12. Feb. 2001 .

PELLISSARI, D. M. *et al.*, Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 20, n. 1, p. 107-110, mar. 2011.

PESSOA, S.M., Parasitologia Médica. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982.

RIBEIRO, A.L.P. *et al.* . Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v. 32, n. 3, p. 297-301. Mar. 1999 .

ROBERTS, L. J.; HANDMAN, E.; FOOTE, S. J. Leishmaniasis. Clinical review. *BMJ* v. 321, Sep. 2000.

RODRIGUES, A. M. *et al.*, Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 39, n. 2, p. 139-145, 2006.

RODRIGUES, A. M. *et al.*, Possible cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme. *Acta trop*, v. 102, n. 2, p. 113-8, maio 2007.

ROMERO, G. A *et al.*, Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: clinical findings and diagnostic approach. *Clin infect dis*. v. 32, n. 9, p. 1304-12, 1 maio 2001.

SADEGHIAN, G.; ZIAEI, H.; SADEGHI, M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. *Ann Acad Med, Singapore*, v. 37, n. 11, p. 916-8, nov. 2008.

SALDANHA, A. C. R. *et al.*, Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88 R e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I . Eficácia e segurança Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 R and meglumine antimoniate for cutaneous leishmani. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 32, n. 4, p. 383-387, 1999.

SALDANHA, A. C. R. *et al.*, Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88 ® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II . Toxicidade bioquímica e cardíaca Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 ® and meglumine antimoniate in cutaneous. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 33, n. 4, p. 383-388, 2000.

SALVI, V. *et al.*, Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers. *J Electrocard*, v. 44, n. 2, p. 96-104, 2011.

SANTOS, M. A. *et al.*, Predictors of an unsatisfactory response to pentavalent antimony in the treatment of American visceral leishmaniasis Indicadores de resposta insatisfatória ao antimônio pentavalente no tratamento da leishmaniose visceral americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, v. 35, n. 6, p. 629-633, 2002..

SANTOS RV, COIMBRA JRCEA. Saúde e Povos Indígenas, Ed. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1994.

SAWICKI, P.T. *et al.*, The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* v. 243 n. 1 p.

49-56 Jan. 1998.

SCHOUTEN, E.G. *et al.*, QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population . *Circulation* v. 84 n. 4 p. 1516-23 Oct.1991

SES-MT-Boletim Epidemiológico- Escritório Regional de Saúde da Baixada Cuiabana 1: 4-5, 2004.

SIERRA ROMERO, G.A. Predicting relapse after treatment for American cutaneous leishmaniasis. *Bull World Health Organ*, Genebra, v. 79, n. 12, 2001 .

SILVA, N.S. *et al* . Leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Brasil. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 33, n. 6, Dec. 1999.

SILVEIRA F.T. *et al* Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Leão RNQ. Doenças Infecciosas e Parasitárias: Enfoque Amazônico. Editora CEJUP, Belém, 1997.

SOTO, J. *et al.*, Short report: efficacy of pentavalent antimony for treatment of colombian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* v. 72, n. 4, p. 421-2, abr. 2005.

SUNDAR, S. *et al.*, A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of sodium antimony gluconate. *Trop Med*, v. 59, n. 1, p. 139-143, 1998.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Antimony toxicity. *Intern J Envir Res Public health*, v. 7, n. 12, p. 4267-77, dez. 2010

TIRMENSTEIN, M.A. *et al.*, Antimony-induced oxidative stress and toxicity in cultured cardiac myocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* v.130, n. 1, p. 41-7, jan. 1995.

VIGUER, M.T.C. *et al* Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina *Rev Esp Cardiol* v. 52, n. 7 p.533-535, 1999.

ZANONI, L. Z. *et al.*, Antimony containing drug and ECG abnormalities in children with visceral leishmaniasis. *Biol trace Elem Res*, v. 132, n. 1-3, p. 35-40, dez. 2009.

**ANEXOS**

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG – COEP.....	78
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JULIO MULLER DA UFMT.....	81
ANEXO C – CÁLCULO AMOSTRAL APÓS 18 PACIENTES INCLUÍDOS.....	82
ANEXO D – ARTIGO SUBMETIDO A PERIÓDICO – PLOS NTDS.....	83
ANEXO E – Email – PLOSNTDS – Aceitação do Pre-submission inquiry.....	94
ANEXO F – Email – PLOSNTDS – Acusando recebimento do artigo.....	95
ANEXO G – Declaração de apresentação seminário PPSUS .....	96
ANEXO H – ARTIGO DE REVISÃO E RELATO DE CASOS DE TOXICIDADE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA DURANTE O TRATAMENTO DA LTA AINDA NÃO SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO.....	97

## ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG – COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Eficácia de inibidores da enzima conversora de angiotensina na prevenção de cardiotoxicidade e na mudança do perfil de resposta de interleucinas induzidas pelo antimoníato de meglubina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana.

**Pesquisador:** Manoel Otávio da Costa Rocha

**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:** 05283612.6.0000.5149

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da UFMG

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 158.117

**Data da Relatoria:** 27/11/2012

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se da proposta de um ensaio clínico duplo cego, aleatorizado, controlado com placebo para avaliar a eficácia do enalapril (5mg/dia) em prevenir a cardiotoxicidade durante o tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA) com antimoníato de meglumina. Todos os pacientes receberão o tratamento da LTA conforme diretrizes do Ministério da Saúde e realizarão avaliações clínico-laboratoriais pré-tratamento, e nos dias 5, 10, 15, 25 e 35 do tratamento, e 75 dias após o fim do tratamento. O principal desfecho será o alargamento do intervalo QTc e os níveis de interleucinas 6 e 10.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a eficácia do uso de inibidor de enzima conversora da angiotensina II na prevenção da cardiotoxicidade e modificação dos níveis de citocinas do antimoníato de meglumina, em pacientes tratados para LTA.

**Objetivo Secundário:**

Identificar alterações da repolarização ventricular, arritmias cardíacas, alterações nos níveis de troponinas e efeitos colaterais relacionados ao uso dos antimonais pentavalentes.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** 3134-0945

**Fax:** 3134-0945

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Além dos problemas associados ao uso do antimoníato de meglumina (inerente à prática clínica no contexto de tratamento da LTA), os pesquisadores consideram os seguintes riscos com a participação na pesquisa: relacionados à punção venosa e ao uso do enalapril. Argumentam que esta droga é de uso corrente na prática clínico-cardiológica e será utilizada em dose baixa (5 mg), minimizando potenciais efeitos colaterais que incluem: hipotensão arterial e tosse.

Benefícios: Novo conhecimento que poderá contribuir para definir estratégias práticas para a prevenção da cardiotoxicidade relacionada ao antimoníato de meglumina.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os critérios de inclusão e de exclusão estão claros, assim como as variáveis clínico-laboratoriais de desfecho. Há explicitação do cálculo do tamanho amostral. A pesquisa trata de um tema relevante em uma doença negligenciada, sendo, portanto, bastante meritória.

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

Constam parecer consubstanciado da Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, anuência do Departamento de Clínica Médica, do ambulatório onde serão recrutados os pacientes (município de Cacoal, RO), aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso.. O TCLE está escrito em linguagem acessível, explicitando os procedimentos da pesquisa, os potenciais riscos e benefícios, garantindo a autonomia do sujeito da pesquisa.

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

Somos, s.m.j., por aprovar o projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O COEP aguarda a resposta até 60 (sessenta) dias a partir da entrega deste parecer. Ao final deste prazo o projeto será arquivado. Solicita-se, ainda, que as respostas sejam enviadas de forma ordenada, conforme os itens das considerações deste parecer, indicando-se também a localização das possíveis alterações no protocolo, inclusive no TCLE.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** 3134-0945 **Fax:** 3134-0945

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br; coep@reitoria.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



BELO HORIZONTE, 29 de Novembro de 2012

---

**Assinador por:**  
**Maria Teresa Marques Amaral**  
**(Coordenador)**

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
JULIO MULLER DA UFMT.

