

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Ana Carla Bicalho Santos
Astramiro Ferreira Pinto Neto
Bárbara Cândida Alves Pereira de Arruda
Carolina Felipe Cotta**

**TRATAMENTO INTRALESIONAL DE RECIDIVA DE
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR COM ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE
LITERATURA**

IPATINGA

2020

Ana Carla Bicalho Santos
Astramiro Ferreira Pinto Neto
Bárbara Cândida Alves Pereira de Arruda
Carolina Felipe Cotta

**TRATAMENTO INTRALESIONAL DE RECIDIVA DE
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR COM ANTIMONIATO DE
MEGLUMINA: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa, PhD

Co-orientador: Márcio Rodrigues de Castro, MSc

IPATINGA

2020

TRATAMENTO INTRALESIONAL DE RECIDIVA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR COM ANTIMONIATO DE MEGGLUMINA: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE LITERATURA

Ana Carla Bicalho **Santos**¹; Astramiro Ferreira Pinto **Neto**¹, Bárbara Cândida Alves Pereira de **Arruda**¹; Carolina Felipe **Cotta**¹; Márcio Rodrigues de **Castro**²; Ana Carolina Vale Campos **Lisboa**³

-
1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
 2. Médico, Mestre em Ensino em Saúde, Infectologista, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coordenador do TCC
 3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/Imes – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: a Organização Mundial da Saúde desde o início do século XX recomenda o uso de drogas antimoniais via intravenosa no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Entretanto, esse tratamento está associado a diversos efeitos adversos que limitam o seu uso. A aplicação desse medicamento está sendo testada via intralesional (IL) com bons resultados terapêuticos e sem toxicidade sistêmica relevante, o que motivou uma alteração no Manual de Vigilância da LTA no ano de 2017. Atualmente, recomenda-se o uso da terapêutica IL com o antimoniato de metilmeglumina (Glucantime®) para lesões únicas menores de 3 cm de diâmetro. **Objetivo:** apresentar um relato de caso no qual foi realizada uma terapêutica intralesional em paciente com 3 lesões e realizar uma revisão bibliográfica sobre a terapêutica da LTA. **Relato de caso:** criança do sexo masculino, 5 anos de idade, com três lesões ulceradas, bordas eritematosas, diagnosticada com LTA, em janeiro de 2017. Realizou dois ciclos de tratamento com Glucantime® sistêmico, endovenoso. Ao final do segundo ciclo, observou-se remissão gradual das lesões, indicando efetiva resposta terapêutica. Porém 88 dias depois, ocorreu recidiva com úlcera no quinto quirodátilo. Optou-se, portanto pelo tratamento com Glucantime® IL na lesão recidivada e por precaução nas demais lesões que ainda apresentavam sinais de atividade da doença. A lesão permanece sem recidiva por 36 meses. **Conclusão:** a opção terapêutica com Glucantime® IL nos primeiros dois ciclos, com posterior administração IL em lesão recidivada, apresentou um resultado satisfatório, sem manifestações de efeitos adversos e sem nova recidiva após 36 meses da última aplicação. Sugere-se a partir desse relato que a estratégia da terapêutica IL seja mais explorada e não se restrinja apenas a lesões únicas, bem como estudos sobre o benefício da sua associação à terapêutica sistêmica para casos com adenomegalias.

Palavras-chave: Leishmaniose Cutânea. Injeções Intralesionais. Antimoniato de Meglumina.

Introdução

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) constitui um problema de saúde pública em 85 países, distribuídos em quatro continentes (América, Europa, África e Ásia), com registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos (BRASIL, 2017). A LTA é uma

zoonose endêmica transmitida pela picada de flebotomíneos infectados. Aproximadamente dois terços da incidência global estão concentrados em seis países, incluindo o Brasil (OPAS, 2016).

No Brasil, a LTA é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude, assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional (BRASIL, 2017).

Por definição a LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. A úlcera típica de leishmaniose cutânea é geralmente indolor e localizada em áreas expostas da pele. Apresenta bordas elevadas, fundo eritematoso e granulações grosseiras (BRASIL, 2017).

Na ocorrência de lesões sugestivas de leishmaniose, o diagnóstico presuntivo pode ser baseado em critérios clínicos e epidemiológicos. Entretanto, o diagnóstico clínico-epidemiológico deve ser complementado por pesquisa direta ou Reação Intradérmica de Montenegro e, eventualmente, pela prova terapêutica (BRASIL, 2017).

O grande número de tratamentos relatados para LTA indica que nenhuma terapia ideal ainda foi identificada. Os principais pilares do tratamento para LTA em várias regiões do mundo são compostos de antimônio pentavalente (Sb^{5+}) administrados de forma intravenosa. Há décadas, a terapia antimonial sistêmica tem sido recomendada para o tratamento da leishmaniose cutânea. Esse tratamento geralmente deve ser interrompido temporária ou permanentemente devido a ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2017).

No ano de 2010, a OMS reconheceu que a LTA não é uma condição com risco de vida e por isso propôs a avaliação do uso de tratamentos locais mais seguros e menos tóxicos. Em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomendou tratamento IL apenas para pacientes com lesões únicas, nutrízes e que possuem restrições para tratamento sistêmico e o contraindicou para pacientes com lesões com mais de 3 cm de diâmetro ou localizadas na cabeça ou nas áreas periarticulares e para pacientes imunossuprimidos (OPAS, 2016).

Apenas em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil adicionou o tratamento IL como recomendação para LTA e adotou a técnica padronizada no National Institute of Infectious Diseases (NIID) (DUQUE et al., 2016), com pequenas adaptações às recomendações da OPAS (2016). Neste Manual recomenda-se que o tratamento IL deve ser administrado por

profissionais treinados, via intralesional, usando 1-3 infiltrações subcutâneas de aproximadamente 5 ml, em intervalos de 15 dias. Essa técnica é aplicável em lesões únicas, com até 3 cm de maior diâmetro, em qualquer local, exceto na região da cabeça e periarticular (BRASIL, 2017).

O estudo recém-publicado por Rodriguez e colaboradores (2019), demonstrou que a alteração do tratamento de primeira linha da via sistêmica para a IL traz benefício de menor toxicidade, possível eliminação do risco de óbito e vantagens econômicas consideráveis tanto para as agências de saúde e quanto para os pacientes. Essa mudança oferece uma melhor relação custo/benefício, dado que com a mesma despesa atual seria possível o tratamento de duas vezes e meia do número de pacientes, se antimoniais pentavalentes intralesionais fossem oferecidos a pacientes elegíveis.

Por essa razão, recomenda-se o registro e o compartilhamento dos resultados dessa terapêutica IL, principalmente quando utilizada em critérios que fogem à sua restrita indicação pelo Manual do Ministério da Saúde, de forma a fortalecer as evidências em favor de um maior uso da IL em detrimento do uso sistêmico. O presente trabalho descreve um caso de LTA, com uma lesão periarticular e duas lesões em antebraço, tratadas com uma dose de antimoniato por via subcutânea após recidiva de dois ciclos de tratamento sistêmico, acompanhado por uma revisão de literatura sobre a terapêutica da LTA.

Método

Trata-se de uma pesquisa exploratória do tipo relato de caso com abordagem qualitativa e revisão de literatura. A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados Medline, Scielo e Lilacs com ênfase nos últimos 20 anos (2000-2020), nos idiomas português, inglês e espanhol, com resumos disponíveis nos bancos de dados informatizados selecionados e texto disponível na íntegra na internet ou que pode ser fornecido pela fonte original. Os termos pesquisados e verificados no DECS foram “Leishmaniose Cutânea”, “Injeções Intralesionais”, “Leishmaniose”, “Antimoniato de Meglumina”, a questão do PICO foi: População: sujeitos com diagnóstico de LTA; Intervenção: infiltração intralesional de antimônio; Comparador, se aplicável: tratamento sistêmico de antimônio; Resultado: taxa de cura. Desfechos secundários: avaliação dos eventos adversos relatados, e das taxas de recidiva e envolvimento mucoso tardio após o

tratamento. O critério para a seleção dos artigos foi de relevância, com respectivo Qualis de A1 a B4, ano de publicação e aplicabilidade. Após, foi feita leitura qualitativa, associação de ideias, comparação de informações e desenvolvimento de referencial teórico para o trabalho proposto.

