

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS

Fernanda Santana da Silva

Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal

Montes Claros

2021

Fernanda Santana da Silva

Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal

Exame de Defesa de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Doenças infecciosas e Parasitárias.

Orientador: Prof. Dr. Silvio Fernando Guimarães de Carvalho.

Montes Claros
2021

S586a Silva, Fernanda Santana da.
Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal [manuscrito] / Fernanda Santana da Silva. – Montes Claros, 2021.
62 f. : il.

Inclui Bibliografia.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde/PPGCS, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Silvio Fernando Guimarães de Carvalho.

1. Leishmaniose visceral. 2. Anfotericina B lipossomal. 3. Terapêutica. I. Carvalho, Silvio Fernando Guimarães de. II. Universidade Estadual de Montes Claros. III. Título.

Catálogo: Biblioteca Central Professor Antônio Jorge.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS-UNIMONTES

Reitor: Antônio Alvimar Souza

Vice-reitora: Ilva Ruas de Abreu

Pró-reitor de Pesquisa: Virgílio Mesquita Gomes

Coordenadoria de Acompanhamento de Projetos: Antônio Dimas Cardoso

Coordenadoria de Iniciação Científica: Sônia Ribeiro Arrudas

Coordenadoria de Inovação Tecnológica: Dario Alves de Oliveira

Pró-reitor de Pós-graduação: André Luiz Sena Guimarães

Coordenadoria de Pós-graduação Lato-sensu: Augusto Guilherme Silveira Dias

Coordenadoria de Pós-graduação Stricto-sensu: Maria de Fátima Rocha Maia

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Coordenador: Prof. Dr. Alfredo Maurício Batista de Paula

Subcoordenadora: Prof. Dra. Marise Fagundes da Silveira

ALUNO: FERNANDA SANTANA DA SILVA

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE
VISCERAL SUBMETIDOS A DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DE
ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL**

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

BANCA (TITULARES)

ASSINATURAS

Prof. Dr. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho_____

Prof^a. Dr^a. Thallyta Maria Vieira_____

Prof. Dr. Leandro de Freitas Teles_____

BANCA (SUPLENTE)

Prof^a. Dr^a. Ana Paula Venuto Moura_____

Prof^a. Dr^a. Jamille Fernandes Lula_____

[] APROVADA [] REPROVADA

Hospital Universitário Clemente de Faria - HUCF
<http://www.unimontes.br> / ppgs@unimontes.br
Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-
8372 Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito,
Montes Claros - MG, Brasil /CEP: 39401-001.

Dissertação a quatro mãos.

Sim, são muitas as forças somadas até aqui, as quais foram essenciais para conclusão de mais essa etapa. Por isso dedico este trabalho:

A Deus.

A minha mãe Cenira.

A meu pai (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por abençoar minha vida com pessoas e oportunidades maravilhosas e permitir mais esta conquista.

À minha família, pelos esforços sem medidas para o desenvolvimento do meu caráter e formação profissional.

A todos os meus queridos amigos (em especial Vitória) pelo apoio e paciência e por me acolher em momentos que mais precisei.

Ao meu namorado por toda paciência, por me aguentar em momentos de estresse e tão sabiamente me acalmar.

Aos pesquisadores, Jamille Fernandes Lula, Leandro de Freitas Teles e Rosa que sempre se dispuseram diante das dúvidas. Pelas oportunidades oferecidas e, sobretudo, pelas palavras sábias e animadoras.

À Ravena, qual me ajudou em muitos momentos, uma pessoa excepcional, a você o meu muito obrigada.

Ao meu orientador prof. Dr. Sílvio Fernando Guimarães de Carvalho, pela credibilidade e autonomia no desenvolvimento desse trabalho.

Ao CNPq, FAPEMIG e CAPES que são parceiras amigas de incentivo a pesquisa no Brasil, que mesmo com dificuldades estão a ajudar no progresso científico e tecnológico nacional.

A todos aos quais me comprometo com profissionalismo e honestidade, em defesa da vida, estimular o desenvolvimento científico, tecnológico, e humanístico, com justiça e paz.

Enfim, obrigado a todos que diretamente ou indiretamente participaram e colaboraram para a realização dessa etapa. Peço a Deus que os abençoe grandemente, retribuindo e provendo a cada um com Sua proteção.

A vocês toda minha gratidão!

“Um pouco de Ciência nos afasta de Deus.

Muita, nos aproxima”

Louis Pasteur

RESUMO

As leishmanioses são doenças infecto-parasitárias que acometem o homem e são causadas por várias espécies do gênero *Leishmania*. A leishmaniose visceral humana possui prevalência e letalidade que motivam atenção específica para seu controle, diagnóstico precoce e tratamento dos indivíduos doentes. Apesar de no Brasil a droga de primeira escolha para tratamento da leishmaniose visceral ser o antimoniato de metilglucamina, há situações clínicas que exigem que o tratamento seja realizado pela anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia) administrada durante um período de 3 a 7 dias. No entanto, até o momento, não há critérios definidos para a escolha do esquema terapêutico de anfotericina B lipossomal, e não há estudos ou dados científicos que sustentem a supremacia do esquema de 3 mg/kg/dia por 7 dias pelo esquema de 4 mg/kg/dia por 5 dias para tratamento da LVH. Deste modo, objetivou-se avaliar os aspectos clínicos-laboratoriais de pacientes com leishmaniose visceral humana em dois diferentes esquemas terapêuticos da anfotericina B lipossomal admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais. Trata-se de uma pesquisa documental, transversal, retrospectiva, descritiva e quantitativa, no qual serão avaliados os pacientes com leishmaniose visceral tratados com anfotericina B lipossomal por 5 e 7 dias atendidos pelo Hospital Universitário Clemente Faria no período compreendido entre 2012 a 2019. Conclui-se que a escolha do esquema terapêutico de anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por 7 dias e 4 mg/kg/dia por 5 dias para tratamento da LV de acordo com nosso estudo não mostrou diferença do sucesso terapêutico em ambas as dosagens

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, anfotericina B lipossomal, terapêutica.

ABSTRACT

Leishmaniasis are infectious and parasitic diseases that affect humans and are caused by several species of the genus *Leishmania*. Human visceral leishmaniasis has a prevalence and lethality that motivate specific attention for its control, early diagnosis and treatment of sick individuals. Although in Brazil the drug of first choice for the treatment of visceral leishmaniasis is methylglucamine antimoniate, there are clinical situations that require the treatment to be carried out with liposomal amphotericin B (3 to 5 mg/kg/day) administered for a period of 3 to 7 days. There are no defined criteria for choosing the therapeutic regimen of liposomal amphotericin B 3 mg/kg/day for 7 days and 4 mg/kg/day for 5 days for the treatment of LVH and there are no studies or scientific data to support the supremacy of one scheme over the other. Therefore, knowing the response of the therapeutic regimens of liposomal amphotericin B through the clinical and laboratory evolution of patients with LVH will support the understanding of which is the best option between these two treatment protocols. This is a documentary, cross-sectional, retrospective, descriptive and quantitative research, in which patients with visceral leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B for 5 and 7 days treated at the University Hospital Clemente Faria in the period between 2012 and 2019 will be evaluated.