Ministério da Educação  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

**Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller**

Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/05/97

TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA,  
DE PROJETO DE PESQUISA

REFERÊNCIA: Projeto de protocolo Nº 678/CEP-HUJM/09

"COM PENDÊNCIAS"

APROVADO "ad referendum"

APROVAÇÃO FINAL

NÃO APROVADO

O projeto de pesquisa intitulado: "Eficácia de Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina na prevenção de Cardiotoxicidade e na mudança do perfil de resposta de interleucinas induzidas pelo Antimoniato de Meglubina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana", encaminhado pelo (a) pesquisador (a), **Cor Jesus Fernandes Fontes** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, em reunião realizada em 14/10/09 que concluiu pela aprovação final, tendo em vista que atende a Resolução CNS 195/96 do Ministério da Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos.

Cuiabá, 14 de Outubro de 2009.

  
Prof. Dra. Shirley Ferreira Pereira  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM

Hospital Universitário Júlio Müller  
Rua L, SN, Jardim Alvorada, CEP 78048-790 Cuiabá - MT, Brasil  
Fone: 35-3615-7254 e-mail: cep@ufmt.br  
<http://www.ufmt.br/cep>

## ANEXO C – CÁLCULO AMOSTRAL APÓS 18 PACIENTES INCLUÍDOS

[1] -- Tuesday, April 17, 2012 -- 14:46:42

*Com base nos resultados observados do estudo piloto, D15.*

**t tests** – Means: Difference between two independent means (two groups)

<b>Analysis:</b>	A priori: Compute required sample size	
<b>Input:</b>	Tail(s)	= Two
Effect size d	=	3.0262485
$\alpha$ err prob	=	0.05
Power (1- $\beta$ err prob)	=	0.95
Allocation ratio N2/N1	=	1
<b>Output:</b>	Noncentrality parameter $\delta$	= 4.7849190
Critical t	=	2.3060041
Df	=	8
Sample size group 1	=	5
Sample size group 2	=	5
Total sample size	=	10
Actual power	=	0.9860103

[5] -- Tuesday, April 17, 2012 -- 14:53:21

*Com base no efeito 0,05 (0,45-0,40) D15*

*desvio padrão (0,014 e 0,020)*

**t tests** – Means: Difference between two independent means (two groups)

<b>Analysis:</b>	A priori: Compute required sample size	
<b>Input:</b>	Tail(s)	= Two
Effect size d	=	2.8964222
$\alpha$ err prob	=	0.05
Power (1- $\beta$ err prob)	=	0.95
Allocation ratio N2/N1	=	1
<b>Output:</b>	Noncentrality parameter $\delta$	= 4.5796456
Critical t	=	2.3060041
Df	=	8
Sample size group 1	=	5
Sample size group 2	=	5
Total sample size	=	10
Actual power	=	0.9784578

**ANEXO D - ARTIGO SUBMETIDO A PERIÓDICO – PLOS NTDS****CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ENALAPRIL DURING TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS WITH MEGLUMINE ANTIMONIATE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

Alex Miranda Rodrigues<sup>1,2,4</sup>

Deijanira Alves de Albuquerque, Ph.D<sup>3</sup>

Thiago de Castro Silva<sup>4</sup>

Cor Jesus Fernandes Fontes<sup>3</sup>

Manoel Otávio da Costa Rocha<sup>1,4</sup>

1. Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

2. Secretaria Municipal de Saúde de Cacoal - RO

3. Universidade Federal de Mato Grosso.

4. FACIMED – Faculdade de ciência médicas de Cacoal-RO

5. Professor titular de clínica médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Corresponding author

Prof. Alex Miranda Rodrigues

E-mail: profalexmr@gmail.com

## ABSTRACT

### Background.

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a common tropical neglected disease in Brazil and other developing countries. Antimony compounds (SbV) are still the cornerstone treatment, but adverse reactions to treatment are frequent including cardiotoxicity, usually due to repolarization abnormalities, including QTc prolongation. Cardiotoxicity could be severe and fatal arrhythmias may occur. Previous observational studies demonstrated that ACE inhibitors inhibit QTc prolongation, during antimony therapy of CL, with a possible cardioprotective effect.

### Methodology.

We conduct a randomized, double blinded, controlled trial to demonstrate the cardioprotective effect of ACE inhibitors during treatment of CL with meglumine antimoniate. 30 patients with definite diagnosis of CL and no cardiovascular abnormality were assigned to receive meglumine antimoniate plus Enalapril 5mg/day or meglumine antimoniate plus placebo. The schedule of meglumine antimoniate was the one recommended by Brazilian ministry of health. The main endpoint was prolongation of QTc interval (Bazett correction) measured in seconds, using digitalized ECG equipment. Patients had a clinical, laboratorial and electrocardiographic evaluation in the 5th, 10th and 15th day of treatment.

### Results.

Both groups were similar before treatment. After initiation of antimony, the group receiving enalapril developed significant shorter QTc interval than the group receiving placebo, in every electrocardiographic evaluation 5th day (average  $\pm$ SD): 0.405( $\pm$ 0.018) vs 0.437( $\pm$ 0.030),  $p=0.0019$ , 10th day (average  $\pm$ SD): 0.408( $\pm$ 0.019) vs 0.438( $\pm$ 0.026)  $p=0.0011$ , 15th day (average $\pm$ SD): 0.407( $\pm$ 0.017) vs 0.447( $\pm$ 0.020)  $<0.0001$ . The relative risk of developing a QTc interval beyond 0.440 sec was also significant lower in the group enalapril than in the group placebo, in every day of evaluation RR(CI95%), in the 5th day: 0.53(0.33-0.86),  $p=0.0063$ , 10thday: 0.57(0.33-0.93),  $p=0.0352$ , 15thday: 0.53(0.33-0.86),  $p=0.0063$ . The occurrence of other adverse effects were similar in both groups ( $p=1,0$ ), and only one case of severe cardiotoxicity was observed in placebo group.

### Major conclusions

Enalapril, an ACE inhibitor, has a cardioprotective effect in stabilizing QTc interval during treatment of CL with meglumine antimoniate.

#### AUTHOR SUMMARY

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a common neglected disease in poor areas of the world, characterized by skin and mucosal lesions. The treatment is based in antimony compounds; this class of drugs causes several adverse effects, like liver, kidney, pancreas and heart problems. One life threaten effect is cardiotoxicity, characterized by prolongation of QTc interval in ECG track. There are some evidence that drugs that inhibits angiotensin converting enzyme (ACE inhibitors) could prevent cardiotoxicity during antimony use. We have studied the cardioprotective effect of enalapril, an ACE inhibitor, during treatment of CL with meglumine antimony, an antimonial compound. A total of 30 patients participated; 15 received meglumine antimony plus enalapril and 15 received meglumine antimony plus placebo. The patients were evaluated by an ECG in the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, and 15<sup>th</sup>, day of treatment. The main results of this work are: patients under enalapril had significant shorter QTc interval, and less risk of abnormally prolonged QTc interval. We also found that other adverse effects were similar in both groups, and only one case severe cardiotoxicity were detected in placebo group. These data shows that enalapril, and ACE inhibitor, could reduce the risk of carditoxicity in patients under antimony therapy.

#### INTRODUCTION

Leishmaniasis is a neglected diseases, whit a high incidence in developing countries<sup>1</sup>, according WHO 350 million are at risk and some 2 million new cases occur yearly around world affecting poor people with low access to health services and medicines<sup>1</sup>. In Brazil about 35,000 people are infected annually with an increasing incidence. Leishmaniasis represents a major public health problem in Brazil<sup>2-4</sup>.

Antimony compounds are the cornerstone of treatment, and meglumine antimoniate is the drug of choice for the treatment of CL in Brazil and the only antimonial available in Brazil, but this drug can cause cardiac, hepatic, and renal side effects and occasionally lead to death<sup>2-5</sup>. Among adverse effects described with the use of antimonials the most common cardiovascular effects described are relate to

the prolongation of the QT interval, which can lead to ventricular arrhythmias, including Torsade de Pointes and even sudden cardiac death<sup>6-8</sup>.