Um quadro contendo a lista das revistas científicas utilizadas no artigo, com as respectivas classificações de acordo com a Plataforma Sucupira – Qualis periódicos, está apresentado em Apêndice A.

O relato é sobre um paciente, do sexo masculino, nascido em 9 de abril de 2009. Para o relato de caso o paciente, residente em Ipainga (MG), menor de idade, foi convidado a participar do estudo em agosto de 2020 por meio de uma conversa com os seus pais, responsáveis legais pela criança. O convite foi realizado na faculdade e depois foi perguntada a criança em sua residência. Ao pai, responsável pela criança, foi informado sobre os seguintes tópicos: objetivo do estudo, justificativa, procedimento, contribuição, garantia do anonimato, fidedignidade da análise dos dados e o direito de conceder ou não a participação do filho na pesquisa, além de poder desistir de sua concessão a qualquer instante, sem acarretar nenhum prejuízo para a sua pessoa de qualquer natureza. À criança foi explicada, de forma lúdica, a proposta da pesquisa, por que era importante essa pesquisa, o que ela precisaria fazer se aceitasse participar, foi dito a ela que ninguém saberia da sua identidade e que se não quisesse mais participar poderia pedir que não traria nenhum problema para ela. Após essas explicações dos tópicos presentes no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B), e no Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice C), o pai do paciente primeiro, e depois, a criança, assinaram os termos, respectivamente.

Esse trabalho utilizou fontes de dados primárias e secundárias. A coleta de dados foi executada logo após as assinaturas dos TCLE e TALE. As fontes primárias foram coletadas por meio de diálogos com os responsáveis pelo paciente para preencher o instrumento de coleta de dados. No questionário foram consideradas as seguintes informações: sexo, idade, tipo de entrada (caso novo, recidiva, ignorado); forma clínica (cutânea ou mucosa), critério de confirmação (clínico-laboratorial e clínico epidemiológico) (Apêndice D). As fontes de dados secundários foram as coletas de informações de cópia do prontuário do paciente armazenadas na clínica na qual ele foi tratado.

Esse trabalho será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos tão logo seja concluída a sua defesa junto à banca avaliadora. Desta forma, pretende-se aproveitar todas as contribuições dos professores avaliadores para uma

maior qualidade do trabalho final. Entretanto assegura-se que essa pesquisa obedeceu e cumpriu a diretriz ética, presente na Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde. Esta norma tem como característica regulamentar as pesquisas no Brasil que envolvem os seres humanos, especialmente quando se trata da autorização espontânea e esclarecida dos participantes, assim como o anonimato das suas informações e o sigilo dos seus dados.

Relato de caso

Paciente, sexo masculino, 5 anos de idade, com três lesões ulceradas, bordas eritematosas, duas na região posteromedial do terço proximal do antebraço direito e uma em face posterior do quinto quírodáctilo direito, acompanhada de adenite axilar ipsilateral. Durante a avaliação inicial o paciente queixava de dor nos linfonodos axilares e submandibulares, os quais também se apresentavam edemaciados, enquanto as feridas estavam indolores. Negou febre e cefaleia. Teve um diagnóstico inicial de Impetigo pelo médico pediatra e foi tratado sem sucesso com antibiótico tópico e oral. Após 15 dias, foi encaminhado ao infectologista que suspeitou de Leishmaniose tegumentar, confirmada através do exame parasitológico direto.

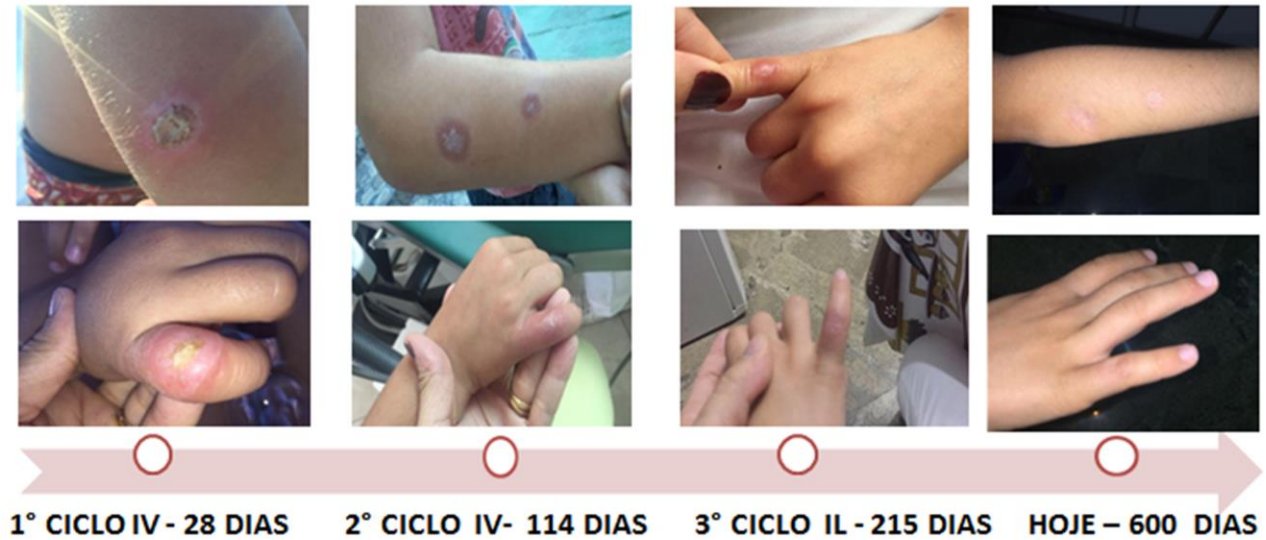
O tratamento realizado com antimoniato de metilmeeglumina (Glucantime®) sistêmico, endovenoso, por 20 dias, não teve resposta satisfatória após o primeiro ciclo (Figura 1). Nos três primeiros dias do tratamento o paciente apresentou reação de hipersensibilidade ao medicamento com erupções em todo o corpo durante a infusão, com maior intensidade no braço (Figura 2). Apesar de melhora no aspecto, a ferida permaneceu com infiltrado.

Após dois meses do término do primeiro ciclo foi necessário um segundo ciclo, conforme recomendação do Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar do Ministério da Saúde do Brasil (2017), em que observou discreto atraso final na condução pelo ramo direito e arritmia sinusal pelo eletrocardiograma, mas não houve suspensão da terapia (Apêndice E).

Cerca de 80 dias após a última aplicação observou-se recidiva da lesão ulcerada em quinto quírodáctilo direito e persistência das outras duas lesões com sinais de atividade da doença. Com isso, optou-se pelo tratamento IL nas três lesões. Após uma única aplicação observou-se resposta terapêutica favorável, com epitelização total em

cerca de 30 a 45 dias e resolução total dos sinais inflamatórios em até 120 dias. O paciente segue acompanhado por 36 meses sem recidivas.

Figura 1 — Aspectos das lesões no início de cada ciclo e 12 meses após o término do tratamento.



Fonte: arquivo pessoal dos responsáveis legais (2018).

Figura 2 — Paciente apresentou reação de hipersensibilidade ao medicamento no primeiro dia do primeiro ciclo de injeção intravenosa de antimoníato de metilmeglumina.



Fonte: arquivo pessoal dos responsáveis legais (2017).

Revisão de Literatura

Leishmaniose tegumentar americana e sua epidemiologia no Brasil

A LTA é uma antroponose com diferentes manifestações clínicas que possui ampla distribuição mundial (BRASIL, 2017). É uma doença endêmica em mais de 70 países, porém sua notificação é obrigatória em apenas 32 destes, o que a torna subnotificada. A prevalência global de leishmaniose é de 12 milhões de casos em todo o mundo, com incidência anual estimada de 1,5 milhão de casos de LTA (PIMENTEL et al., 2017).

