

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): GABRIELA CALDEIRA DE FARIA SANTIAGO, EMANUELLE DE MOURA SANTOS XAVIER, LEANDRO DE FREITAS TELES, SÍLVIO FERNANDO GUIMARÃES DE CARVALHO

Avaliação da eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Centro de Referência de Montes Claros - MG

Introdução

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* (*L. donovani*, *L. infantum*) que parasitam células do sistema fagocítico mononuclear do hospedeiro. No homem, a doença caracteriza-se clínica e laboratorialmente por febre, hepatoesplenomegalia, palidez, pancitopenia, aumento dos níveis séricos de globulinas, nos casos com maior tempo de evolução, e alterações da resposta imune celular, sendo o grupo pediátrico o mais acometido. A doença é geralmente fatal, quando não tratada, e a morte advém de complicações como infecções bacterianas secundárias e distúrbio da coagulação (CARVALHO *et al*, 2003). A LV é uma grande responsável pelas mortes ocorridas nos trópicos e constitui uma das seis mais importantes doenças elencadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GUERIN *et al*, 2002). Noventa por cento dos casos de LV das Américas estão no Brasil.

O Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda o antimoniato de N-metil glucamina como fármaco de primeira escolha para o tratamento da LV, apesar da elevada toxicidade, da via de administração parenteral e prolongada e da eficácia terapêutica variável, incluindo resistência. A anfotericina B é indicada a pacientes com intolerância ou refratariedade ao uso dos antimoniais, sendo usada como fármaco de primeira linha em gestantes, co-infectados HIV-LV e em pacientes com sinais de gravidade. As formulações lipídicas da anfotericina B lipossomal são de alto custo e seu uso fica restrito a pacientes com idade superior a 50 anos, em caso de insuficiência renal estabelecida, em transplantados renais, cardíacos e hepáticos ou quando há falha ou hipersensibilidade ao desoxicolato de anfotericina B (BRASIL, 2011). A busca por novas alternativas terapêuticas para as leishmanioses é considerada pesquisa estratégica prioritária pela OMS, em virtude da elevada toxicidade, risco de resistência e alto custo dos medicamentos atualmente disponíveis.

O estudo realizado objetivou avaliar a eficácia e a segurança da farmacoterapia da leishmaniose visceral no Brasil, utilizada como monoterapia ou em esquema de combinação, a saber: desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B lipossomal e a combinação anfotericina B lipossomal+antimoniato de meglumina, comparados com o tratamento padrão com o antimoniato de N-metil glucamina usado no país.

Material e métodos

Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto e randomizado para a avaliação da segurança e da eficácia do desoxicolato de anfotericina B, da anfotericina B lipossomal e da combinação anfotericina B lipossomal + antimoniato de N-metil glucamina no tratamento da LV. É um estudo cuja hipótese é de que os fármacos testados sejam pelo menos 8% superiores ao antimoniato de N-metil glucamina. Esse estudo foi conduzido com pacientes adultos e crianças atendidos nos centros de referência em leishmaniose localizados em Montes Claros –MG (Centro de Pesquisa em Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros – CPDI–HUCF–UNIMONTES), Campo Grande – MS, Palmas– TO, Teresina –PI, Belo Horizonte –MG, Aracaju–SE e Fortaleza–CE. A disposição dos participantes do centro de pesquisa encontra-se na Tabela 1. As drogas e os esquemas terapêuticos testados foram: Grupo A: antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime) 20mg Sb+5/Kg/dia, I.V. por 20 dias, com limite superior de três ampolas por dia. Grupo B: desoxicolato de anfotericina B (anfotericina B), 1mg/kg/dia, I.V. por 14 dias consecutivos, com dose máxima de 50mg/dia. Grupo C: anfotericina B lipossomal (Ambisome) 3mg/kg/dia, I.V. por sete dias. Grupo D: anfotericina B lipossomal (Ambisome) 10mg/kg, I.V. em dose única + Antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime), 20mg Sb+5/Kg/dia I.V. por 10 dias, com limite superior de três ampolas por dia. Em setembro de 2012, devido à maior toxicidade apresentada pelo grupo de pacientes expostos ao desoxicolato de anfotericina B verificada nos diferentes centros, este fármaco foi retirado do estudo. O único requisito para participar da pesquisa foi o cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão (Tabela 2). Os pacientes foram acompanhados com avaliação clínica e laboratorial nos dias 0, 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 e 180 da administração do fármaco. Estão apresentados os resultados do estudo obtidos no Centro de Pesquisa de Montes Claros –MG desde o dia 27/04/2011, data da assinatura do termo de consentimento pelo primeiro paciente incluído neste centro, até o mês de

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Maio de 2014. Foram considerados para análise de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais apenas aqueles pacientes que até esta data já tinham concluído o estudo, um total de 56 pacientes.