Keywords: Visceral leishmaniasis, liposomal amphotericin B, therapeutic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Lutzomia longipalpis</i>	17
Figura 2 – Ciclo de vida da leishmania	18

LISTA DE ABREVIATURAS

- LV - Leishmaniose Visceral
- MS - Ministério da Saúde
- OMS - Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
3.1 Agente etiológico	17
3.2 Manifestações Clínicas	19
3.3 Tratamento	22
4 PRODUTO	23
4. 1 Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal.....	24
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	35
ANEXOS	38
ANEXO A	38
ANEXO B	40

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose Visceral (LV) é uma doença infecto-parasitária que acomete seres humanos, animais domésticos e silvestres. É um importante problema de saúde pública em vários países e estão incluídas entre as seis endemias de maior relevância mundial. Apresenta uma alta incidência e prevalência. Possui ampla distribuição geográfica e possibilidade de desenvolverem formas graves e taxas de mortalidade significativa em pacientes (1).

A LV é uma doença crônica, ocasionada por parasitos pertencentes à ordem *Trypanosomatida*, família *Trypanosomatidae*, gênero *Leishmania* que agrupa espécies de protozoários intracelulares obrigatórios, unicelulares, heteroxenos, encontrados nas formas promastigota e amastigota. Transmitidas ao homem pela picada de flebotomíneos (2).

Consideradas endêmicas em 98 países no mundo, prevalecendo em regiões tropicais e subtropicais, que se estendem desde as florestas tropicais da região Central e América do Sul, até o oeste da Ásia e Oriente Médio (3).

A incidência global, anual, é estimada em 200.000 a 400.000 novos casos com taxa de letalidade de até 10% (4). A LV integra o grupo das doenças tropicais negligenciadas, afetando populações mais marginalizadas e contribuindo para perpetuar os ciclos de pobreza e exclusão social. É a segunda maior causa de morte deste grupo, só sendo ultrapassada em número de óbitos pela malária. Noventa por cento dos casos relatados em todo o mundo se concentram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão e Sudão do Sul (5).

No Brasil, nos últimos dez anos, foram registrados 42.067 casos. Diante disso, ocorreram 2.704 óbitos, e a incidência média foi de 1,92 casos por 100.000 habitantes. Registra-se anualmente 59.000 óbitos. E a chance de evoluir para óbito ocorre em mais de 90% dos casos (6).

A região norte do estado de Minas Gerais é uma área de transição entre o Sudeste e o Nordeste do Brasil, sendo área endêmica para a LV. A principal cidade da região conta com um hospital de referência para o atendimento aos casos de LV (Hospital Universitário Clemente de Faria, da Universidade Estadual de Montes Claros), que acumula um considerável registro de casos da doença, sendo, portanto, espaço privilegiado para a pesquisa na área.

Não há critérios definidos para escolha do esquema terapêutico de anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por 7 dias ou 4 mg/kg/dia por 5 dias para tratamento da LV. Não há estudos ou dados científicos que sustentem a supremacia de um esquema sobre o outro. Portanto, o presente trabalho avaliará a resposta dos esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal através da evolução clínico-laboratorial dos pacientes com LV subsidiará o entendimento de qual é a melhor opção entre esses dois protocolos de tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os aspectos clínicos-laboratoriais de pacientes com leishmaniose visceral humana em dois diferentes esquemas terapêuticos da anfotericina B lipossomal admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas dos pacientes com leishmaniose visceral nos dois grupos de tratamento (grupo 1: 3 mg/kg/dia por 7 dias grupo 2: 4 mg/kg/dia por 5 dias);
- Descrever o perfil laboratorial dos pacientes com leishmaniose visceral nos dois grupos antes e após o tratamento;
- Avaliar as repostas ao tratamento dos pacientes com leishmaniose visceral nos dois grupos de tratamento;
- Verificar a ocorrência de recidiva nos pacientes com LV submetidos aos diferentes esquemas terapêuticos;
- Avaliar a viabilidade econômica nos diferentes esquemas terapêuticos da anfotericina B lipossomal.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Agente Etiológico, Ciclo e Epidemiologia

Leishmania (*kinetoplastida*, *Trypanosomatidae*) são protozoários parasitas responsáveis pelas leishmanioses, uma doença que se caracteriza por duas manifestações clínicas principais: (1) leishmaniose cutânea (LC) que pode levar a lesões desfigurantes e (2) leishmaniose visceral (LV), uma doença sistêmica que é fatal na ausência do tratamento (7).

A Leishmaniose Visceral (LV), é transmitida através de um vetor, inseto hematófago flebótomo da espécie *Lutzomia longipalpis* (figura 1), contendo parasitos infectantes, que, ao realizarem um novo repasto sanguíneo em um hospedeiro vertebrado, liberam as formas promastigotas metacíclicas, juntamente com a saliva (8).



Figura 1-Lutzomia longipalpis. Fonte: Collins (2011).

A espécie *L. longipalpis* está bem adaptada ao ambiente peridomiciliar, alimentando-se em uma grande variedade de hospedeiros vertebrados, entre aves, homem e outros animais silvestres ou domésticos (9).

Em localidades onde a LV é endêmica, o cão (*Canis familiaris*), como hospedeiro doméstico, tem sido incriminado como o principal reservatório de *Leishmania infantum chagasi* no ciclo de transmissão para o homem nos centros urbanos (10).

De acordo com o Ministério da Saúde (OMS), no passado. A leishmaniose visceral foi considerada uma zoonose rural, mas hoje ela afeta centros urbanos médios e grandes um fenômeno conhecido como urbanização da leishmaniose visceral. A primeira epidemia no Brasil ocorreu na cidade de Teresina e desde então vários surtos têm sido relatados nas periferias de outras cidades como: São Luiz, Belo horizonte, Montes Claros e Rio de Janeiro (11).

Durante seu ciclo de vida, os parasitas são expostos a diferentes ambientes em que estão presentes nas diferentes fases da vida. No mosquito pólvora, é primeiro um promastigota, enquanto que mais tarde ele para de se dividir e passa por uma série de modificações moleculares para a sua futura vida intracelular. Após a transmissão a um mamífero, o parasita é fagocitado por macrófago e é capaz de sobreviver e replicar dentro do fagolissoma (12).