Na última década, a prevalência mundial e a distribuição geográfica da leishmaniose cutânea se expandiram como resultado da evolução dinâmica dos focos de transmissão. Inicialmente era considerada zoonose de animais silvestres, posteriormente evoluiu para acometimentos em áreas rurais, já praticamente desmatadas, e em regiões periurbanas (PINHEIRO et al., 2020).

É considerada pela OMS como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e pela capacidade de produzir deformidades. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras (OPAS, 2016).

A partir da década de 1980, ocorreu um aumento no número de casos notificados, oscilando de 3.000 (1980) a 35.748 (1995). Ocorreram picos de transmissão a cada cinco anos, com maior tendência no número de casos, a partir do ano de 1985, quando se implantou as ações de vigilância e controle da LTA. No período de 1995 a 2014, verificou uma média anual de 25.763 casos novos registrados (14,7 casos/100 mil habitantes), sendo que no ano de 1995, ocorreu o maior pico já registrado de casos, 22,94/100 mil habitantes (DE VRIES et al., 2015).

Aspectos parasitológicos da leishmaniose tegumentar americana

A LTA é uma doença causada por diferentes espécies de protozoários intracelulares, pertencentes ao gênero *Leishmania*. A *Leishmania (Viannia) braziliensis* é o parasita mais frequente em pacientes brasileiros nas formas tegumentares de leishmaniose (REVEIZ et al., 2013).

O vetor da LTA é um hospedeiro invertebrado da ordem Díptera, família

Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*. Das mais de 500 espécies do gênero *Lutzomyia* encontradas ao redor do mundo, apenas 30 foram comprovadas como sendo vetores da *Leishmania*. Os hospedeiros vertebrados incluem grande variedade de mamíferos: roedores, edentados, canídeos e primatas, incluindo o homem. Estes hospedeiros comportam-se epidemiologicamente como reservatórios (SARTES; FORMIGONI, 2013).

No que diz respeito ao ciclo biológico do parasito, a infecção do hospedeiro invertebrado acontece quando a fêmea ingere macrófagos parasitados com a forma amastigota durante o seu repasto sanguíneo em vertebrados previamente infectados (GOMES et al., 2014). Durante o trajeto pelo trato digestivo do *Lutzomyia* os macrófagos se rompem liberando as amastigotas que se diferenciam em promastigotas. As promastigotas sofrem sucessivas divisões binárias e passam por diversas modificações morfológicas e bioquímicas ao longo do tubo digestivo do inseto até se tornarem promastigotas metacíclicas infectantes (SERAFIM et al., 2018).

A infecção pela *Leishmania* ocorre durante o repasto sanguíneo do flebotomíneo que é conhecido no Brasil como mosquito-palha, birigui e tatuquira. As diversas promastigotas metacíclicas presentes no intestino anterior do inseto são regurgitadas e introduzidas no local da picada. Macrófagos presentes na pele vão fagocitar as formas promastigotas inoculadas (TEMPONI et al., 2018).

Uma vez dentro dos macrófagos, as promastigotas rapidamente se transformam em amastigotas que se multiplicam no interior da célula até ocuparem quase todo o citoplasma (MACHADO et al., 2018). Quando a resistência se esgota, o macrófago rompe liberando as amastigotas que são novamente fagocitadas e dão início a uma resposta inflamatória no local (SERAFIM et al., 2018).

A patogenia da infecção se inicia com o recrutamento de células fagocitárias polimorfonucleares, macrófagos e outros leucócitos após a destruição de células pela probóscide do inseto e a quimioatração desempenhada pela saliva inoculada. A lesão inicial da LTA se caracteriza por um infiltrado inflamatório composto principalmente por linfócitos e macrófagos na derme. O período decorrido entre a picada do inseto e o aparecimento da lesão inicial varia entre duas semanas e três meses (NEVES, 2016).

Manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar americana

Um amplo espectro de manifestações clínicas pode ser observado na LTA, desde

lesões autorresolutivas até lesões desfigurantes. O estado imunológico do hospedeiro e a espécie de *Leishmania* infectante são determinantes para qual forma clínica o infectado vai apresentar. Mesmo com a larga variedade de manifestações, podemos agrupar as formas clínicas da LTA em três grandes grupos: leishmaniose tegumentar (LT), leishmaniose cutaneomucosa (LTM) e leishmaniose tegumentar difusa (LTD) (NEVES, 2016).

O período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos. A lesão ulcerada é precedida por uma mácula, que perdura de um a dois dias depois da picada infectante. A mácula evolui formando uma pápula que aumenta progressivamente produzindo, geralmente, uma úlcera (VASCONCELLOS et al., 2012). A linfadenomegalia satélite pode ocorrer antes, durante ou após o aparecimento da lesão. A úlcera típica de leishmaniose cutânea é geralmente indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele; tem formato arredondado ou ovalado; mede de alguns milímetros até alguns centímetros; tem base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; apresenta bordas bem delimitadas e elevadas com fundo avermelhado e granulações grosseiras (BRASIL, 2017).

A infecção bacteriana, quando associada, pode causar dor local e produzir exsudato seropurulento que, ao dessecar-se em crostas, recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Adicionalmente, a infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da lesão, modificando seu aspecto (ectimoide) (BRASIL, 2017).

A principal característica da LT é a formação de úlceras únicas confinadas na derme, com epiderme ulcerada. Resultam em úlceras leishmanióticas típicas, ou podem evoluir para formas vegetantes verrucosas ou framboesiformes (GIAVEDONI et al., 2015). A densidade de parasitos nas bordas da lesão inicial é muito alta, com tendência a escassez nas úlceras crônicas. A leishmaniose cutânea disseminada é uma variação da LT e geralmente está relacionada com pacientes imunossuprimidos (NEVES, 2016).

O curso da infecção da LTM ocorre como já relatado anteriormente na forma tegumentar. Uma das características mais típicas da doença é a evolução para a destruição de mucosas e cartilagens sendo este um processo lento, de curso crônico. Essas lesões secundárias podem ocorrer por extensão direta de uma lesão primária ou por disseminação hematogênica do parasito. As regiões mais comuns de propagação são o nariz, a faringe, a boca e a laringe (NEVES, 2016).

A LT e a LTM possuem diferentes apresentações clínicas em pacientes

imunocompetentes e em pacientes imunossuprimidos. A manifestação clínica mais comum em imunossuprimidos foi o nódulo e em imunocompetes a maior probabilidade foram as placas (GARRIDO-JAREÑO et al., 2020).

Já a LTD caracteriza-se pela formação de lesões difusas não ulceradas por toda a pele contendo grande quantidade de amastigotas. Nesta forma clínica há comprometimento de amplas áreas da pele, particularmente extremidades, onde numerosas erupções papulares ou nodulares não ulceradas são vistas (MEDEIROS et al., 2015).

A LTD está estreitamente relacionada a uma deficiência imunológica do paciente, logo, esses pacientes não respondem ao teste de Montenegro devido à baixa imunidade celular. A doença se caracteriza por curso crônico e progressivo por toda a vida do paciente, não respondendo a tratamentos convencionais (NEVES, 2016).

Há ainda, a forma recidiva cútis que é caracterizada pela ativação da lesão nas bordas, após a cicatrização da lesão, mantendo-se o fundo aspecto cicatricial descrita pelo Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (2017). Nesta apresentação a resposta terapêutica no geral, é inferior ao primeiro tratamento (BRASIL, 2017).

Diagnóstico para leishmaniose tegumentar americana

O diagnóstico precoce da leishmaniose tegumentar é de suma importância para o prognóstico do paciente, uma vez que iniciado o tratamento correto e prematuro previne as chances de deformidades e prejuízos funcionais causados pelas lesões (ARONSON; JOYA, 2019).