Resultados e discussão

Dos 306 pacientes pré-triados no CPDI–HUCF-UNIMONTES, 68 foram triados e 58 foram incluídos, com 56 tendo concluído o estudo até o mês de maio de 2014. Dos pacientes que concluíram o estudo até essa data, 29 (51, 7%) pertenciam ao sexo feminino e 27 (48, 2%) ao sexo masculino, sendo que 39 deles (69,6%) tinham menos de 10 anos de idade. Tais dados contestam aqueles apresentados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016), segundo o qual a doença afeta em maior proporção indivíduos do sexo masculino (61%), entretanto são compatíveis com o dado de que a doença é mais frequente em menores de 10 anos de idade (58%). A maioria dos pacientes procedia de Montes Claros (41,7%) e da Jaíba (12,5%), sendo 47 (83,9%) da zona urbana e nove (16,1%) da zona rural, o que corrobora a ideia de que a leishmaniose visceral está em crescente processo de urbanização. Quanto ao tratamento, 17 (30,3%) pacientes foram randomizados para o grupo A, sete (12,5%) para o grupo B, 16 (28,5%) para o grupo C e 16 (28,5%) para o grupo D. Dos 56 pacientes, 16 (28,5%) apresentaram eventos adversos sérios. No grupo A foram seis (35,2%) os relatos de eventos adversos sérios, sendo que três apresentaram elevação das enzimas hepáticas, dois evoluíram com prolongamento de internação por pneumonia nosocomial e um apresentou plaquetopenia e neutropenia. No grupo B, foram três (42,8%) os relatos de eventos adversos sérios. O primeiro paciente apresentou redução dos níveis de hemoglobina e do hematócrito entre os dias D0 e D7; o segundo, piora dos índices hematimétricos, hipopotassemia e reação alérgica ao longo do tratamento e o terceiro, edema de membros inferiores e aumento dos níveis pressóricos após alta hospitalar. No grupo C, três (18,75%) pacientes evoluíram com evento adverso sério, sendo que um paciente apresentou exacerbação do quadro de asma e os outros dois apresentaram elevação das escórias nitrogenadas. No grupo D, foram registrados quatro (25%) eventos adversos sérios, sendo que um dos pacientes apresentou reação anafilática após infusão do lipossomal, outro apresentou alteração eletrocardiográfica (aumento do QTC) e os outros dois pacientes apresentaram eventos adversos que não estavam relacionados com o medicamento em estudo. Ao longo da pesquisa, nove (16%) pacientes foram excluídos precocemente. No grupo A, foram quatro (23,5%), o primeiro apresentou aumento importante dos níveis de amilase, o segundo apresentou elevação dos níveis de TGO/TGP, o terceiro apresentou alterações eletrocardiográficas e o quarto paciente evoluiu com síndrome hemofagocítica. No grupo C foram três (18,75%), sendo dois por falha terapêutica e outro paciente foi excluído por ter permanecido mais de 24 horas sem o uso da medicação em função do aumento das escórias nitrogenadas. Já no grupo D, foram dois (12,5%), o primeiro paciente apresentou alteração eletrocardiográfica (aumento do QTC) e o segundo apresentou anafilaxia após infusão do lipossomal. Além disso, três (5,3%) pacientes perderam seguimento por não comparecerem à visita do dia 180, sendo dois pertencentes ao grupo A e um ao grupo D. Considerando todos os pacientes incluídos na pesquisa, inclusive aqueles que foram excluídos precocemente ou perderam seguimento, 70,5% dos pacientes do grupo A obtiveram cura, sendo que a taxa de cura nos grupos B, C e D foram de 100%, 81,25% e 75%, respectivamente.

Conclusão

O crescente processo de urbanização de LV no mundo foi reforçado pelos dados obtidos nessa investigação no centro de referência de Montes Claros. Quanto aos fármacos testados, é importante considerar que o desoxicolato de anfotericina B foi retirado do estudo devido à alta frequência de eventos adversos sérios, embora tenha apresentado taxa expressiva de cura. Essa análise ainda permite concluir que a anfotericina B lipossomal apresentou menor ocorrência de eventos adversos sérios e foi muito efetiva em termos de melhora clínica dos pacientes, apresentando inclusive uma taxa de cura significativa entre os testados. Seguindo padrão semelhante ao centro de Montes Claros, a conclusão do estudo com dados nacionais aponta para o fato de que o tratamento com anfotericina B lipossomal seria o mais adequado pela sua menor toxicidade e por exigir um período mais curto de tratamento. Ao mesmo tempo, o estudo demonstra que uma vez superada a toxicidade grave associada ao antimoniato de meglumina ou a combinação deste com anfotericina B lipossomal, os participantes expostos ao antimoniato de meglumina apresentaram uma taxa de cura semelhante à observada com o tratamento com anfotericina B lipossomal. Além disso, o uso combinado das duas drogas não parece trazer vantagens já que não aprimora a taxa de cura e soma a toxicidade das duas medicações.



Agradecimento

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela concessão de Bolsa de Iniciação Científica.

Referências bibliográficas

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde**. 1. ed. Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Leishmaniose Visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade**. Brasília, DF, 2011.

CARVALHO, S. F. *et al.* Performance of recombinant K39 antigen in the diagnosis of Brazilian visceral leishmaniasis. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 68, n. 3, p. 321-324, mar. 2003 Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/68/3/321.long>>. Acesso em: 03 nov. 2016.

GUERIN P.J. *et al.* Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. **The Lancet Infectious diseases**, v. 2, n. 8, p. 494-501, aug. 2002. Disponível em: <[http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(08\)00098-4/abstract](http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(08)00098-4/abstract)>. Acesso em: 03 de nov. 2016.

Tabela 1. Inclusão dos pacientes por centro de pesquisa.

Centro	Teresina	Montes Claros	Belo Horizonte	Aracaju	Fortaleza	Total
Total	167	58	53	62	38	378
Total, excluído o grupo tratado com desoxicolato de anfotericina B	153	51	42	54	33	333
% total	46%	15%	13%	16%	10%	

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão de pacientes.

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