O ciclo de vida de *leishmania* ssp. partindo da infecção do hospedeiro vertebrado está representado na Figura 2. O inseto encontra-se apto a transmitir o parasito ao hospedeiro vertebrado após a formação das promastigotas metacíclicas (13).

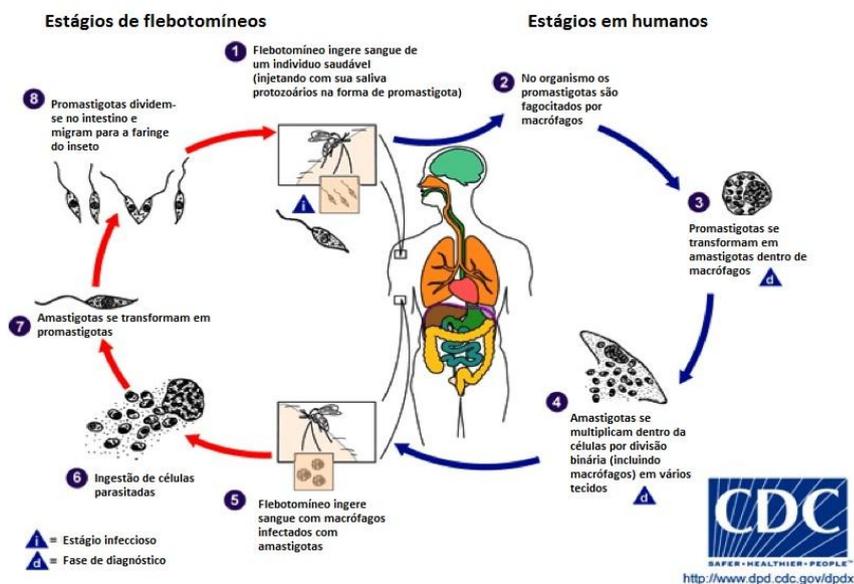


Figura 2-Ciclo de vida da leishmania. O hospedeiro vertebrado é infectado com formas promastigotas durante repasto sanguíneo do inseto vetor. Nos macrófagos do hospedeiro, essas formas se diferenciam em amastigotas. Modificado de WHO, 2010.

De acordo com a Organização Pan Americana da Saúde (OPAS) possui distribuição mundial em 76 países, sendo endêmica em 12 países das Américas. Cerca de 96% dos casos

nesta região, estão concentrados no Brasil, no entanto, se observa uma expansão geográfica na Argentina, Colômbia, Paraguai e Venezuela (14).

As ações humanas sobre o meio ambiente atuam na seleção das espécies de flebotomíneos e mamíferos reservatórios de *Leishmania*, permitindo aqueles com maior valência ecológica se adaptarem ao ambiente antrópico. Além disso, as habitações humanas de má qualidade e em locais inadequados, a construção desordenada de abrigos de animais domésticos no ambiente peridomiciliar e a carência de condições mínimas de saneamento básico são condições comuns em áreas rurais e periféricas de centros urbanos (15).

As infecções caninas fornecem um ambiente que permite a sobrevivência e reprodução do vetor e facilita a transmissão. Em particular as áreas de inundação durante a temporada chuvosa, devido a sua proximidade aos rios são mais vulneráveis para leishmaniose visceral, porque tem uma maior densidade de insetos em torno das casas (16).

Sistemas de transmissão de doença incluem suítes de organismos que interagem neste caso, mamífero hospedeiros, parasitas *Leishmania*, e um vetor flebotomíneo. Novas abordagens para a compreensão da distribuição geográfica das espécies têm sido desenvolvidas na ciência da biodiversidade que podem ser adaptadas para informar epidemiologia espacial (17).

3.2 Manifestações Clínicas

A LV é uma doença crônica, sistêmica, caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, dentre outras. Quando não tratada, pode evoluir para o óbito em 90% dos casos (18).

O período de incubação do calazar é muito variável alternando de duas semanas a vários meses. Essa variação aparentemente se deve aos seguintes fatores: virulência da cepa do parasito, característica genética do paciente, estado nutricional e imunogênico.

Em regiões endêmicas, uma pequena proporção de indivíduos, geralmente crianças, podem apresentar um quadro clínico de curta duração, aproximadamente 15 dias, que frequentemente evolui para cura espontânea (20).

Os pacientes apresentam sintomatologia clínica, como: febre baixa, palidez cutâneo-mucosa leve, diarreia e/ou tosse não produtiva e hepatoesplenomegalia. Essa apresentação clínica pode ser facilmente confundida com outros processos infecciosos de natureza benigna (21).

O diagnóstico se baseia em critérios clínico-laboratoriais (febre, esplenomegalia, pancitopenia). Além das sintomatologia clínica apresentada, o paciente pode ser submetido a teste laboratoriais parasitológicos (exame direto), imunológicos (teste rápido e ELISA) e moleculares (PCR) (22).

3.3 Tratamento

O sucesso do tratamento da LV é diretamente proporcional à precocidade com que é instituído. A alta mortalidade ocorre em pacientes com diagnóstico incorreto, demorado ou em imunodeprimidos, especialmente pessoas com HIV/AIDS . No Brasil, o tratamento de primeira linha para a LV é o antimoníato de N-metilglumina (20 mg Sb⁺⁵/kg/dia), intravenoso ou intramuscular de 20 a 40 dias, com a utilização de, no máximo, três ampolas por dia (23)

O tratamento no Brasil há mais de 60 anos vem sendo realizado com antimoniais pentavalentes, sendo o glucantime a droga de primeira escolha (24). Outros medicamentos que podem ser empregados são: anfotericina B, pentamidina, alpurinol e a associação de antomoniais pentavalentes com interferon gama recombinante humano ou com citocinas recombinantes humanas; são medicações de alto custo, porém, eficientes e de ação rápida. Em pacientes com faixa etária menor de 1 ano, com 50 anos ou mais ou que apresente alguma comorbidade, é usado anfotericina B lipossomal (25).

3.2.1 A anfotericina B lipossomal

O (MS) preconiza a anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) poderá ser utilizada durante 7 dias e (4 mg/kg/dia) poderá ser utilizada em 5 dias, em pacientes com alto risco de

mortalidade (idade inferior a um ou superior a 50 anos; escore de gravidade: clínico ≥ 4 ou clínico-laboratorial ≥ 6 ; insuficiência renal, hepática, cardíaca; transplantados cardíacos, renais ou hepáticos; intervalo QT corrigido no exame eletrocardiográfico maior que 450 milissegundos (ms); uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT; hipersensibilidade ao antimoniato de N-metil glucamina ou outros medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral; infecção pelo HIV; comorbidades ou medicação que compromete a imunidade; falha terapêutica ao N-metil glucamina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose visceral; gestantes) (26).