Several drugs cause QT prolongation, especially when administered to patients with heart diseases or when associated to other drugs that act synergistically in the cardiac electrophysiology<sup>9</sup>. However, the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors act as stabilizers of the QTc interval and dispersion<sup>10, 11</sup>, and this effect is associated with the reduction in the cardiovascular mortality rate in groups of hypertensive and elderly patients<sup>9,12-14</sup>. Recently our group of investigator report an observational study describing a possible cardioprotective effect of ACE inhibitors during treatment of CL with meglumine antimoniate<sup>15</sup>.

We design a randomized controlled trial to evaluate the effect of ACE inhibitors in preventing the prolongation of QT interval during treatment of CL with meglumine antimoniate, and identify a cardioprotective effect of ACE inhibitors during antimonial therapy.

## MATERIALS AND METHODS

### Ethical statement

This trial has been conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. Prior to enrollment in the study, all patients received a written copy of study policy which was reviewed with them individually. A written informed consent was obtained for all patients. This study was approved by the Julio Muller University Hospital (Federal University of Mato Grosso) Research Ethics Committee, under number 678-CEP-HUJM/09.

### Patient selection

All patients were recruited in Specialized Clinic of Cacoal, Rondônia, Brazil. This clinic is specialized in endemic tropical diseases. Patients with definite diagnosis of CL and with a prescription of meglumine antimoniate were invited to participate in the study. Patients were then selected based on the following inclusion criteria: 1) age between 18 and 70 years; 2) no contraindication of use of ACE inhibitors; 3) no current use of ACE inhibitors or any other drug with influence in QTc interval or cardiovascular system; and 4) patients unable to follow the schedule of clinical, laboratorial and electrocardiographic evaluation.

### Group Assignment

A randomized table was built using a random number table. Group assignments were made after assessment that patient had met *all* eligibility criteria and no patients were withdrawn after randomization because of ineligibility. The 30 patients were randomly assigned at a rate of 1:1 allocation to receive meglumine antimoniate plus enalapril or meglumine antimoniate plus placebo.

#### Drug administration

All patients were treated as outpatients, all drug administration take place in Specialized clinica of Cacoal and were performed at afternoon, between 2 pm and 6 pm. Meglumine antimoniate (Glucantime, Aventis) was supplied in vials of 5 ml containing 81 mg/Sbv/ml. Enalapril (Renitec, MSD) was supplied in capsules with the same shape and color of placebo, and both was administered orally, at the same time the meglumine antimoniate was administrated. Neither the patient nor the nurse that administered the drug (enalapril or placebo) was aware of what group the patient assign. Antimonial dosage and schedule adopted is the one recommended by Brazilian Ministry of Health, that indicate 10 to 15 mg/kg/day for 20 days for cutaneous leishmaniasis and 20 mg/kg/day for 30 days for mucosal leishmaniasis<sup>16</sup>.

#### Study Procedures

All patients had a pretreatment evaluation with clinical examination, 12-derivation ECG and laboratory evaluation, the same evaluation where repeated ant 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> day of treatment.

ECG measurement were done using a digital ECG equipment (Wincardio, Micromed, Brasilia, Brazil) before and during antimonial treatment, on the 5<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup>day after the beginning of antimony treatment. The resulting QTc measurement was categorized as *normal*, if less or equal to 0.440 s, or *prolonged*, if larger than 0.440 s<sup>12,17</sup>.

The interpretation of the ECG was carried out by a single investigator who was unaware of the patient allocation, medical and laboratory information. Analyzing the electrocardiograph track on screen, the examiner calculated the measurements (in seconds) of the P wave, PR interval, QRS complex, QT interval, and the RR interval. The corrected QT interval (QTc) was calculated according to Bazett's formula<sup>18</sup>. All measurements were made using DII-derivation, avoiding premature beats. The QTc interval was calculated in the ECG of each patient, using the Threshold method, this method calculate the QT interval as the intersection of the terminal part of the T wave and the isoelectric line. If a U wave interrupted the T wave before it returned to

baseline, the end of the QT interval was defined as the nadir between T and U waves<sup>19</sup>.

### Statistical Analysis

Data was analyzed by the programs Epi-Info, version 6.04d e STATA 5.0. The characteristics of both groups (normal and prolonged QTc) were compared using the unpaired Student's t-test and Fisher exact test in the univariate analysis. The strength of association by calculating *relative risk* and 95% confidence interval. A significance level of 0.05 was adopted for all statistical tests. The sample size of 116, divided in two groups of 58 patients was obtained by calculating the number of participants needed for 80% power to detect an absolute difference as large as 19% in the incidence of QTc prolongation between the two treatment groups with a statistical significance of 5%. A partial analysis was carried out with 18 patients included in the trial and was observed that the statistical difference between groups was already achieved, and the group of researchers decides to stop the trial with 30 patients.

## RESULTS

The baseline characteristics of both groups are presented in table 1. Both groups were comparable at the beginning of treatment, including baseline QTc and dose of antimony.

After beginning of antimony, the group receiving placebo developed significant longer QTc interval than the group receiving enalapril, in every electrocardiographic evaluation(table 2).

The relative risk of developing a QTc interval beyond 0.440 sec was also significant lower in the group enalapril than in the group placebo(table 3), in every day of evaluation RR(CI95%), in the 5<sup>th</sup> day: 0.53(0.33-0.86)(p=0.0063), 10<sup>th</sup>day: 0.57(0.33-0.93)(p=0.0352) and in the 15<sup>th</sup>day: 0.53(0.33-0.86)(p=0.0063).

The occurrence of other adverse effects were similar in both groups (table 4)(p=1,0), and only one case of severe cardiotoxicity (ventricular arrhythmia) was observed in placebo group. There were none case of death in this group of patients.

## DISCUSSION

The prolongation of QTc interval is related to the occurrence of the phenomenon of reentry of the electric stimulus and, consequently, increasing the risk of ventricular arrhythmia and sudden death<sup>9</sup>.

Increase in the QTc interval with antimony compounds have been extensively reported in literature<sup>2, 5, 8, 15, 20, 21</sup>, and some cases of fatal arrhythmia and sudden death are also reported<sup>5-7</sup>. Molecular mechanisms associated with QTc widening during antimony using is not completely understood, but the conversion fo Sb(V) in Sb(III) and consequent increase in cardiac calcium corrents seems to be strongly related<sup>22</sup>.

ACE inhibitors are widely used for treatment and prevention of highly prevalent conditions, such as arterial hypertension, heart failure, kidney complications of diabetes and arrhythmia, and demonstrated good profile of efficacy and safety. ACE inhibitors stabilization of the QT and QTc intervals results in a lower incidence of cardiac arrhythmia<sup>23</sup>. Although well recognized, in such conditions, only recently these ACE inhibitors properties were observed when associated use together antimonial compounds<sup>15</sup>.

Cardiac alterations during treatment of CL raises concern about high risk groups, specially the elder and the one with cardiac diseases<sup>2,15</sup>. In such group of patients cardiotoxicity are one of the main causes of treatment interruption and need of second line agents like pentamidine and amphotericin B, usually more expensive and toxic than meglumine antimoniate<sup>8,16</sup>.

Our results in this randomized controlled trial corroborates previous observational studies and raises the possibility to use ACE inhibitors as a prophylactic agent against QTc prolongation, or at least, a preferable agent to treat patients with hypertension or cardiac diseases and leishmaniasis.