A primeira etapa do diagnóstico constitui na avaliação da lesão cutânea, habitualmente em uma pessoa exposta a uma área endêmica. A lesão ulcerada característica da LT é na maioria das vezes indolor, em locais desprotegidos, como face e extremidades (ARONSON; JOYA, 2019). A úlcera pode estar mascarada por uma infecção ou eczema, assim, faz-se necessário o uso de antibióticos e corticoides tópicos. Deve então, deixar a investigação para lesões sugestivas com mais de um mês de evolução e sem resposta ao tratamento inicial (BRASIL, 2017).

Atualmente, não há um padrão ouro para o diagnóstico da LT, com isso os médicos devem coordenar os critérios epidemiológicos e clínicos, como citado anteriormente, em somatório com os critérios laboratoriais (PINHEIRO et al., 2020). No geral, as características podem ser confundidas com outras doenças dermatológicas. Sendo assim,

o exame laboratorial diagnóstico é de suma importância para evitar o tratamento errôneo e desnecessário, em virtude da toxicidade da terapêutica sistêmica da LT (TIRELLI; VERNAL; ROSELINO, 2017).

Os testes como esfregaços e culturas de lesões são considerados testes parasitológicos e são úteis para dar o diagnóstico, mas são limitados pela baixa sensibilidade. O exame histopatológico é considerado um exame direto, em que identifica o parasita, além de mostrar sinais como infiltrados plasmocitários e formação de granuloma. Os exames imunológicos, exames indiretos, como a reação intradérmica de Montenegro (IDRM) e as reações sorológicas de imunofluorescência são amplamente usadas para confirmar a patologia (PINHEIRO et al., 2020).

Pacientes com lesões com período de evolução há mais de seis semanas e teste de Montenegro negativo, demonstram a necessidade de novos testes para detecção da LT e de pesquisas de diagnósticos diferenciais, visto que a IDRM se baseia na hipersensibilidade retardada (BRASIL, 2017).

A rotina de exame histopatológico é feita a partir do raspado da borda interna da lesão tegumentar com adição do esfregaço em uma lâmina, fixado com metanol 70% e, depois corado pelo método Giemsa ou similar. Após esse processo de preparação da lâmina, a mesma é observada no microscópio para a pesquisa das formas amastigotas do parasita (DOMINICIS et al., 2018).

Um estudo feito por Jawabreh et al. (2018) concluiu que o exame histopatológico é a principal forma para diagnosticar a LT, sendo uma opção rápida e mais simples. O estudo citou ainda que a cultura *in vitro* não pode ser o método de escolha para o diagnóstico, uma vez que necessita de uma técnica apurada e seu tempo de resultado é superior aos demais. Já os testes baseados na técnica de PCR provaram superioridade em relação às demais, sendo cada vez mais utilizado na atualidade.

Tratamento de leishmaniose tegumentar americana

As lesões de pacientes com leishmaniose tegumentar localizada devem ser medidas antes mesmo que se inicie o tratamento, pois serão de grande valia no acompanhamento clínico e na escolha da via de administração do medicamento, visto que nenhuma terapia ideal foi identificada (SAHEKI et al., 2017).

De forma geral, o antimoniato de meglumina (Glucantime®) administrado via endovenoso ou intramuscular compõe a primeira linha terapêutica em casos de lesão

única ou múltipla, independentemente do seu tamanho e localização, com uma taxa de cura de cerca de 75% (OLIVEIRA; SCHUBACH; MARTINS, 2016). Entretanto, a resposta ao tratamento é altamente dependente da espécie do parasita e do sistema imunológico do hospedeiro (PEREZ-FRANCO et al., 2016).

O Glucantime® é o medicamento disponibilizado pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LTA. No entanto, sua utilização de forma sistêmica, torna a terapêutica excruciante com manifestações graves responsáveis por centenas de mortes ao ano no Brasil (SCHUBACH; DUQUE, 2016). As queixas mais comuns incluem: mialgias, artralgias, cefaleia, anorexia, náuseas e febre. Além delas, há alterações laboratoriais como elevação de ALT/AST e fosfatase alcalina, amilase, lipase, ureia e creatinina, anemia e de leucopenia (BRASIL, 2017).

O uso de antimoniais pentavalentes apresenta, como um de seus efeitos adversos mais graves, alterações no sistema cardiovascular. No eletrocardiograma (ECG), por exemplo, podem ocorrer: aumento da amplitude da onda P, inversão da onda T (ou diminuição da sua altura), alargamento do segmento ST, ou prolongamento do intervalo QT, sendo este último mais sério e responsável pelos óbitos associados ao tratamento (BRASIL, 2017; GIAVEDONI et al., 2015).

As doses de referência para o fármaco Antimoniato N-metil glucamina na Leishmaniose Cutânea localizada ou disseminada é de 10-20 mgSb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias, já na mucosa e na difusa preconiza 20 mgSb⁵⁺/kg/dia, sendo que na primeira o tratamento se faz durante 30 dias e na segunda durante 20 (BRASIL, 2017).

O número de séries necessárias oscila de acordo com o processo de cura da lesão e é recomendado que continue o tratamento até completar a cicatrização da úlcera. O monitoramento durante o tratamento de pacientes menores que 50 anos é feito semanalmente, já para os pacientes maiores de 50 anos, portadores de nefropatia, cardiopatia, hepatopatia ou Doenças de Chagas, deve haver um acompanhamento rigoroso, realizando eletrocardiograma duas vezes na semana, além de exames que avaliem as funções: renal, pancreática e hepática (SERAFIM et al., 2018).

Em 2010, a OMS reconheceu que a LTA não é uma doença letal e com baixo risco para evolução para a forma mucosa. Entretanto, apenas no ano de 2017 o Manual de Vigilância de LTA passou a recomendar o tratamento intralesional (IL), porém ainda restrito aos casos de lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão (OPAS, 2016).

Felizmente, antimoniais pentavalentes intralesionais têm sido usados a mais de três décadas para o tratamento da LTA no Velho Mundo, onde a forma mucosa não é comum (DE VRIES et al., 2015). No entanto, nas Américas, a crença de que os tratamentos locais seria um risco para o desenvolvimento da forma mucosa retardou a sua introdução de forma mais ampla (COLUCCI et al., 2015). Apesar disso, o tratamento IL com antimoniato já vinha sendo utilizado no Rio de Janeiro em caráter experimental desde a década de 80. Esses pacientes foram acompanhados por até 14 anos sem desenvolver a forma mucosa (VASCONCELLOS et al., 2012).

De acordo com as ideias de Soto et al. (2016), essa técnica é mais simples, eficaz e segura, podendo, inclusive, ser utilizada na rede de atenção básica à saúde. Acredita-se que o seu uso como primeira opção poderá diminuir a morbimortalidade relacionada ao tratamento da forma tegumentar da LTA (DUQUE et al., 2016). O protocolo prevê a administração do medicamento IL por via subtegumentar em pacientes com lesão única. O medicamento pode ser administrado de 1 a 3 vezes dentro de um intervalo de 15 dias conforme a presença de crosta, infiltrado inflamatório e eritema. Todavia se dentro desse intervalo a lesão apresentar-se epitelizada dispensa-se a necessidade de uma nova sessão (SILVA et al., 2016).

Do contrário, após 120 dias, reiniciam-se os ciclos até a cicatrização completa. É importante destacar que essa opção terapêutica além de apresentar efeitos adversos mínimos possui um baixo custo quando comparada com a opção sistêmica, que para cada ciclo, consome em média, 3 ampolas, por dia, em um período de 20 dias seguidos, contrastando, claramente, com as complicações tóxicas, bem descritas, com o uso sistêmico de derivados antimônios e permitindo um cronograma mais flexível (RAMALHO et al., 2018).

Uma revisão sistemática recente realizada por Brito, Rabello e Cota (2017) avaliou a eficácia do tratamento intralesional e se a resposta ao tratamento estava associada ao programa terapêutico. Trata-se da primeira revisão sistemática da eficácia da terapia intralesional com antimônio pentavalente. Reunindo uma população total de 5679 pacientes, foi observada uma eficácia global de 75% (IC 95% 68-82%).