Para o tratamento de LV causado por *Leishmaniose infantum chagasi*, a organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, por ordem de preferência, anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia) administrada durante um período de 3 a 6 dias, até uma dose total de 18 a 21 mg/kg (27). A organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) incorporou esta recomendação para o tratamento da LV nas Américas, embora a qualidade da evidência tenha sido avaliada como muito baixa (28).

Recentemente foram publicados os resultados de uma pesquisa intitulada “Estudo multicêntrico de eficácia e segurança dos fármacos recomendados para o tratamento da leishmaniose visceral no Brasil” (LV Brasil), maior ensaio clínico já realizado nas Américas. Quanto a eficácia e segurança os resultados do estudo, na análise interina no final de 6 meses de acompanhamento, foram semelhantes nos três braços terapêuticos pesquisados. Fazia parte do protocolo, um quarto braço terapêutico, composto pelo desoxicolato de anfotericina B, dose de (1 mg/kg/dia) 14 dias seguidos. Esse foi descontinuado, em função do grande número de efeitos colaterais registrados (29).

Quanto a eficácia, o antimoniato de N-metilglucamina (20 mg/kg/dia) durante 20 dias seguidos foi de 94,7%, 91,2%, para anfotericina B lipossomal (3 mg/kg/dia) 7 dias seguidos e 98,3% para a associação anfotericina B lipossomal dose única de (10 mg/kg + dose diária de 20 mg/kg/dia de antimoniato de N-metilglucamina) 10 dias seguidos. Relativo à segurança, não houve diferença estatisticamente significativa entre cada braço de tratamento. Em relação aos eventos adversos, a menor taxa foi observada na monoterapia com anfotericina B lipossomal (30).

No entanto, a proporção de eventos adversos graves entre o total de eventos observados no estudo, foi maior no braço de combinação de anfotericina B lipossomal + antimoniato de N-metilglucamina (217/568 ou 38,2%) e a ocorrência de eventos adversos graves foi principalmente associada com toxicidade do antimoniato de N-metilglucamina (31).

A conclusão dos autores aponta para uma recomendação do uso de anfotericina B lipossomal como tratamento de primeira linha para LV no Brasil e provavelmente em outros países da América Latina, uma vez que mostrou um perfil de eficácia aceitável, menor toxicidade e menor tempo de administração em comparação com as demais terapias. A única problemática para não ser usada como droga de primeira escolha para todos os pacientes é devido ao alto custo da anfotericina B lipossomal (31).

4 PRODUTO

4.1 Produto 1: Clinical and laboratory evaluation of patients with visceral leishmaniasis undergoing different therapeutic regimens of liposomal amphotericin B formatado segundo as normas para publicação do periódico Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

4.1 Produto 1:

Clinical and laboratory evaluation of patients with visceral leishmaniasis undergoing different therapeutic regimens of liposomal amphotericin B

Fernanda Santana da Silva^{a*}, Leandro de Freitas Teles^b, Jamile Fernandes Lula^b, Silvio Fernando Guimarães de Carvalho^{a,b*}

^aPostgraduate Program in Health Science, Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Minas Gerais, Brazil.

^bHealth Science Laboratory, Hospital Clemente de Faria, Centro de Pesquisa em Doenças Infecciosas. Hospital Universitário Clemente de Faria. Universidade Estadual de Montes Claros, Minas Gerais, Brazil.

* Correspondence to Fernanda.... Hospital Universitário Clemente de Faria. Av. Cula Mangabeira 562, Santo Expedito, 39401-001 Montes Claros, MG. E-mail:

RESUMO

Introdução: A leishmaniose visceral é uma doença grave e é causada por espécies de parasitos pertencentes ao gênero *Leishmania*. O Ministério da Saúde recomenda as terapias que utilizam o antimonial pentavalente e a anfotericina B lipossomal e o complexo lipídico para o tratamento. No entanto para reduzir a probabilidade de efeito tóxico e aumentar eficácia tem-se utilizado a anfotericina B lipossomal. **Objetivo:** Avaliar os aspectos clínico-laboratoriais de pacientes com leishmaniose visceral humana em dois diferentes esquemas terapêuticos da anfotericina B lipossomal, admitidos em hospital de referência em área endêmica na região norte do Estado de Minas Gerais. **Metodologia:** Realizou-se pesquisa transversal retrospectiva de caráter descritivo com abordagem quantitativa partir de dados coletados de prontuários de pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral entre os anos de 2015 a 2019 no Hospital Universitário Clemente de Faria-HUCF da Universidade Estadual de Montes Claros-MG. **Resultados:** Dos 27 pacientes estudados, 55,5% foram tratados com anfotericina B lipossomal 4 mg/kg/dia por 5 dias e 44,45% 3 mg/kg/dia por 7 dias. Todos residiam na região do norte de Minas Gerais. A faixa etária predominante foi abaixo dos 10 anos de idade 22 (81,48%) e 19 (70,37%) dos casos eram masculinos. Quanto ao quadro clínico, febre, esplenomegalia, hepatomegalia estiveram presente em 100%. Na comparação univariada ($p < 0,05$) realizada no início e após o tratamento, as variáveis laboratoriais, (hemograma, contagem de plaquetas, atividade de protrombina, proteína C reativa, bilirrubinas, transaminases, amilase, lipase, ureia, creatinina, proteínas totais e frações) e variáveis clínicas (febre, diarreia, icterícia, edema, vômito, sangramento), não mostraram diferenças significativas. Resultados ratificados na comparação multivariada. Em ambos esquemas não houve recidivas e nem efeitos adversos que obrigassem interrupção da terapia. **Conclusão:** Os resultados do estudo sugerem a utilização da anfotericina B lipossomal, 4mg/Kg, por 5 dias seguidos, por ser eficaz, menor tempo de internação (7/5=28,58%) e gastos com o tratamento. Porém, esse experimento deve ser repetido com um número maior de participantes.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é considerada uma doença tropical infecciosa sistêmica e é causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*. No novo mundo, o agente etiológico é a *L. infantum* e é transmitida ao homem pela picada do flebotomíneo (GAMA, 2004). No Brasil, duas espécies, até o momento, estão relacionadas com a transmissão da doença, *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi*, sendo o primeiro de maior importância epidemiológica (GUIMARÃES et al., 2012).

No Brasil, tem a chance de evoluir para óbito em mais de 90% dos casos, registra-se anualmente 59.000 óbitos. Nos últimos dez anos, foram registrados 42.067 casos no Brasil. Diante disso, ocorreram 2.704 óbitos, e a incidência média foi de 1,92 casos por 100.000 habitantes (BRASIL, 2019). No Estado de Minas Gerais, no período compreendido entre 2013 a 2017, houve um aumento da frequência de casos nas macrorregiões Norte, Centro, Nordeste, Noroeste e Leste. Sendo que na região de Montes Claros foi registrado um total de 413 notificações no período compreendido entre 2010 a 2020 (SILVA, 2021).