## REFERENCES

1. Committee WHOE (2010) Control of the leishmaniasis. World Health Organization technical report series: xii–xiii, 1–186, back cover. Available: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3307017&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
2. Marsden PD (1983). Pentavalent antimonials: Old drugs for new diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 18:187-198

3. Gontijo B (2003) Leishmaniose tegumentar americana American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 36: 71–80.
4. Desjeux P (2004). Leishmaniasis: Current Situation and New Perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 27, 305-18.
5. Sundar S, Chakravarty J (2010) Antimony Toxicity: *Int. J. Environ. Res. Public Health*: 7, 4267-4277
6. Kopke, L.F.F., Café, M.E.M., Neves, L.B., Scherrer, M.A.R., Machado, P.J., Souza, M.S.L., Alves, V.E.S., Andrade, A.R.C., Figueiredo, J.O.P., Silva, R.A.N.P.;1993. Death After the Use of Pentavalent Antimonial in American Cutaneous Leishmaniasis. *An bras Dermatol* 68, 259-261.
7. Viguer MTC, Errazti IE, Soriano FR, Esteban EE, *et al.*, (1998) Torsade de pointes durante el tratamiento de la leishmaniasis con antimonio de meglumina. *Rev Esp Cardiol* 52, 533-535.
8. Rodrigues AM, Hueb M, Adler T, Rodrigues R (2006) Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimonio de meglumina Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev Soc Bras Med Trop* 39: 139–145.
9. Ashikaga T(1998) Increased QTc Dispersion Predicts Lethal Ventricular Arrhythmias Complicating Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 15: 814-6
10. Barr CS, Naas AA, Fenwick M, Struthers AD(1997) Enalapril Reduces QTc Dispersion in Mild Congestive Heart Failure Secondary to Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 79, 328-33.
11. González-Juanatey JR, García-Acuña JM, Pose A, Varela A, Calvo C, Cabezas-Cerrato J, Peña MG(1998) Reduction of QT and QTc Dispersion During Long-Term Treatment of Systemic Hypertension With Enalapril *Am J Cardiol* 81, 170-174
12. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ(1991) Vandenbroucke JP, Pool J. QT Interval Prolongation Predicts Cardiovascular Mortality in an Apparently healthy Population. *Circulation* 84, 1516-1523.
13. Glancy JM, Garratt CJ, Woods KL, de Bono DP;(1995) QT Dispersion and Mortality After Myocardial Infarction. *Lancet* 345, 945-8.
14. Sawicki PT, Kiwitt S, Bender R, Berger M(1998) The Value of QT Interval Dispersion for Identification of Total Mortality Risk in Non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 243, 49-56.
15. Rodrigues AM, Hueb M, Nery AF, Fontes CJF (2007) Possible cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme. *Acta tropica* 102: 113–118.
16. Pelissari DM, Cechinel MP, Sousa-Gomes MLD, Lima Júnior FEFD (2011) Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Epidemiol Serv de Saúde* 20: 107–110.
17. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J(1991) QTc Prolongation Measured By Standard 12-lead Electrocardiography Is an Independent Risk Factor For Sudden Death Due to Cardiac Arrest. *Circulation* 83, 1888-1894
18. Tarricone GL(2008) Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas* 116: 224–234.
19. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Natekar M, Hingorani P, *et al.*, (2011) Comparison of 5 methods of QT interval measurements on electrocardiograms from a thorough

- QT/QTc study: effect on assay sensitivity and categorical outliers. *Journal of electrocardiology* 44: 96–104.
20. Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM (1999) Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. *Braz J Med Biol Res* 32: 297–301.
  21. Saldanha ACR, Adolfo G, Romero S, Merchan-hamann E (2000) Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88 ® e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II . Toxicidade bioquímica e cardíaca Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 ® and meglumine antimoniate in cutaneous. *Rev Soc Bras Med Trop* 33: 383–388.
  22. Kuryshev YA, Wang L, Wible BA, Wan X, Ficker E (2006) Antimony-Based Antileishmanial Compounds Prolong the Cardiac Action Potential by an Increase in Cardiac Calcium. *Mol Pharmacol* 69:1216–1225
  23. Batur MK, Aksoyek S, Oto A, Yildirim A, Ozer N, Atalar E.(1999) Circadian Variations of QTc Dispersion: Is It a Clue to Morning Increase in Sudden Cardiac Death? *Clin Cardiol.* 22, 103-6.

Table 01 – Baseline characteristics of the 30 patients included in the trial and treated Sbv plus enalapril or placebo.

CHARACTERISTIC	Number of patients	Sbv plus enalapril(n=15)	Sbv plus placebo(n=15)	P value
<b>Sex</b>				
<i>Male(%)</i>	27(90)	15(100)	12(80)	0,24*
<i>Female(%)</i>	3(10)	0(0)	3(20)	
<b>Age</b>				
<i>Average(±SD)</i>		32,7(±7,86)	36,5(±7,67)	0,19
<b>Dosis of Sbv (kg/dia)</b>				
<i>Average(±SD)</i>		15,6(±1,77)	15,9(±1,80)	0,69
<b>Clinical form</b>				
<i>Cutaneous(%)</i>	18(60)	10(66,7)	8(53,3)	0,46
<i>Mucocutaneous(%)</i>	12(40)	5(33,3)	7(46,7)	
<b>Weight</b>				
<i>Average(±SD)</i>		72,2(±11,44)	67,0(±12,1)	0,25
<b>QTc(Bazzett)(sec)</b>				
<i>Average(±SD)</i>		0,405(±0,015)	0,408(±0,021)	0,636

\*- Fisher's exact test

Table 2 - QTc (Bazzett's correction) baseline and during treatment with Sbv plus enalapril or placebo.

CHARACTERISTIC	Sbv plus enalapril(n=15)	Sbv plus placebo(n=15)	P value
<b>QTc (Bazzett)(sec)</b>			
<i>5th day of Sbv</i>			
<i>Average(±SD)</i>	0,405(±0,018)	0,437(±0,030)	0,0019
<i>10th day of SBv</i>			
<i>Average(±SD)</i>	0,408(±0,019)	0,438(±0,026)	0,0011
<i>15th day of SBv</i>			
<i>Average(±SD)</i>	0,407(±0,017)	0,447(±0,020)	<0,0001

Table 3 - Relative risk for developing QTc(Bazzett) ≥ 0,440 seg during treatment with Sbv plus enalapril or placebo.

CHARACTERISTIC	Sbv plus enalapril(n=15)	Sbv plus placebo(n=15)	Relative Risk (IC95%)	P value
<b>QTc interval (Bazzett)</b>				
<i>5th day of Sbv(%)</i>	0(0)	7	0.53(0.33-0.86)	0.0063*
<i>10th day of SBv(%)</i>	1(6,7)	7	0.57(0.33-0.93)	0.0352*
<i>15th day of SBv(%)</i>	0(0)	7	0.53(0.33-0.86)	0.0063*

\*- Fisher's exact test

Table 4 – Adverse effects during treatment with Sbv plus enalapril or placebo.

<b>CHARACTERISTIC</b>	<b>Number of patients</b>	<b>Sbv plus enalapril(n=15)</b>	<b>Sbv plus placebo(n=15)</b>	<b>Percentage</b>	<b>P value</b>
Arthralgia	15	8	7	50%	
Myalgia	14	7	7	46,67%	
Nausea	4	2	2	13,33%	
Abdominal pain	3	1	2	10,0%	
Herpes zoster	3	1	2	10,0%	
Vomiting	3	1	2	10,0%	
Headache	2	1	1	6,67%	
Urticaria	2	1	1	6,67%	
Arrhythmia	1	0	1	3,33%	
Dyspnoea	1	0	1	3,33%	
Epistaxis	1	1	0	3,33%	
Fever	1	1	0	3,33%	
Hepatitis	1	1	0	3,33%	
Influenza	1	1	0	3,33%	
Miiasis	1	1	0	3,33%	
Pancreatitis	1	0	1	3,33%	
Any adverse effect	25	12	13	91,67%	1,0*
None adverse effect	5	3	2	8,33	

## ANEXO E – Email – PNDD – Aceitação do pressubmission inquiry

14/11/12

Gmail - Your presubmission inquiry



Alex Miranda Rodrigues &lt;profalexmr@gmail.com&gt;

---

### Your presubmission inquiry

---

**PLOS Neglected Tropical Diseases** <plosntds@plos.org>  
Para: Alex Miranda Rodrigues <profalexmr@gmail.com>

12 de novembro de 2012 20:49

Dear Dr. Rodrigues

Thank you very much for your presubmission inquiry to PLoS Neglected Tropical Diseases.

We are interested in your work, "CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ENALAPRIL DURING TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS WITH MEGLUMINE ANTIMONIATE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL," and its relevance to neglected tropical diseases. The Editorial Board would like to invite you to submit your manuscript for full consideration at:

<http://www.editorialmanager.com/pntd>

This decision reflects the Board's interest in the study you have described. However, please understand that the editorial decision to send a paper out for peer-review can only be made after we have the opportunity to evaluate the full-length manuscript.