Nos trabalhos dessa revisão, sete estudos foram realizados nas Américas. Esses estudos envolveram 512 participantes e tiveram uma eficácia geral de 76,9% (IC95% 66-85%) para o tratamento IL, sendo a cura definida clinicamente em todos os estudos. Uma taxa de cura definitiva foi relatada em apenas um estudo como 70,9% (22/31 pacientes). Esse resultado representa uma taxa de cura semelhante à descrita no Novo Mundo para

tratamento intravenoso com antimônio e é semelhante à encontrada em revisões sistemáticas no Velho Mundo com outros tratamentos locais (BRITO; RABELLO; COTA, 2017).

Ainda considerando o trabalho de Brito, Rabello e Cota (2017), os efeitos colaterais foram mal descritos. Dos dados disponíveis, nenhum estudo descreveu efeitos colaterais sistêmicos durante ou após o tratamento IL. Diferentes intensidades de dor, hipersensibilidade local, eritema e edema foram os efeitos colaterais locais mais comumente relatados. Doze estudos (30%) não relataram a ocorrência de efeitos colaterais. Os estudos usaram diferentes esquemas em termos de intervalos, duração do tratamento e número de doses injetadas, dificultando a realização de uma análise comparativa da eficácia de acordo com o regime utilizado (OLLIARO et al., 2018).

A OPAS recomenda que a terapia IL seja administrada por via intradérmica em centros de referência para lesões únicas, no entanto, Pimentel et al. (2017) relataram o tratamento de três casos de LTA com Sb^{5+} IL aplicado de forma subcutânea em regiões periarticulares maiores que 3 cm (OPAS, 2016).

Da mesma forma a grande área das lesões nos pacientes também não impediu o processo de cicatrização, embora a lesão em um paciente, a qual era maior do que a lesão nos outros dois pacientes, demorou mais tempo para cicatrizar. E por fim, Pimentel et al. (2017) concluíram que a infiltração intradérmica de uma quantidade considerável de medicação (> 1,0 mL) não seria aconselhável. Apresentaram a hipótese de que a difusão passiva da hipoderme possa explicar o sucesso da terapia com IL por via subcutânea, que é muito mais fácil de realizar do que a injeção intradérmica (DOMINICS et al., 2018).

Prognóstico

As definições de cura clínica variaram ligeiramente entre os estudos, a maioria deles exigem epitelização completa de todas as lesões. É possível encontrar fontes que apresentam a cura quando 80% da área ulcerada esteja epitelizada e outras que juntamente com a clínica necessita da cura parasitologia (COTA et al., 2017).

A cura da lesão cutânea da leishmania pode ser determinada pelos seguintes critérios: cicatrização com reepitelização, achatamento da borda das lesões, desaparecimento do endurecimento da base, desaparecimento da adenite e ausência de novas lesões (ARBOLEDA et al., 2019).

O paciente deve retornar mensalmente à consulta durante três meses consecutivos

após o término do esquema terapêutico para ser avaliada a cura clínica (BRITO; RABELLO; COTA, 2017). Uma vez curado, o paciente deverá ser acompanhado de dois em dois meses até completar 12 meses após o tratamento para verificação da resposta terapêutica e também para detecção de uma possível recidiva após terapia inicial bem-sucedida (CRESTANI et al., 2017).

Discussão

O tratamento precoce para LTA melhora o prognóstico e reduz as chances de deformidades e mutilação. O medicamento disponibilizado pelo SUS como primeira escolha, Glucantime[®], por décadas, é administrado via endovenosa ou intramuscular, com manifestações graves responsáveis por centenas de mortes ao ano no Brasil (FERREIRA; FORONDA; SCHUBACH, 2016).

Uma das justificativas para o uso histórico de tratamentos sistêmicos é o risco de desenvolver LMT, uma temida complicação decorrente da *Leishmania braziliensis*. No entanto, hoje é questionada uma vez que essa complicação metastática nunca foi sistematicamente estudada, e por não haver relatos de desenvolvimento de complicações mucosas em pacientes da LC que foram tratados com terapias tópicas (BLUM et al., 2012).

Estudos prévios com tratamento IL realizados em pacientes da cidade de Timóteo apresentaram resultados iniciais animadores, com eficácia superior aos 70% esperados para a terapêutica sistêmica. Somado a isso, nenhum paciente precisou interromper o tratamento devido a efeitos adversos (SCHUBACH; DUQUE, 2017).

Neste relato de caso, o paciente apresentava três lesões e não apenas uma, já havia sido tratado em dois ciclos com Glucantime[®] sistêmico, com permanência de sinais inflamatórios e recidiva da lesão. O uso do medicamento IL em um terceiro ciclo foi suficiente para regressão e posterior cicatrização das feridas, o que reforça o estudo de caso da Arboleda et al. (2019) que contou com 12 casos de LC e todos foram tratados com medicamento IL, obtendo taxa de cura de 70%.

Apesar do protocolo atual, definir critérios para a aplicação do tratamento IL, como lesões menores que 3 cm no seu maior diâmetro, respeitando superfícies faciais e articulares e lesões únicas, este relato apresentou três lesões e uma localização periarticular, semelhante ao estudo feito por Duque et al. (2016), em que 93% dos pacientes apresentavam duas ou mais lesões, lesões acima de 3 cm, lesões na cabeça

ou periarticulares.

Como a doença se manifestou com adenomegalia cervical e axilar, entende-se que a opção de tratamento sistêmico para um primeiro ciclo possa ser ideal, entretanto diante da necessidade de novos ciclos apresenta-se a hipótese de que esses possam ser feitos a partir da terapia IL (PINHEIRO et al., 2020). Desta forma, minimizando riscos de efeitos adversos bem como de custos para o sistema público. Outro ponto importante do relato, é o fato do paciente não ter apresentado mais recidiva da doença, o qual reforça o estudo retrospectivo feito no Brasil por 6 anos que, 24 pacientes foram tratados com terapia IL sendo acompanhados por 60 meses e nenhum apresentou recorrência, apoiando a hipótese de que o tratamento IL reduz o reaparecimento da patologia (ARBOLEDA et al., 2019).

Conclusão

Conclui-se que a opção terapêutica da administração de antimoniato de meglumina intralesional, após recidiva e tratamento prévio com Glucantime® intravenoso apresentou um resultado satisfatório sem manifestações de efeitos adversos e sem recidiva após 36 meses da última aplicação. Sugere-se a partir desse relato que a estratégia da terapêutica IL seja mais bem explorada e não fique restrita a lesões únicas bem como estudos sobre o benefício da sua associação à terapêutica sistêmica para casos com adenomegalias.

Agradecimentos/financiamento

Gostaríamos de expressar nossa gratidão aos Dsc. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa e Dsc. Márcio Rodrigues de Castro pela competente assistência dedicada a esse artigo. Este trabalho é apoiado pelo o Instituto Metropolitano de Ensino Superior – Imes/Univaço.