De acordo com Ministério da Saúde do Brasil (MS) devido a toxicidade fez-se necessário novas opções de tratamento que levou ao desenvolvimento do fármaco anfotericina B lipossomal. Desde a década de 1990 vêm sendo utilizada e avaliada, mostrando importantes benefícios relacionados a menor toxicidade e taxas de cura comparáveis à anfotericina B desoxicolato. Além disso, essa formulação possui boa retenção e atividade no sistema reticuloendotelial e curtos esquemas terapêuticos, reduzem o tempo de internação e custos hospitalares (BERMAN et al., 1998; MURRAY, 2000). A anfotericina B lipossomal apresenta ampla distribuição e penetração nos tecidos, resultando em uma maior concentração plasmática em relação à anfotericina B desoxicolato e possui alta penetração no baço e no fígado, onde seus níveis terapêuticos persistem várias semanas após a administração (JANKNEGT apud DAVIDSON et al, 1996; SLAIN apud HAMILL, 2013; WHO, 2005) Os relatos de reações adversas com o uso da anfotericina B lipossomal são substancialmente menores do que os da anfotericina B desoxicolato (WALSH et al., 1999; DERAY, 2002; SUNDAR et al., 2004). Aumentos transitórios nos níveis de creatinina pode ocorrer, porém a toxicidade aguda e crônica são incomuns (WALSH et al., 2001; SUNDAR et al., 2004). Em razão dos benefícios da anfotericina B lipossomal essa pesquisa objetivou avaliar comparativamente as diferenças no tratamento com a anfotericina B 5 e 7 dias, visto que não há trabalhos sobre as posologias. Neste sentido, o presente estudo avaliou os dados clínicos, laboratoriais e eficácia da anfotericina B lipossomal, nos esquemas terapêuticos de 4mg/kg

por 5 dias e 3mg/Kg 7 dias seguidos, no início e ao final do tratamento de pacientes portadores de leishmaniose visceral admitidos no hospital Universitário Clemente Faria, localizado em área endêmica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa transversal retrospectiva de caráter descritivo com abordagem quantitativa a partir de dados coletados de prontuários de pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral entre os anos de 2015 a 2019 no Hospital Universitário Clemente de Faria-HUCF da Universidade Estadual de Montes Claros-MG.

Utilizou-se como critério de inclusão pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral, todas as faixas etárias que fizeram uso do tratamento com anfotericina B por 5 e 7 dias e confirmação parasitológica do diagnóstico clínico através do exame direto e teste rápido. O presente estudo categorizou os pacientes incluídos no estudo em dois grupos: Grupo I: indivíduos com LV tratados com anfotericina B lipossomal por 5 dias com 4 mg/kg/dia e Grupo II: 7 dias com 3 mg/kg/dia. O serviço utilizou a aleatoriedade para a escolha do esquema terapêutico com anfotericina B lipossomal a ser utilizado pelos pacientes tratados de 2015 a 2019. Sendo que os grupos foram escolhidos de acordo com o tempo de tratamento.

Foram coletadas as seguintes variáveis demográficas: idade, sexo e procedência (rural ou urbana), clínicas (febre, diarreia, icterícia, edema, vômito, sangramento) e variáveis laboratoriais no início e término do tratamento (hemograma, contagem de plaquetas, atividade de protrombina, PCR (proteína C reativa), bilirrubinas, transaminases, amilase, lipase, uréia, creatinina, proteínas totais e frações. Todos os dados coletados a partir da investigação das variáveis demográficas e clínico-laboratoriais foram digitalizados e posteriormente analisados estatisticamente no programa de estatística do *software* SPSS para Windows, versão 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). O estudo foi conduzido com atenção a todos os preceitos éticos e em consonância com a resolução 466/12 e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes.

3 RESULTADOS

No período de estudo foram selecionados 27 pacientes submetidos ao tratamento com anfotericina B lipossomal no Hospital Universitário Clemente de Faria da Universidade Estadual de Montes Claros-MG. A média de idade da população do estudo foi de $9,4 \pm 13,6$ anos (variando de seis meses a 52 anos). Nos grupos avaliados, a média de idade foi de $3,6 \pm 3,3$ (0,6 a 12 anos) no grupo I e $15,6 \pm 17,5$ (0,6 a 52 anos) no II. Entre os indivíduos do estudo, 19 (70,4%) eram do gênero masculino e 8 (29,6%) do feminino. Todos os pacientes residiam na região norte do estado de Minas Gerais, sendo a maioria proveniente de áreas urbanas (88,88%).

Todos os pacientes, em ambos os grupos, obtiveram cura clínica após término do tratamento e nenhum apresentou recidiva. Nenhum indivíduo que compôs a amostragem do estudo, em ambos os grupos de avaliação, necessitou ser descontinuado com a terapêutica devido a efeitos adversos.

A frequência dos principais sinais e sintomas clínicos apresentados pelos pacientes no início do tratamento foi febre (92,3%), esplenomegalia (100,0%), hepatomegalia (100,0%), edema (29,6%), vômito (25,9%), diarreia (11,1%), sangramento (7,4%). Nenhum paciente apresentou icterícia e nas comparações desses sinais e sintomas entre os grupos avaliados, não foram observadas diferenças significativas.

A comparação dos resultados médios dos tamanhos de baço e fígado e de variáveis laboratoriais hematológicas hemoglobina, leucócitos e plaquetas antes do início de tratamento não mostrou diferença significativa entre os dois grupos de tratamento avaliados, Tabela 1.

Após o tratamento, as médias dessas variáveis foram novamente comparadas e os resultados mantiveram diferenças não significativas, Tabela 2. Os achados laboratoriais de bioquímica hepática, renal e pancreática dos pacientes em ambos os grupos avaliados na admissão e após o tratamento não apresentaram diferenças significativas, Tabela 3 e Tabela 4. As variáveis laboratoriais hematológicas hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram agrupadas em antes e após o tratamento e realizada análise multivariada; os resultados dessa análise não apresentaram diferença significativa, $p=0,93$ para avaliação antes do tratamento e $p=0,966$ para após o tratamento; confirmando o achado observado nas comparações das médias dessas variáveis em análise univariada.

A análise multivariada também foi realizada para o grupo de variáveis laboratoriais bioquímicas AST (aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase), ácido úrico, bilirrubina total e direta, creatinina, ureia, potássio, amilase, lipase, proteínas total, albumina e globulina antes do tratamento sem diferenças significativas, $p=0,992$. O agrupamento também foi realizado para essas variáveis laboratoriais, após o tratamento e os resultados não apresentaram diferença significativa, $p=0,976$. Assim como nas variáveis hematológicas, os resultados das análises multivariadas para os achados laboratoriais bioquímicos ratificaram os encontrados nas comparações das médias desses parâmetros isolados.