When you do submit, please include mention of this presubmission inquiry and the manuscript number (PNTD-D-12-01440) in the "Previous Interactions" section of the submission form.

We look forward to receiving your paper.

Sincerely,

Peter Hotez  
Editor-in-Chief

## ANEXO F – Email – PNTD - Acusando recebimento do artigo.

Gratidão/12LoS Neglected Tropical Diseases: New Submission Confirmation



Alex Miranda Rodrigues <profalexmr@gmail.com>

---

### PLoS Neglected Tropical Diseases: New Submission Confirmation

---

**PLOS Neglected Tropical Diseases** <plosntds@plos.org>  
Para: Alex Miranda Rodrigues <profalexmr@gmail.com>

14 de novembro de 2012 08:51

Dear Dr. Rodrigues,

Your submission entitled "CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF ENALAPRIL DURING TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS WITH MEGLUMINE ANTIMONIATE: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL" has been received by PLOS Neglected Tropical Diseases. You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://pntd.edmgr.com/>.

We will be in touch once we have checked through your files (typically 0-2 days), in case of any modifications needed prior to editor assignment. Your manuscript will be given a reference number (and you will be notified) once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work.

Kind regards,  
Matthew Lopez  
Publications Assistant  
PLOS Neglected Tropical Diseases  
[plosntds@plos.org](mailto:plosntds@plos.org)

## ANEXO G – Declaração de participação no seminário de apresentação PPSUS - FAPEMAT

<p style="text-align: center;"> Governo do Estado de Mato Grosso Secretaria de Estado de Ciência e Tecnologia FAPEMAT - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso</p> <p style="text-align: center;"><b>OFICINA DE PRIORIDADES-PPSUS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>DECLARAÇÃO DE PARTICIPAÇÃO</b></p> <p>Declaramos para os devidos fins que o Sr. (a): Alex Miranda Rodrigues, participou do OFICINA DE PRIORIDADES - PPSUS/2009, realizado no auditório da Escola de Saúde Pública/SES-MT, no dia 24/10/2012 em Cuiabá-MT, com carga horária de oito (08) horas.</p> <p style="text-align: center;">Cuiabá, 24 de outubro de 2012</p> <p style="text-align: center;"></p> <p style="text-align: center;">Flávio Teles Carvalho da Silva Diretor Presidente FAPEMAT</p> <p style="text-align: right;"></p>
--

ANEXO H – ARTIGO DE REVISÃO E RELATO DE CASOS DE TOXICIDADE DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA DURANTE O TRATAMENTO DA LTA AINDA NÃO SUBMETIDO A PUBLICAÇÃO.

## **Toxicidade dos antimoniais durante o tratamento da leishmaniose tegumentar. Relato de dois casos e revisão da literatura.**

Alex Miranda Rodrigues, M.D. <sup>1,2</sup>

Thiago de Castro Silva. <sup>3</sup>

César Augusto Angeli de Lima, M.D <sup>4</sup>

Cor Jesus Fernandes Fontes, M.D., Ph.D <sup>5</sup>

Manoel Otávio da Costa Rocha.M.D., Ph.D. <sup>1,6</sup>

1 – Programa de pós-graduação em infectologia e medicina tropical – UFMG.

2 – Médico infectologista do Hospital Regional de Cacoal-RO.

3 - Aluno de graduação em medicina – FACIMED – Cacoal - RO.

4 – Professor de clínica médica e cardiologia – FACIMED – Cacoal – RO.

5 - Professor adjunto de clínica médica – Faculdade de Ciências Médicas – UFMT.

6 - Professor titular de clínica médica - Faculdade de Medicina – UFMG.

### Introdução.

O emprego de compostos antimoniais constitui o tratamento de escolha para leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar em todo o mundo.

Esses agentes estão em uso desde sua introdução na prática clínica há mais de 70 anos<sup>1,2</sup>. Atualmente estão disponíveis duas preparações de antimoniais, o estibogluconato de sódio e o antimoniato de meglumina, ambas de uso parenteral e empregadas clinicamente na dosagem de 10 a 20 mgSb<sup>+5</sup>/kg/day<sup>1,2,3</sup>, sendo que diferentes esquemas de tratamento são usados em diferentes países. No Brasil, o único antimonial licenciado é o antimoniato de meglumina, distribuído pelo Ministério da Saúde, que recomenda ciclos de 20 a 30 dias, de acordo com a forma clínica, seguido por um período de observação de até 90 dias<sup>4</sup>.

Embora o mecanismo de ação dos antimoniais pentavalentes ainda não tenha sido completamente elucidado<sup>5,6</sup>, sua interferência na síntese de proteínas e ácidos nucleicos, bem como alterações no metabolismo glicídico do parasito têm sido propostos como mecanismos de ação, especialmente contra as formas amastigotas<sup>5,6,7</sup>.

Os efeitos adversos dos antimoniais são comuns e potencialmente graves<sup>3,4,5,7,8</sup>. Os efeitos mais frequentes são geralmente leves, como artralgia, mialgia, náusea, vômitos, cefaleia e herpes zoster. Esses efeitos de pequena gravidade raramente levam à interrupção do tratamento; no entanto, efeitos

adversos graves, menos comuns, como pancreatite, hepatite, insuficiência renal e arritmias cardíacas podem ocorrer e ocasionar suspensão do tratamento e até morte súbita, segundo relatos na literatura<sup>3,4,5,7,8,9,10,11</sup>.

Devido à ocorrência de efeitos adversos potencialmente graves, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda que pacientes com comorbidades ou com idade maior que 50 anos realizem avaliação da função hepática, renal e pancreática, além de avaliação eletrocardiográfica antes e semanalmente durante o tratamento com antimoniais pentavalentes e, caso efeitos colaterais graves sejam identificados, seja suspenso o tratamento<sup>4</sup>.

Este trabalho relata dois casos de efeitos colaterais graves com desfecho fatal ocorridos no sul do estado de Rondônia e revisa a literatura médica a respeito da toxicidade dos antimoniais.

#### Caso #1.

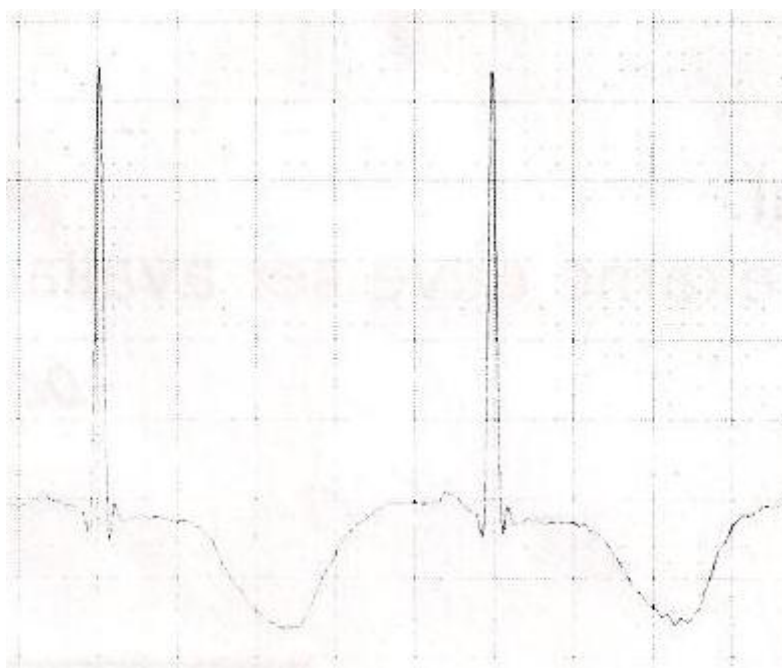
Um homem negro de 79 anos foi transferido para o Hospital Regional de Cacoal(HRC), devido a anorexia, fraqueza e queda do estado geral após 25 dias de uso de antimoniato de meglumina para o tratamento de leishmaniose tegumentar forma mucosa. O paciente relatava ser hipertenso há vários anos, embora não soubesse relatar as medicações em uso. Havia recebido diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana, forma mucosa, há cerca de 30 dias, após avaliação inicial, na qual as funções hepática e renal foram consideradas normais, bem como o eletrocardiograma, com intervalo QTc de 370ms, sendo iniciado tratamento com antimoniato de meglumina. Não foi realizado qualquer controle clínico ou laboratorial durante o seguimento. Cinco dias antes da admissão, o enfermeiro que acompanhava a aplicação do antimonial havia encaminhado o paciente para outro hospital devido queda do estado geral. Neste outro hospital, o paciente realizou um ECG convencional, mantendo-se aplicação diária do antimoniato de meglumina. Na internação atual, o paciente queixava-se de anorexia, mal estar geral, fraqueza na musculatura de membros inferiores, mialgia, febre, tosse e expectoração amarelada.