INTRALESIONAL TREATMENT OF TEGUMENTARY LEISHMANIOSIS RECURRENCE WITH MEGLUMIN ANTIMONIATE: A CASE REPORT WITH LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: The World Health Organization since the beginning of the 20th century recommends the use of intravenous antimonial drugs in the treatment of American Cutaneous Leishmaniasis (ACL). However, this treatment is associated with several adverse effects that limit its use. The application of this drug is being tested via intralesional (IL) with good therapeutic results and without relevant systemic toxicity, which led to a change in the ATL Surveillance Manual in 2017. Currently, the use of IL therapy with the methylmeglumine antimoniate (Glucantime®) for single lesions smaller than 3 cm in diameter. **Objective:** to present a case report in which an intralesional therapy was performed on a patient with 3 lesions and to perform a bibliographic review on the therapy of LTA. **Case report:** male child, 5 years old, with three ulcerated lesions, erythematous borders, diagnosed with ACL, in January 2017. He underwent the first cycle of treatment with systemic, intravenous Glucantime®, with unsatisfactory response. After 55 days, start a second treatment cycle. At the end of the second cycle, there was a gradual remission of the evidence, an effective response. However, 88 days later, there was a relapse with an ulcer in the fifth finger. Therefore, we opted for treatment with IL with Glucantime® in the recurrent lesion and as a precaution in the other lesions that still showed signs of disease activity. The lesion remains without recurrence for 36 months. **Conclusion:** the therapeutic option with intravenous Glucantime® in the first two cycles, with subsequent IL administration in a recurrent lesion, presented a satisfactory result, without manifestations of adverse effects and without a new recurrence 36 months after the last application. From this report, it is suggested that the IL therapy strategy must be further explored and it can't be restricted to single lesions, as well as more studies are necessary to explore the benefit of its association with systemic therapy for cases with adenomegaly.

Keywords: Cutaneous Leishmaniasis. Intralesional Injections. Meglumine Antimoniate.

Referências

ARBOLEDA, M; BARRANTES, Q. P. O; USUGO, S. P; ROBLEDO, S. M, et al. Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate: A case series. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 52, n. 11, p. 205-211, 2019.

ARONSON, N. E.; JOYA, A. C. Cutaneous Leishmaniasis: Updates in Diagnosis and Management. **Infectious Disease Clinics of North America.** v.33, n.1, p. 101-117, 2019.

BLUM, J; VISSER; B. M; BUFFETT, Y. C; MORIZOT, G. P, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. **Alternative Therapies in Health and Medicine.** v. 4, n.3, p.153-163, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar.** Brasília: 2017.

BRITO, N.; RABELLO, A.; COTA, G. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Plos One.** v. 12, n. 9, p.84-91, 2017.

COLUCI, M.Z.O.; ALEXANDRE, N.M.C.; MILANI, D; SILVA, F, et al. Construction of measurement instruments in the area of health. **Ciência & Saúde Coletiva.** v.2, n.3, p. 925-936, 2015.

COTA, E.; RIBEIRO, L.; BEZERRA, J.S; COSTA, A; SILVA, R.E; COTA, G, et al. Using formal methods for content validation of medical procedure documents. **Internacional Journal of Medical Informatics,** v.104, p. 10-25, 2017.

CRESTANI, A. H.; MORAES, A. B.; SOUZA, A. P. R, et al. Validação de conteúdo: clareza/pertinência, fidedignidade e consistência interna de sinais enunciativos de aquisição da linguagem. **CoDAS,** v.29, n.4; p. 46-52, 2017.

DE VRIES, H.J.; REEDIJK, S.H.; SCHALLIG, H.D, et al. Cutaneous Leishmaniasis: Recent Developments in Diagnosis and Management. **American Journal of Clinical Dermatology,** v. 16, n. 2, p. 99-109, 2015.

DOMINICIS, C; FERREIRA, Q.O; OLIVEIRA, F.K; MANDELBAUM, B, et al. Leishmaniose Tegumentar Americana: Uma Doença Polimorfa. **Revista SPDV.** Taubaté. **V.** 76, n.2. p.177-180, 2018.

DUQUE M. C, VASCONCELLOS E. C. F, PIMENTEL M. I. F, LYRA M. R, PACHECO S. J. B, MARZOCHI M. C. A, et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment of cutaneous leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 49, n. 6, p. 774-776, 2016.

FERREIRA, M.U.; FORONDA, A.S.; SCHUMAKER, T.T.S. **Fundamentos biológicos da parasitologia humana**. Barueri: Manole, 2016.

GARRIDO-JAREÑO, M; TORRALBA, G. Y; HERNANDEZ, B. P; LOPEZ, X. V, MORENO, E. K, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: experience of a Mediterranean hospital. **Parasit Vectors**.v.24, n. 13, p. 102-109, 2020.

GIAVEDONI, P; FUERTES, K; IRANZO, S. O; ESTRACH, L, et al. Leishmaniasis cutánea. Experiencia de 20 años en un hospital español de tercer nivel. **Actas Dermo – Sifiliogr**. v. 106, n. 30, p. 310-316, 2015.

GOMES, C.M.; PAULA, N.A.; MORAIS, O.O.; SOARES, K.A.; ROSELINO, A.M.; SAMPAIO, R.N.R. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p.701-709, 2014.

JAWABREH, A. A; LAHAM, D.B; ABDEEM; DURATTI, P. V, et al. A comparison of the efficiency of three sampling methods for use in the molecular and conventional diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**. v. 182, n. 53, p.173-177, 2018.

MACHADO, P. R. L; RIBEIRO, F. P; COSTA; O.C; DOURADO, E. E; SILVA, Q.M; CARVALHO, G. B, et al. Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 23, n. 4, p. 936-942, 2018.

MEDEIROS, R. K. S., FERREIRA JÚNIOR, M. A., PINTO, D. P. S. R., VITOR, A. F., SANTOS, V. E. P; BARICHELLO, E, et al. Modelo de validação de conteúdo de Pasquali nas pesquisas em enfermagem. **Revista de Enfermagem Referência**. v. 4, n. 4, p.127-135, 2015.

NEVES, D.P. **Parasitologia Humana**. 13 ed. São Paulo: Editora Athneu, 2016.

OLIVEIRA, L.F.; SCHUBACH, A.O.; MARTINS, M.M. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta tropica**, v.118, p. 87-96, 2016.

OLLIARO P, GROGL M, BONI M, CARVALHO E. M, CHEBLI H, CISSE M, et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. **Plos One**. v.12, n.1, p. 45-50, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS): ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS): Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington DC: 2016.

PEREZ-FRANCO, J. E; BARRERO, T. L; DAZA, J. N; ROUBAIO, E. R, et al. Clinical and Parasitological Features of Patients with American Cutaneous Leishmaniasis that Did Not Respond to Treatment with Meglumine Antimoniate. **PLOS Neglected Tropical Diseases** v. 10, n. 3, p. 39-47, 2016.

PIMENTEL, M. I. F; FERREIRA, A. O; VASCONCELOS, G. P; RIBEIRO, O. O; SILVA, K, et al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. **Rev Soc Bras Med Trop.** v.50, n. 22, p. 269-272, 2017.

PINHEIRO, A. B. S; FERREIRA, S. K; MOTA, C.B; SAMPAIO, I. N; GOMES. V, et al. The accuracy of the Montenegro skin test for leishmaniasis in PCR-negative patients. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 53, n. 11, p. 95-101, 2020.

RAMALHO, D. B; SILVA, S. T; SENNA, M. M; MOREIRA, W.J; AVELAR, S.T; SARAIVA, D, et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localized cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Revista Cogitare Enfermagem,** v. 113, n. 9, p.180-200, 2018.

REVEIZ, L., MAIA-ELKHOURY, A. N., NICHOLLS, R. S., ROMERO, G. A., YADON Z. E. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. **PLoS One**, v.8, n.4, p. 10-16, 2013.

SARTES, L.M.A., FORMIGONI, M.L. Avanços na psicometria: da Teoria Clássica dos Testes à Teoria de Resposta ao Item. **Psicologia Reflexão e Crítica**, v.26, n.2, p.241-250, 2013

SAHEKI, M. N; LYRA, K. P; PACHECO, S. V; SALGUEIRO, A. W; RIBEIRO, D.,et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One** v. 12, n. 5, p. 85-92, 2017.

SCHUBACH, A. O.; DUQUE, M. C. O. O tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana com antimoniato de meglumina intralesional. **Rev Med Saude Brasilia.** v. 5, n. 3, p. 183-189, 2015.

SERAFIM T. D; OLIVEIRA, K. P; MENEZES, D. D; COUTINHO, A. L, et al. Sequential blood meals promote Leishmania replication and reverse metacyclogenesis augmenting vector infectivity. **Journal of Microbiology Research.** v. 5, n. 1, p. 1000-1009, 2018.