Como a medicação aberta não pode ser armazenada para utilização no dia posterior, foi demonstrada na Tabela 5 a sobra diária de anfotericina B lipossomal nos dois esquemas terapêuticos utilizados com 5 e 7 dias. Demonstrada a eficácia semelhante entre os dois esquemas, a menor sobra diária da medicação poderá ser utilizada como fator de escolha do esquema a ser adotado.

4 DISCUSSÃO

No estudo, foi avaliada a eficácia terapêutica, evolução clínico-laboratorial de pacientes com LV submetidos ao de tratamento com anfotericina B lipossomal 4 mg/kg/dia por 5 dias ou 3 mg/kg/dia por 7 dias.

Observou-se que 87,5% dos indivíduos eram procedentes da zona urbana, enquanto apenas 12,5% da zona rural; achado compatível com os dados da literatura que apontam para o esvaziamento da zona rural e conseqüente aumento na incidência das doenças infecciosas no ambiente urbano. O processo de urbanização crescente e desordenado faz com que sejam ampliados os focos dos vetores de doenças infecciosas (CONTI, 2016).

A variação de idade da população do estudo foi de 0,6 a 52 anos. Para Gontijo e Mello (2004); Cunha et al., (2006), no Brasil a LV acomete predominantemente crianças com menos de 10 anos. Nesse estudo, 77,28% eram crianças com idade inferior a 10 anos. A literatura aponta que crianças apresentam um maior número de casos, caracterizando a LV como uma doença que ocorre na infância. A maior susceptibilidade está correlacionada a imaturidade do sistema imune, assim como a imunodepressão induzida pela desnutrição e inanição, em alguns casos, o que favorece o desenvolvimento da doença. Observou-se que a evolução clínica não teve relação com a idade, reforçando que a medicação e o esquema é seguro para todas as idades.

Entre os indivíduos do estudo, houve predomínio de crianças gênero masculino; com 19 casos (70,4%). A possibilidade de maior exposição a áreas que oferecem maior risco, seja pela própria moradia, trabalho ou lazer (CAVALCANTE, 2014; BORGES et al., 2008; SOUSA et al., 2008) e a fatores genéticos (COSTA, 1990; GONTIJO & MELO, 2004; QUEIROZ, 2004;) pode explicar o predomínio entre os indivíduos do gênero masculino. No entanto, sabe-se que a infecção pode ocorrer de forma igual sem preferência por gênero. (OLIVEIRA et al 2006).

Todos os pacientes tratados, em ambos os grupos, apresentaram evolução clínica e laboratorial satisfatória. Todos apresentaram cura clínica após término do tratamento e não houve nenhuma recidiva. De acordo com Rey et al; 2005, Reis, 2018, o alto índice de cura dos casos de pode ser constatado, pelo diagnóstico rápido, tratamento precoce e a presença de equipes multidisciplinares nos centros de saúde da família que contribuíram com o diagnóstico precoce e a presença de medicamentos disponíveis para atender a demanda dos casos de LV. O Município de Montes Claros dispõe de ações para prevenção e controle da leishmaniose como conscientização junto a população, uso de coleiras, manejo ambiental, entre outras medidas (MS, 2014). Quanto às manifestações clínicas foram similares a estudos epidemiológicos, sendo que os sintomas mais frequentes foram febre, esplenomegalia, hepatomegalia, edema, vômito, diarreia, sangramento, em ambos os grupos (SILVA et al., 2016, PEDROSA, 2004). Em 100% dos casos não ocorreu icterícia. Estudos apontam que o envolvimento hepático é observado, mas não é um dos principais sintomas (KHALDI, et al, 1990). A LV assume características mais marcantes: a irregularidade da febre por um período de uma ou duas semanas, o emagrecimento é progressivo e leva o paciente a caquexia e o abdome volumoso à custa de hepatomegalia e esplenomegalia. Estes sintomas são também relatados em outros estudos e, quando associados, podem constituir marcadores de mau prognóstico (PATORINO, 2002; OLIVEIRA, 2006;).

O nosso estudo indica que os pacientes que utilizaram a anfotericina B lipossomal por 5 dias não apresentaram diferenças nas evoluções clínica-laboratoriais em comparação com os pacientes que usaram por 7 dias; a normalização completa dos dados hematológicos foi semelhante e estatisticamente não significativa. Resultados semelhantes ao encontrados por Sundar et al (2002) e Sundar et al (1997) que demonstraram que doses iniciais mais baixas (doses cumulativas de 3,75, 7,5 e 15,0 mg / kg por 5 dias consecutivos) da anfotericina B lipossomal promovem cura de 96% dos pacientes em comparação com doses mais altas e não apresentam diferenças nas evoluções laboratoriais hepática, renal e pancreática . Os autores

sugerem, inclusive, que doses iniciais menores contribui para redução da permanência hospitalar, diminui os custos de infusão, aumenta o número de leitos e conseqüentemente reduz os gastos do hospital. Além disso, diminui a incidência de efeitos adversos. Já o estudo de Romero et al (2016), sugerem que há espaço para melhorar a eficácia do LAMB, aumentando a dose total ajustando as doses diárias ou a duração do tratamento .LAMB 3–5 mg / kg por dose diária administrada durante um período de 3–6 dias, até uma dose total de 18–21 mg / kg.

A demonstração de que doses menores de anfotericina B lipossomal podem ser utilizadas sem prejuízo da eficácia, com conseqüente diminuição de sua toxicidade também foi demonstrada por (Carvalho, 2008). Thakur et al. (1996) não encontrou diferenças em pacientes tratados na Índia com anfotericina B lipossomal doses de 2mg/kg/dia por 7, 5 e 3 dias, com taxas de cura de 100%. Regimes de doses totais de 20mg/kg por 4 dias promoveram taxa de cura de 98,8% tratados com anfotericina B lipossomal (SINHA et al., 2010).

Por possuir menor toxicidade hepática e pancreática, a anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalente, além de possuir a atividade leishmanicida mais potente disponível comercialmente, com ação nas formas promastigotas e amastigotas.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desse trabalho evidenciaram que o uso de anfotericina B lipossomal por 5 dias apresentaram eficácia, evoluções clínico-laboratoriais semelhantes em relação ao grupo de 7 dias. Não houve registros de recidivas, além de possuir menor tempo de internação. A relevância do estudo está no pioneirismo em realizar essa comparação e atestar a equidade de eficácia para os dois grupos de tratamento.