O paciente estava recebendo 21,8mg/kg/dia de antimoniato de meglumina e nos últimos cinco dias recebeu ainda betametasona oral e um xarope antitussígeno. Havia sido tabagista por cerca de 50 anos e consumia álcool socialmente. O ECG realizado no outro hospital mostrou ritmo sinusal com frequência cardíaca de 75

batimentos por minuto com extrassístoles juncionais e intervalo QTc (correção de Bazzett) = 720ms (Figura 1).

Ao exame físico, observou-se um homem idoso em regular estado geral, dispneico, frequência respiratória de 33 respirações por minuto, com frequência cardíaca de 80 bpm, pressão arterial de 120x80 mmHg, temperatura de 36°C. Observou-se diminuição de murmúrio vesicular na base pulmonar esquerda. O exame cardíaco demonstrou arritmia. Um novo ECG realizado na internação demonstrou ritmo sinusal com extrassístoles juncionais, frequência cardíaca de 78 bpm, o intervalo QTc (correção de Bazzett) = 642ms. A radiografia de tórax à internação demonstrou infiltrado reticular em lobo inferior esquerdo. Com diagnóstico de síndrome do QT longo induzido por droga e pneumonia nosocomial, o paciente foi transferido para unidade de terapia intensiva, sendo iniciado tratamento com piperacilina/tazobactan, sulfato de magnésio e metoprolol. Identificou-se hipocalcemia ( $K=2,3$  mEq/L), sendo iniciada reposição de potássio. A condição do paciente piorou a despeito do tratamento intensivo, controle do processo infeccioso e correção da hipocalcemia, evoluindo com taquicardia atrial multifocal, extrassistolia ventricular e óbito após três dias de internação na unidade de terapia intensiva.

Figura 1 – ECG – cinco dias antes da internação no Hospital Regional de Cacoal (HRC) – derivação V5.



## Caso #2

Um homem branco de 66 anos foi transferido para o Hospital Regional de Cacoal(HRC) devido dor abdominal após 15 dias de uso de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea, forma mucosa. Havia recebido o diagnóstico há cerca de 40 dias, e realizado avaliação laboratorial, com função renal, hepática e pancreática normais, além de consulta com cardiologista, que recomendara que o tratamento fosse feito sob monitoração clínica e eletrocardiográfica. Medicado com antimoniato de meglumina na dose de 12,8mg Sb<sup>5+</sup>/kg/dia de antimônio, sem realização de qualquer reavaliação clínica, laboratorial ou eletrocardiográfica, o paciente estava bem até sete dias antes de um primeiro atendimento hospitalar, quando surgiu dor abdominal em cólica, inicialmente leve, com progressão para dor intensa nos dois dias seguintes. O paciente não eliminava fezes ou gases há sete dias, e perdeu 10 kg desde o início do tratamento com antimoniato de meglumina. O antimoniato de meglumina foi mantido e espasmolíticos e analgésicos foram administrados sem qualquer melhora. Dois dias após, o paciente foi encaminhado ao HRC para avaliação da clínica cirúrgica e da clínica de doenças infecciosas.

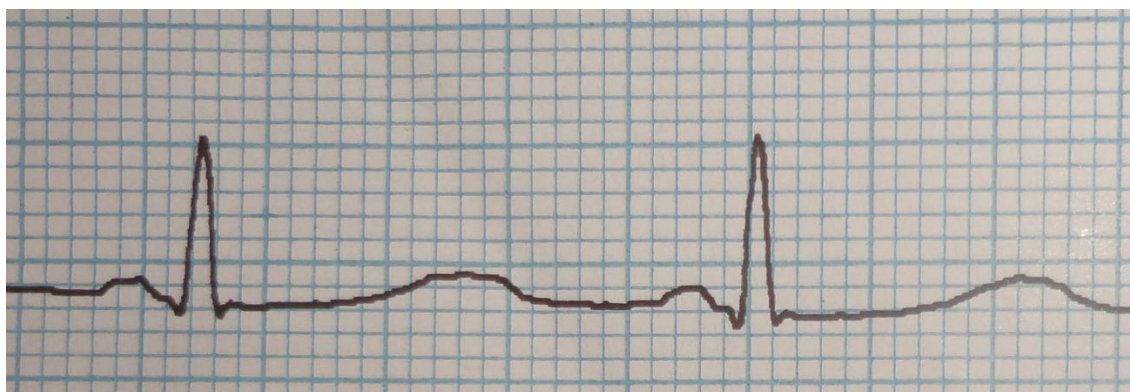
O exame físico demonstrou um paciente idoso com regular estado geral, desconforto significativo devido a quadro algico agudo, desidratado ++/4, com frequência cardíaca de 64 batimentos por minuto, pressão arterial de 140x90 mmHg, frequência respiratória de 20 respirações por minuto, e temperatura de 35°C. Coração e pulmões estavam normais. O exame abdominal revelou abdome distendido com diminuição dos ruídos hidroaéreos e dor difusa às palpações superficial e profunda. O exame retal não demonstrou fezes na ampola retal, nem sangue ou outras alterações. A avaliação cirúrgica considerou a possibilidade de abdome agudo cirúrgico, sendo solicitados tomografia abdominal de urgência e exames laboratoriais, bem como um novo ECG, que demonstrou ritmo sinusal, frequência cardíaca de 83 por minuto, com ondas T achatadas e invertidas e intervalo QTc (correção de Bazzett) = 612ms (Figura 2). A tomografia abdominal demonstrou edema pancreático difuso e ascite leve. Os exames laboratoriais estão apresentados o quadro 1. Foi feito o diagnóstico de pancreatite aguda, insuficiência renal aguda e síndrome do QT longo induzida por droga e o paciente foi internado na enfermaria de clínica médica, sendo iniciado imipenem/cilastatina, hemodiálise de emergência e terapia de suporte. No segundo dia de internação hospitalar, o

paciente apresentou hipotensão arterial e foi transferido para a unidade de terapia intensiva. Evoluiu com choque e insuficiência respiratória, vindo a falecer no segundo dia de internação na unidade de terapia intensiva.

Quadro 1 – Resultados de exames na internação – Caso #2.

Variável	Valor de referencia	Resultado na internação
Creatinina	0,5 – 1,3 mg/dL	6,8 mg/dL
Uréia	10 – 45 mg/dL	212 mg/dL
Lipase	13 – 60 U/L	491 U/L
Amilase	25 – 125 U/L	379 U/L
Γ-GT	7 – 58 U/L	108 U/L
AST	10-40 U/L	57 U/L
ALT	10-40 U/L	30 U/L
Fosfatase Alcalina	25-100U/L	169 U/L

Figure 2 – ECG realizado na internação – Derivação DII – Caso #2.



### Toxicidade dos antimoniais

Embora os efeitos adversos durante o uso dos antimoniais sejam comumente relatados na literatura, sua proporção difere nas diversas publicações<sup>12,13,14,15</sup>. Esse fato reflete provavelmente diferenças nas preparações de antimoniais disponíveis<sup>9,12,14,15,16</sup>, diferenças na idade da população e doenças coexistentes, como infecção pelo vírus HIV<sup>10,17,18</sup>, doenças cardiovasculares degenerativas ou doenças de Chagas<sup>19</sup>, que podem influenciar a ocorrência e a gravidade dos efeitos adversos relatados.

Alguns pesquisadores levantam a hipótese de que a maior parte dos efeitos adversos do tratamento com antimoniais seja causada pela conversão do antimonial pentavalente em trivalente, reconhecidamente mais tóxico<sup>20</sup>.