SILVA, R. E. **Validação da técnica de infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea.** Dissertação. Belo Horizonte, 2019

SILVA, R.E.; TOLEDO, A.J, SENNA, M.C.; RABELLO, A.; COTA, G., et al. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.** v.111, n.8, p.512-516, 2016.

SOLOMON, M.; PAVLOTZKY, F.; BARZILAI, A.; SCHWARTZ, E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for Leishmania braziliensis cutaneous leishmaniasis in travelers. **American Journal Of Clinical Dermatology.** v. 56, n.4, p. 612-616, 2013.

SOTO, J.; PAZ, D.; RIVERO, D.; SOTO, P.; QUISPE, J.; TOLEDO, J.; et al. Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, v.9, n.4, p.852– 856, 2016.

TEMPONI, A. O. D; DINIZ, A.P; FERRAZ. V. U; BRITO, D. A, et al. Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Caderno de Saúde Pública**, v.34, n.2, p. 45-61, 2018.

TIRELLI, F.; VERNAL, S.; ROSELINO, A. M. Final diagnosis of 86 cases included in differential diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a Brazilian sample: a retrospective cross-sectional study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 92, n. 5, p. 642-648, 2017.

VASCONCELLOS, E. D. E. C.; PIMENTEL, M. I.; SCHUBACH, A. D. E. O.; OLIVEIRA, R. D. E. V.; AZEREDO-COUTINHO, R. B.; SILVA, F. D. A. C.; et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). **American Journal Tropical Medicine Hygiene**, v.87, n.2, 257–260, 2012.

APÊNDICE A – CLASSIFICAÇÃO DAS REVISTAS POR QUALIS

Título da Revista	Classificação Qualis
Acta Tropica	A1
Actas Dermo – Sifiliogr	B4
Alternative Therapies in Health and Medicine.	B2
American Journal of Clinical Dermatology	A1
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.	A3
Anais Brasileiros de Dermatologia	B1
Caderno de Saúde Pública	A1
Ciência e Saúde Coletiva	A3
CoDAS	A1
Cogitare Enfermagem	B1
Journal of Microbiology Research	B2
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	A1
Parasit Vectors	A2
Plos One	A1
PLOS Neglected Tropical Diseases	A1
Psicologia Reflexão e Crítica	A1
Revista de Enfermagem Referência	B2
Revista Médica Saude Brasilia.	B4
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	A1
Revista SPDV	B2
Infectious Disease Clinics of North America.	B1
Internacional Journal of Medical Informatics	A2

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

Título da pesquisa: TRATAMENTO INTRALESIONAL DE RECIDIVA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE LITERATURA.

Pesquisadora Responsável: Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisboa

Telefone(s) de contato: (31) 99393-6446

E-mail: acvclisboa@gmail.com

Período total de duração da pesquisa: 01/08/2019 a 01/08/2020

1. Eu, MARCÍLIO LISBOA VITAL, estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa coordenada pela pesquisadora Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisboa.
2. O propósito da pesquisa é demonstrar através de um relato de caso uma forma de tratamento para os casos de Leishmaniose tegumentar com mais de uma lesão que vem sendo utilizada há pouco tempo pela medicina. Apenas meu filho irá participar dessa pesquisa e sua participação é importante, pois irá contribuir com informações a cerca dessa nova opção de tratamento;
3. Minha participação envolverá responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações sobre a história clínica da doença como datas do surgimento da lesão, dos tratamentos, sintomas das criança, aparência da lesão e também autorizar a coleta dos dados dos resultados dos exames realizados em meu filho como o eletrocardiograma e das informações registradas no prontuário médico do médico que o assistiu, Dr. Márcio de Castro, que também é pesquisador nesse trabalho.
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em permitir que meu filho participe desse estudo, são a quebra do sigilo e estes serão minimizados resguardando o nome do paciente e da instituição onde foi realizado o tratamento, além disso, os pesquisadores se comprometem com o anonimato durante e após a pesquisa;
5. Esta pesquisa não possui benefícios direto para o meu filho, porém possui possíveis benefícios indiretos para a comunidade científica, fornecendo informações para compor o banco de dados dessa nova metodologia terapêutica para os casos de Leishmaniose tegumentar múltipla;
6. Minha participação na pesquisa não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas meu nome ou identificação não serão revelados;

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisboa

Endereço: Rua Antares, 444, Castelo, Ipatinga, Minas Gerais

Contato: 31 – 99393-6446

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Av. Tancredo Neves, nº. 3500, bloco U, sala 107, Bairro Universitário, Coronel Fabriciano – MG
(31) 3846-5687



Comitê de Ética em Pesquisa

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
DESTINADO AOS PARTICIPANTES DA PESQUISA**

8. Concordo com a utilização de imagens feitas a partir de minha participação, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem identificação pessoal.
9. Não haverá remuneração pela minha participação. Em caso de deslocamento ou outras despesas relacionadas estritamente com a pesquisa, estas poderão ser ressarcidas pelos pesquisadores e/ou instituição;
10. Quaisquer dúvidas que eu tiver em relação à pesquisa ou à minha participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pela pesquisadora Ana Carolina Vale Campos Lisbôa.
11. Esta pesquisa será aprovada sob registro de Protocolo nº _____ pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano – MG – CEP 35170-056 – Telefone: 3846-5687. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos meus direitos como participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, eu poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;
12. Assim que o Comitê de Ética avaliar essa pesquisa uma nova cópia desse TCLE me será disponibilizada com o número do Protocolo.

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Assinatura do participante *Ana Carolina Vale Campos Lisbôa J.Tel* Data 29/09/2020

Documento: M.7.809.931 - SSP.MG

Assinatura do pesquisador *Campos* Data 29/9/2020

Documento: MG9140109 - SSP.MG

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa
Endereço: Rua Antares, 444, Castelo, Ipatinga, Minas Gerais
Contato: 31 – 99393-6446

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Av. Tancredo Neves, nº. 3500, bloco U, sala 107, Bairro Universitário, Coronel Fabriciano – MG
(31) 3846-5687

APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE ASSENTIMENTO**

Título da pesquisa: TRATAMENTO INTRALESIONAL DE RECIDIVA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA: UM RELATO DE CASO COM REVISÃO DE LITERATURA.

Pesquisadora Responsável: Dra. Ana Carolina Vale Campos Lisbôa

Telefone(s) de contato: (31) 99393-6446

E-mail: acvclisboa@gmail.com

Olá, eu sou pesquisadora e estou realizando uma pesquisa sobre o tratamento da doença que você teve que se chama leishmaniose tegumentar.

Essa estória em quadrinhos logo abaixo é para te explicar como será se aceitar participar dessa pesquisa.

Já conversamos com o seu pai e qualquer dúvida pode perguntar para ele, ok?

Esse é um documento que se chama Termo de Assentimento, um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança) para participar de um estudo.

Depois de ler a estória e compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele você pode assinar este documento.

Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

Pode ser que este documento denominado Termo de Assentimento Livre e Esclarecido contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça ao seu pai para te explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa

Endereço: Rua Antares, 444, Castelo, Ipatinga, Minas Gerais

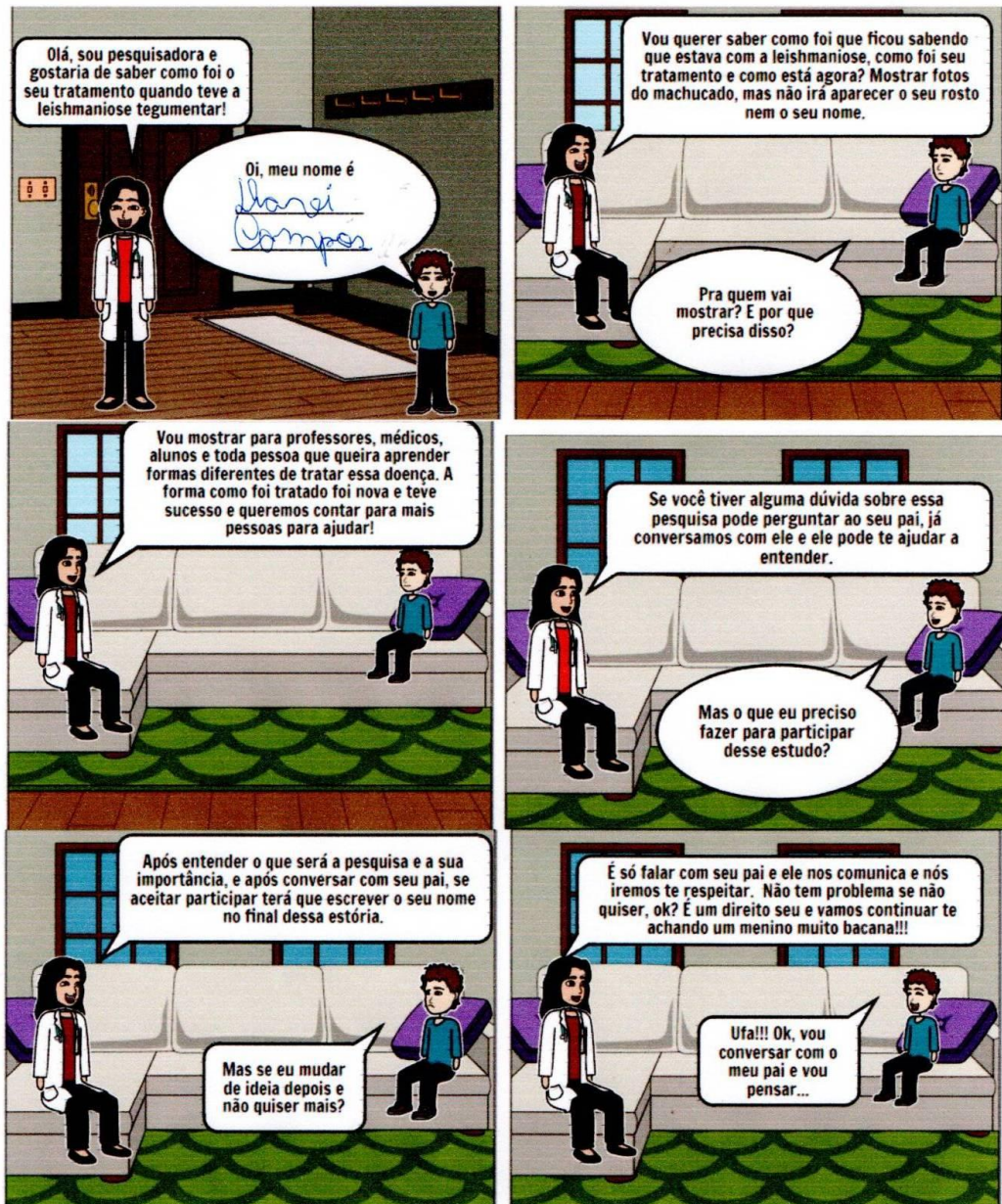
Contato: 31 – 99393-6446

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

Av. Tancredo Neves, nº. 3500, bloco U, sala 107, Bairro Universitário, Coronel Fabriciano – MG

(31) 3846-5687

Unileste
Comitê de Ética em Pesquisa
TERMO DE ASSENTIMENTO



Pesquisador Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa
Endereço: Rua Antares, 444, Castelo, Ipatinga, Minas Gerais
Contato: 31 – 99393-6446

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Av. Tancredo Neves, nº. 3500, bloco U, sala 107, Bairro Universitário, Coronel Fabriciano – MG
(31) 3846-5687



TERMO DE ASSENTIMENTO

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve ligar para o pesquisador principal pelo telefone 31-993936446. Ou também pode ligar para o Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos do Unileste que funciona no Bloco U, sala 107, Campus I do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, localizado à Avenida Presidente Tancredo Neves, 3500 - Bairro Universitário – Coronel Fabriciano – MG – CEP 35170-056 – Telefone: 3846-5687.

Saiba que este termo está de acordo com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas.

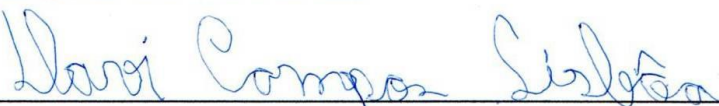
DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e conversei com o pesquisador responsável sobre este estudo e os detalhes deste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso sair do estudo qualquer hora sem precisar explicar. Eu concordo que as informações coletadas para o estudo sejam usadas para o objetivo dessa pesquisa.

Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste documento.

Ipatinga, 29 de setembro de 2020



Escreva aqui o seu nome completo.



Assinatura do Pesquisador Responsável

Pesquisador Responsável: Ana Carolina Vale Campos Lisbôa
Endereço: Rua Antares, 444, Castelo, Ipatinga, Minas Gerais
Contato: 31 – 99393-6446

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Av. Tancredo Neves, nº. 3500, bloco U, sala 107, Bairro Universitário, Coronel Fabriciano – MG
(31) 3846-5687

APÊNDICE D – Questionário

1) Nome: D.C.L

2) Sexo: Masculino

3) Idade: 5 anos

4) Quando manifestou a lesão? Janeiro de 2017.

5) Provável local de contágio? Praça próxima a casa no bairro Castelo/Ipatinga

6) Qual a Forma Clínica apresentada? Forma cutânea.

7) Quantas lesões foram apresentadas? Três lesões

8) Quais as queixas da criança no momento do aparecimento das lesões? Dor na axila, no lado das lesões.

9) Onde surgiram as lesões? Surgiram duas lesões em região posteromedial do terço proximal do antebraço direito e uma em face posterior do quinto quirodáctilo direito.

10) Quando buscou assistência médica? Em Janeiro de 2017, ele consultou com pediatra.

11) Qual foi o primeiro diagnóstico recebido? Infecção bacteriana, usou por cerca de uma semana pomada tópica sem melhora e na sequencia usou por 5 dias antibiótico oral sem melhora. Foi então encaminhado ao infectologista.


12) Qual foi o critério de confirmação utilizado para o diagnóstico? O critério de confirmação utilizado foi o exame parasitológico direto.

8) Qual foi o primeiro esquema terapêutico utilizado? Dois ciclos de tratamento com Antimonial Pentavalente sistêmico, por 20 dias cada ciclo, apresentando uma melhora parcial e progressiva.

9) O paciente teve recidiva? Cerca de 88 dias após o término do segundo ciclo com Antimonial, o paciente apresentou recidiva da lesão em quinto quirodáctilo que já havia epitelizado e voltou a ulcerar. As duas lesões no antebraço, permaneciam com melhora gradual.

10) Qual o tratamento alternativo utilizado? Após o segundo ciclo do Antimonial Pentavalente foi utilizado o tratamento intralesional nas 3 lesões, no dia 19 de Agosto de 2017, apesar da recomendação do Manual de Vigilância da Leishmaniose ser restrita para lesões únicas, com resolução da lesão, e até hoje permanece resolvida.

APÊNDICE E – LAUDO ELETROCARDIOGRAMA


Centrocordis
CENTRO DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CARDIOLÓGICO LTDA
Av. Castelo Branco, 733 - Horto - Ipatinga - MG - Tel.: (31) 3824-8133

ELETROCARDIOGRAMA

NOME: [REDACTED] DATA: 22/05/2017

IDADE: 06 ANOS SEXO: MASCULINO CONVÊNIO: UNIMED

SOLICITANTE: Dr. MÁRCIO RODRIGUES DE CASTRO

LAUDO

Ritmo: Sinusal irregular

FC: ± 85 bpm

P: 0,07" PR: 0,14" QRS: 0,07"

SAP: +40° SAT: +50° SAQRS: +70°

CONCLUSÃO: - Discreto atraso final na condução pelo ramo direito.
- Arritmia sinusal.

[REDACTED]