6 REFERÊNCIAS

- 1 Gama, M. E. A.; Costa, J. M. L.; Gomes, C. M. C.; Corbett, C. E. P. Subclinical form of the American visceral leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. V. 99. 2004.
- 2 Guimarães V.C.F.V et al. Phlebotomine sandflies (Diptera: Psychodidae) in São Vicente Férrer, a sympatric area to cutaneous and visceral leishmaniasis in the State of Pernambuco, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v45, n1, p66-70, 2012.
- 3 Silva SF, Silva OJ, Agiar FFM, Neto SLJJ, Rocha GR, Guimarães DHV et al. (2021) Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in the municipality of Montes Claros-MG *Acta Scientiarum. Health Sciences*,. 2021: 43(8): e5523.
- 4 Maia-Elkhoury ANS, Sierra Romero GA, O. B. Valadas SY, L. Sousa-Gomes M, Lauletta Lindoso JA, et al. (2019) Premature deaths by visceral leishmaniasis in Brazil investigated through a cohort study: A challenging opportunity?. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 13(12): e0007841. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007841>
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação-Sinan. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/leishvbr.def> Acesso em: 29 de Mai de 2018. Faleiro RJ, Kumar R, Hafner LM, Engwerda CR. Immune regulation during chronic visceral leishmaniasis. *PLoS neglected tropical diseases*. 2014;8(7):e2914.
- 6 Berman JD, Badaro R, Wasunna KM, Behbehani K, Davidson R, Kuzoe F. et al. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 1998; 76(1): 25-32.
- 7 Muniaraj M, Paramasivan R, Mariappan T, Arunachalan N, Sinha PK. The treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) in India: no obvious signs of long-term success. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 106(12):770–772.
- 8 Janknegt, R. de M. S. et al. Liposomal and lipid formulations of amphotericin B. *Clinical pharmacokinetics*. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 23, p. 279-291, 1992.
- 9 Davidson, R. N. et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 22, n. 6, p. 938–943, 1996.
- 10 Slain, D. Lipid based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy*, v. 19, p. 306-323, 1999.
- 11 HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, v. 73, n. 9, p. 919–34, doi:10.1007/s40265-013-0069-4, 2013.
- 12 World Health Organization (WHO). Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010
- 13 Walsh, T. J. et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine*, v. 340, p. 764- 771, 1999.
- 14 Sundar, S. et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: conventional versus lipid formulations. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 3, p. 377–83, doi:10.1086/380971, 2004.
- 15 Conti VR, Lane MFV, Montebello L, Junior PLV. Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. *J Vector Borne Dis* 2016; 53: 99-104.
- 16 Gontijo, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 338-349, set. 2004

- 17 Cunha JCL, Lima JWO, Pompeu MML. Transmissão domiciliar de leishmaniose tegumentar e associação entre leishmaniose humana e canina, durante uma epidemia na Serra de Baturité, no estado do Ceará, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2006; 9 (4): 425-35.
- 18 Cavalcante ÍJM, Vale MR. Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kalaazar) in Ceará in the period 2007 to 2011. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2014 Dec;17(4):911–24.
- 19 Borges, B.K.A et al. Avaliação do nível de conhecimento e de atitudes preventivas da população sobre a leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v24, n4, p777-784, 2008.
- 20 Souza, R. G. Santos, F.J. Rodrigues, G.H. Ferreira, A, A ,T. Casos de leishmaniose visceral registrados no município de Montes Claros, Estado de Minas Gerais. *Acta Scientiarum*, v30, n2, p155-159, 2008.
- 21 Costa, C H N; Pereira, H F; Araújo, M V. Epidemia de leishmaniose visceral no Estado do Piauí, Brasil. *Revista Saúde Pública*. São Paulo, v24, n5, p 361-72, 1990.
- 22 Gontijo, Célia Maria Ferreira; Melo M norma. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7:338–49.
- 23 Queiroz, M.J.A; Alves, J.G.B; Correia, J.B. Leishmaniose visceral: características clínico-epidemiológicas em crianças de área endêmica. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro, v80, n2, p141-146, 2004.
- 24 Oliveira, Ana Lucia Lyrio et al. Foco emergente de leishmaniose Visceral em mato grosso do sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Três lagoas, pg. 446- 450, set-out. 2006.
- 25 Rey, L.C et al. Leishmaniose visceral americana (calazar) em crianças hospitalizadas de área endêmica. *Jornal de Pediatria*, v81, n1, p73-78, 2005.
- 26 Reis, L. M. S. ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS DOS CASOS DE LEISHMANIOSE VISCERAL NO MUNICÍPIO DE SOBRAL, CEARÁ, NO PERÍODO DE 2013 A 2017. 2018. 91f. Dissertação (Mestrado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical) Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, INSTITUTO OSWALDO CRUZ – IOC, Terezina.
- 27 Brasil. Ministério da saúde, Secretaria de vigilância em saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília-DF. 2014. 122 p.
- 28 Silva, L.B et al. Fatores associados à leishmaniose visceral na área endêmica de Codó, estado do Maranhão, Brasil. *Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção*, v6, n2, p74-80, 2016.
- 29 Pedrosa, C.M.S et al. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 37(4):300-304, jul-ago, 2004.
- 30 Khaldi F.; Achouri, E.; Gharbi, A.; Debbabi, A.; Naceur, B.B. Leishmaniose viscérale de l'enfant. *Medicine Tropicale*, vol 51, No 2: 143-148, avriljuin,1991.
- 31 Sundar, S. et al. Low-dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis: a multicenter study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 66, n. 2, p. 143–146, 2002.
- 32 Sundar, S.; Reed, S.G.; Singh, V.P.; Kumar, P.C.; Murray, H.W. Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. *Lancet* 351, 563-565. 1997
- 33 Romero, G. A. S. et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLOS Neglected Tropical Diseases* June 29, 2017.
- 34 Carvalho, M. S.; Souza-Santos, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 361-378, 2008.

- 35 Thakur, C. P. et al. Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (Ambisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomized dose-finding study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 90, p. 319-322, 1996.
- 36 Sinha, P. K. et al. Effectiveness and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis under routine program conditions in Bihar, India. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 83, n. 2, p. 357-64, doi:10.4269/ajtmh.2010.10-0156, 2010.

Tabela 1. Comparação dos valores médios de baço/fígado e variáveis laboratoriais hematológicas nos dois grupos de pacientes antes do tratamento com anfotericina B lipossomal.

Variáveis	Grupo I Média ± DP	Grupo II Média ± DP	Valor p
Baço (cm)	6,13 ± 3,09	6,00 ± 6,68	,965
Fígado (cm)	4,25 ± 1,90	3,30 ± 2,11	,419
Hemoglobina (g/dL)	8,10 ± 1,81	7,95 ± 1,30	,819
Leucócitos (mm ³)	5739 ± 2103	5088 ± 3646	,575
Plaquetas (mm ³)	181066 ± 104319	207666 ± 186367	,643

Tabela 2. Comparação dos valores médios de baço/fígado e variáveis laboratoriais hematológicas nos dois grupos de pacientes após o tratamento do tratamento com anfotericina B lipossomal.