### **Toxicidade muscular e articular**

Esses efeitos adversos são os mais comumente relatados e dificilmente causam efeitos graves com risco de morte, ou mesmo motivam a suspensão do tratamento<sup>3,4,5,9,13,14,15,21</sup>.

### **Cardiotoxicidade**

A cardiotoxicidade é, provavelmente, a condição que mais implica em risco de morte associada ao uso de antimoniais pentavalentes, estando possivelmente relacionada à ocorrência de morte súbita durante ou pouco após o uso desta medicação<sup>3-10,13,15,16,22,24,27</sup>. A cardiotoxicidade manifesta-se principalmente pelo prolongamento do intervalo QTc, taquicardia ventricular, alterações da repolarização ventricular, notadamente o achatamento e/ou inversão da onda T, elevação ou depressão do seguimento ST. De modo menos frequente, observam-se arritmias, principalmente extrassistolia ventricular e atrial e bradicardia<sup>13,15,19,23,24,25</sup>, algumas vezes mesmo após curto período de tempo e sob baixas doses<sup>19</sup>.

A cardiotoxicidade secundária ao uso de antimoniais pentavalentes decorre de mecanismos variados, como redução dos níveis de glutathiona intracelular, estresse oxidativo e dano à parede celular<sup>25,26</sup>, além de alterações nas correntes de cálcio, o que se associa ao alargamento do intervalo QTc, mediado diretamente pelos derivados trivalentes que se acumulam ao longo da terapia com antimoniais<sup>21</sup>.

Embora a ocorrência de alargamento do intervalo QTc tenha sido relacionado à maior idade dos pacientes<sup>28</sup>, a cardiotoxicidade já foi identificada inclusive em crianças, com 34% de incidência de alterações eletrocardiográficas, predominantemente alterações do intervalo QT e da repolarização ventricular.<sup>30</sup>

### **Reativação do vírus varicela-zoster**

Desde a primeira descrição do surgimento do herpes zoster complicando o tratamento da leishmaniose com antimoniais, 28 novos casos foram relatados no Quênia, Belize, Peru e em soldados americanos servindo no Oriente Médio, incluindo casos graves de encefalite herpética, todos eles relacionados ao uso de estibogluconato de sódio<sup>11,24, 30,31,32</sup>.

### **Farmacodermia**

Embora não seja frequente, há relato de farmacodermia em 1,9 a 3,3% dos pacientes tratados com antimoniais pentavalentes<sup>12,13</sup>. No Brasil, relatou-se uma série de casos com frequência anormalmente elevada de reações dermatológicas (36,9%)<sup>12</sup>, possivelmente relacionadas a uma preparação de antimoniato de meglumina com elevadas concentrações de antimonial trivalente e metais pesados, bem como pH muito ácido e osmolaridade elevada<sup>12</sup>.

### **Pancreatite**

Tem sido descritos efeitos tóxicos pancreáticos durante o uso dos antimonais pentavalentes<sup>4,33</sup>. A principal manifestação relatada na literatura tem sido a elevação assintomática de amilase ou lipase<sup>4,33,34,35</sup>, que desaparece espontaneamente após a suspensão do antimonial e raramente determina a suspensão do tratamento<sup>36</sup>, sendo os níveis de amilase e lipase significativamente mais elevados quando do uso de estibogluconato de sódio em relação ao antimoniato de meglumina<sup>34</sup>. Outros autores relatam, entretanto, que a elevação dos níveis de amilase e lipase ocorrem dentro dos limites da normalidade, sem significado clínico<sup>35</sup>. Casos de pancreatite com exteriorização clínica, entretanto, têm sido relatados, com menor frequência que a elevação de assintomática de enzimas pancreáticas, embora sua ocorrência seja mais comum em pacientes com comorbidades, em especial em pacientes com leishmaniose visceral em coinfeção com o HIV<sup>37,38</sup>, nos quais se relata incidência de até 22% de pancreatite aguda<sup>39</sup>.

As causas da pancreatite podem ser múltiplas em pacientes com comorbidades, mas é possível que variações nas concentrações de antimonial pentavalente se relacionem com ocorrência exteriorização clínica<sup>9</sup>.

## Nefrotoxicidade

A toxicidade renal é descrita durante o tratamento com antimoniais pentavalentes<sup>4,5</sup>, inclusive com relato de insuficiência renal aguda com desfecho fatal<sup>40</sup>. Outros autores não identificaram aumento sistemático nas dosagens de uréia e creatinina<sup>15</sup> quando do acompanhamento terapêutico tanto com antimoniato de meglumina quanto com estibogluconato de sódio<sup>34</sup>. Os mecanismos de lesão renal parecem estar relacionados tanto à toxicidade tubular, como glomerular<sup>41</sup>.

## Discussão

Este estudo apresenta dois casos representativos dos efeitos tóxicos dos antimoniais pentavalentes e que tiveram evolução desfavorável, culminando em óbito.

Os antimoniais pentavalentes são considerados em todo o mundo as drogas de primeira escolha para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana e constituem uma das opções para o tratamento da leishmaniose visceral<sup>3,4,5,35</sup>. No Brasil, a única opção de antimonial pentavalente disponível é o antimoniato de meglumina, fornecido pelo Ministério da Saúde e distribuído gratuitamente<sup>4</sup>.

Atualmente, as normas brasileiras para o controle da leishmaniose tegumentar americana<sup>4</sup> definem com clareza a dosagem dos medicamentos e via de administração, porém são algo vagas na definição dos casos mais vulneráveis aos efeitos adversos. As orientações e recomendações para seguimento dos pacientes tratados baseiam-se na opinião de consultores especialistas, sem fundamentação sólida em evidências quanto aos preditores de toxicidade e prognóstico e quanto aos cuidados para sua administração naqueles grupos de pacientes provavelmente mais vulneráveis aos efeitos adversos<sup>3,4</sup>.

Em revisão de ambos os casos, observou-se que doses acima do preconizado no caso #1<sup>3,4</sup>, e a falta de acompanhamento clínico e laboratorial preconizado<sup>4</sup>, nos casos #1 e #2, provavelmente contribuíram para os desfechos observados. Quanto ao caso #2, no entanto, cabe ressaltar que, na admissão hospitalar, o paciente apresentava ausculta cardíaca normal, na vigência de alterações cardíacas graves, evidenciando que a recomendação de ausculta

cardíaca diária, preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil, possa não ser suficientemente sensível para detecção precoce e tempestiva de complicações cardíacas.

A toxicidade dos antimoniais pentavalentes é motivada em grande parte pelo acúmulo de antimônio trivalente, produto da metabolização da droga administrada. Esse acúmulo acontece de modo lento<sup>5,7,10,20</sup>, de sorte que, sob supervisão regular e cuidadosa, é possível identificar indicadores clínicos e laboratoriais da instalação da toxicidade e de suspensão do tratamento, antes do agravamento destes efeitos<sup>3-5</sup>.

Ambos os casos relatados apresentaram quadros graves de toxicidade cardíaca, pancreática e renal, descritos na literatura médica, atribuídos ao uso dos antimoniais pentavalentes. É notável que ambos os casos tenham sido atendidos em serviços qualificados para atendimento e tratamento da leishmaniose tegumentar americana, mas que, mesmo após avaliação inicial adequada, não tenha sido realizado o acompanhamento preconizado pelas normas emanadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Embora quadros de pneumonia já tenham sido relatados durante o tratamento com outros compostos antimoniais, como o tártaro emético<sup>8</sup> e outros antimoniais trivalentes<sup>8,42</sup>, esta complicação nunca foi anteriormente relatada com emprego de antimoniais pentavalentes. Embora não tenha sido possível comprovação por meio de necropsia, é mais provável que o paciente do caso #1 tenha apresentado uma pneumonia nosocomial comum.

Os antimoniais pentavalentes são drogas com significativos efeitos colaterais e que exigem cuidado na sua utilização. São necessárias evidências científicas mais robustas para definir com mais clareza sua indicação e critérios para uso em pacientes de alto risco, bem como para validar os procedimentos de seguimento clínico, laboratorial e eletrocardiográfico.

## Referências

1. KiKuth W, Schmidt H. Contribution to the progress of antimony therapy of Kala-azar. *Chinese Med J* 1937;52:425-32.
2. Durand P, Benmussa S, Caruana M. Traitment du Kala-Azar par un nouveau campose stibie:2, 168 RP (Premiers resultats). *Bull Mem soe med Bop Paris* 1946;62:399-409.
3. Gontijo B. Leishmaniose tegumentar americana American cutaneous leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2003;36(1):71–80.
4. Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilancia em Saude. Manual de Vigilancia da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministerio da Saude, Secretaria de Vigilancia em Saude. – 2. ed. atual. – Brasilia : Editora do Ministerio da Saude, 2010.
5. Marsden PD. Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1985;18:187-198
6. Kedzierski L, Sakthianandeswaren A, Curtis JM, Andrews PC, Junk PC, Kedzierska K. Leishmaniasis: current treatment and prospects for new drugs and vaccines. *Curr Med Chem.* 2009;16(5):599-614
7. Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. 2009;2317–36.
8. Sadeghian G, Ziaei H, Sadeghi M. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. *Ann Acad Med Singapore.* 2008 Nov;37(11):916-8.
9. Sundar S, Sinha PR, Agrawal NK, Srivastava R, Rainey PM. A cluster of cases of severe cardiotoxicity among kala-azar patients treated with a high-osmolarity lot of soium antimony gluconate. *Trop Med.* 1998;59(1):139–43.
10. Sundar S, Chakravarty J. Antimony toxicity. *Int jour of env res pub health* [Internet]. 2010 Dec [cited 2012 Aug 31];7(12):4267–77.
11. Wortmann GW, Aronson NE, Byrd JC, Grever MR, Oster CN. (1998) Herpes zoster and lymphopenia associated with sodium stibogluconate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 1998;27:509-512.
12. Romero GAS, Flores M RM, Noronha EF, Macêdo VDO. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals: a comparative approach using historical controls. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003 Jan;98(1):145-9..
13. Rodrigues AM, Hueb M, Adler T, Rodrigues R. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina Factors associated with treatmet failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2006;39(2):139–45.
14. Saldanha ACR, Adolfo G, Romero S, Merchan-hamann E. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88 R e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I . Eficácia e segurança Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 R and meglumine antimoniate for cutaneous leishmani. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1999;32(4):383–7..
15. Saldanha ACR, Adolfo G, Romero S, Merchan-hamann E. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88 ® e antimoniato de meglumina no tratamento

da leishmaniose cutânea II . Toxicidade bioquímica e cardíaca Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 ® and meglumine antimoniate in cutaneous. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2000;33(4):383–8.

16. Rijal, S.; Chappuis, F.; Singh, R.; Boelaert, M.; Loutan, L.; Koirala, S. Sodium stibogluconate cardiotoxicity and safety of generics. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2003; 97:597-598.

17. Delgado J, Macías J, Pineda J a, Corzo JE, González-Moreno MP, de la Rosa R, *et al.* High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. Am J Trop Med Hyg. 1999;5:766–9.

18. Hailu W, Weldegebreal T, Hurissa Z, Tafes H, Omollo R, Yifru S, *et al.* Safety and effectiveness of meglumine antimoniate in the treatment of Ethiopian visceral leishmaniasis patients with and without HIV co-infection. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2010;104(11):706–12.

19. Ribeiro AL, Drummond JB, Volpini AC, Andrade AC, Passos VM. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. Braz J Med Biol Res. 1999;32(3):297–301.

20. Kuryshv YA, Wang L, Wible BA, Wan X, Ficker E. Antimony-Based Antileishmanial Compounds Prolong the Cardiac Action Potential by an Increase in Cardiac Calcium. Mol Pharmacol. 2006;69(4):1216-25.

21. Déa C, Paula RD, Herman J, Sampaio D. Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV / kg / dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV / day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2003;36(3):365–71.

22. Sampaio RNR, Neto EM, Faria EA, Sampaio JHD, Ferreira de Freitas LC, Marsden PD. Morte súbita causada por Glucantime. An Bra Derm 1988;63: 35-37.

23. Hepburn NC, Nolan J, Fenn L, Herd RM, Neilson JM, Sutherland GR, *et al.* Cardiac effects of sodium stibogluconate: myocardial, electrophysiological and biochemical studies. QJM 1994;87: 465–472

24. Chulay JD, Spencer HC, Mugambi M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). Am J Trop Med Hyg 1985;34: 702–709

25. Kuryshv YA, Wang L, Wible BA, Wan X, Ficker E. Antimony-based antileishmanial compounds prolong the cardiac action potential by an increase in cardiac calcium currents. Mol Pharmacol 2006;69: 1216– 1225

26. Tirmenstein MA, Plews PI, Walker CV, Woolery MD, Wey HE, Toraason MA. Antimony-induced oxidative stress and toxicity in cultured cardiac myocytes. Toxicol Appl Pharmacol. 1995;130: 41–47

27. Rodrigues AM, Hueb M, Nery AF, Fontes CJF. Possible cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme. Acta tropica. 2007;102(2):113–8.

28. Zanoni LZ, Brustoloni YM, Melnikov P, C&oslash;nsolo CEZ. Antimony containing drug and ECG abnormalities in children with visceral leishmaniasis. *Biol Trace Elem Res.* 2009;132:35-40.
29. Aslamazov EG, Metel'skaia AO, Tumol'skaia NI. Herpes zoster as a result of the toxic effect of antimony compounds on the organism. *Med Parazitol (Mosk)* 1966; 35:600-1.
30. Hartzell JD, Aronson NE, Nagaraja S, Whitman T, Hawkes CA, Wortmann G. Varicella zoster virus meningitis complication sodium stibogluconate treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74:591-2.
31. Franke ED, Wignall S, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, Llanos-Cuentas A. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med* 1990; 113:934-40.
32. Seaton RA, Morrison J, Man I, Watson J, Nathwani D. Out-patient parenteral antimicrobial therapy – a viable option for the management of cutaneous leishmaniasis. *QJM* 1999; 92:659-67.
33. Gasser Jr RA, Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent anti- monial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994;18: 83-90.
34. Deps PD, Viana MC, Falqueto A. Avalia&ccedil;o comparativa da efic&aciacia e toxicidade do antimoniato de N-metil-glucamina e do Estibogluconato de S&odot;dio BP88 &reg; no tratamento da leishmaniose cut&acut;nea localizada Evaluation of the efficacy and toxicity of N-methyl-glucamine vs BP88 &reg; Sodium Stibogl. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2000;33(1):535–43.
35. Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser R a, Magill a J, *et al.* Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis.* 1998;27(6):1457-64
36. Kashani MN, Firooz A, Eskandari SE, Ghoorchi MH, Khamesipour A, Khatami A, *et al.* Evaluation of meglumine antimoniate effects on liver, kidney and pancreas function tests in patients with cutaneous leishmaniasis. *European journal of dermatology : EJD.* 2007;17(6):513–5.
37. Delgado J, Mac&iacute;as J, Pineda J a, Corzo JE, Gonz&acute;lez-Moreno MP, de la Rosa R, *et al.* High frequency of serious side effects from meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(5):766-9
38. Hailu W, Weldegebreal T, Hurissa Z, Tafes H, Omollo R, Yifru S, *et al.* Safety and effectiveness of meglumine antimoniate in the treatment of Ethiopian visceral leishmaniasis patients with and without HIV co-infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(11):706-12.
39. Cortes, E., Ribera, e. Cucurull, E. de Otero,. J, Pahissa, A. Acute pacreatitis due to antimonials in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. *Med. Clin* 1995 Apr 22;104(15):578-80.
40. Rodrigues MLO, Costa RS, Souza, CS. *Foss NT, Roselino AMF.* . Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (grlucantime) in the treatment of generealized cutaneous leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.* 1999;41(1):33-37.

41. Veiga, JPR., Wolff, ER, Sampaio, RN, Marsden, PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet*.1983;3;2(8349):569
42. Davis, A. Comparative trials of antimonial drugs on urinary schistosomiasis. *Bull. World Health Organ*. 1968;38:197-227.