Variáveis	Valores Gerais	Grupo I Média ± DP	Grupo II Média ± DP	Valor p
Baço (cm)	6,13 ± 3,71	7,21 ± 2,91	4,60 ± 4,30	,089
Fígado (cm)	4,30 ± 1,93	4,33 ± 2,12	4,25 ± 1,72	,919
Hemoglobina (g/dL)	6,93 ± 1,82	6,76 ± 2,11	7,15 ± 1,43	,590
Leucócitos (mm ³)	3982 ± 2600	1949 ± 2100	1142 ± 2089	,337
Plaquetas (mm ³)	91933 ± 73839	99400 ± 69690	82600 ± 80840	,567

*p<0,05=Significativo

Tabela 3. Comparação dos valores médios da avaliação bioquímica hepática, renal e pancreática pacientes antes do tratamento com Anfotericina B lipossomal.

Variáveis	Grupo I Média ± DP	Grupo II Média ± DP	Valor p
AST (U/mL)	234,2 ± 345,5	176,8 ± 205,3	,642
ALT (U/mL)	125,0 ± 130,2	60,50 ± 68,9	,166
Proteína Total (g/dL)	6,5 ± 1,3	6,7 ± 1,0	,785
Albumina (g/dL)	3,1 ± 0,5	2,9 ± 0,9	,540
Uréia (mg/dL)	24 ± 8,6	28 ± 17	,464
Creatinina (mg/dL)	0,49 ± 0,2	0,67 ± 0,4	,108
Potássio (mEq/L)	4,1 ± 0,4	5,6 ± 5,5	,336
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,71 ± 0,4	1,2 ± 1,5	,754
Bilirrubina Direta (mg/dL)	0,32 ± 0,2	0,3 ± 0,2	,337
Lipase (UI/L)	29 ± 36,5	20,22 ± 12,4	,307
Amilase (UI/L)	47 ± 32	40 ± 26	,844

Tabela 4. Comparação dos valores médios da avaliação bioquímica hepática, renal e pancreática pacientes após tratamento com a anfotericina B lipossomal.

Variáveis	Grupo I Média ± DP	Grupo II Média ± DP	Valor p
AST (U/mL)	76,3 ± 89,3	82,5 ± 73,2	,862
ALT (U/mL)	61,5 ± 64,6	50,2 ± 42,2	,636
Uréia (mg/dL)	25,0 ± 11,8	31,1 ± 10,4	,299
Creatinina (mg/dL)	0,5 ± 0,2	0,73 ± 0,4	,072
Potássio (mEq/L)	4,1 ± 0,8	3,6 ± 0,6	,094
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,63 ± 0,4	0,73 ± 1,0	,754
Bilirrubina Direta (mg/dL)	0,3 ± 0,2	0,2 ± 0,2	,337
Lipase (UI/L)	22,0 ± 13,8	29,0 ± 15,1	,965
Amilase (UI/L)	71,0 ± 37,0	68,0 ± 35,0	,844

Tabela 5. Sobre diária de Anfotericina B lipossomal nos dois esquemas terapêuticos.

Paciente	Tempo de Tratamento (dias)	Peso (Kg)	Posologia mg/kg/dia	Total mg/dia	Sobra de *AMB L em mg/day	Posologia mg/kg/dia	Total Mg/dia	Sobra de *AMB L em mg/day
1	5	10,6	3	31,8	18,2	4	42,4	7,6
2	5	10,0	3	30,0	20,0	4	40,0	10,0
3	5	8,4	3	25,2	24,8	4	33,6	16,4
4	5	10,40	3	31,5	18,5	4	41,6	8,4
5	5	9,0	3	27,0	23,0	4	36,0	14,0
6	5	20,6	3	1fr+11	39,0	4	1fr+32,4	17,6
7	5	10,9	3	32,7	17,3	4	43,6	6,4
8	5	9,6	3	28,8	21,2	4	38,4	11,6
9	5	10,9	3	32,7	17,3	4	43,6	6,4
10	5	9,5	3	28,5	21,5	4	38,0	12,0
11	5	20	3	1fr+10	40,0	4	1fr+30	20,0
12	5	10,3	3	30,9	19,1	4	41,2	8,8
13	5	13,0	3	39,0	11,0	4	1fr+2	48
14	5	16,0	3	48,0	2,0	4	64,0	36
15	7	10,0	3	30,0	20,0	4	40,0	10,0
16	7	28,0	3	1fr+34	16,0	4	2fr+12	38
17	7	22,0	3	1fr+16	34,0	4	1fr+38	12
18	7	72,0	3	4fr+16	34,0	4	5fr+38	12
19	7	7,1	3	21,3	28,7	4	28,4	21,6
20	7	63,5	3	4fr	40,5	4	5fr+4	46
21	7	14,0	3	42,0	8,0	4	56/06	44
22	7	8,0	3	25,0	25,0	4	32	18
23	7	56,0	3	3fr+18	32,0	4	4fr+24	26
24	7	51,7	3	3fr+5,1	44,9	4	4fr+6,8	43,2
25	7	21,5	3	1fr+14,5	35,5	4	1fr+36	14
26	7	10,4	3	31,2	18,8	4	41,6	8,4
27	7	21,0	3	1fr+13,0	37,0	4	1fr+34	16

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a escolha do esquema terapêutico de anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia por 7 dias e 4 mg/kg/dia por 5 dias para tratamento da LV de acordo com nosso estudo não mostrou diferença do sucesso terapêutico em ambas as dosagens. Este trabalho englobou informações acerca dos dados clínicos e laboratoriais de forma comparativa. Esse tipo de dados são escassos na literatura no que se refere a comparação das dosagens. Nesse sentido, este estudo é de extrema relevância clínica.

REFERÊNCIAS

1. Guimarães A.G.F et al. Spatial analysis of visceral leishmaniasis in the municipality of Rondonópolis, in the Brazilian State of Mato Grosso, from 2003 to 2012: human, canine and vector distribution in areas of disease transmission. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v48, n3, p291-300, 2015.
2. Votýpka J., d'Avila-Levy C.M., Grellier P., Maslov D.A., Lukeš J., Yurchenko V. New approaches to systematics of Trypanosomatidae: criteria for taxonomic (re)description. *Trends Parasitol.* 2015;31:460–469.
3. Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, et al. (2012) Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE*. 2012; 7(5): e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671> PMID: 22693548
4. Organização Mundial de Saúde. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases: Second WHO report on neglected diseases, 2013
5. Behrens EM1, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2264-77.
6. BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico],3ª. ed.2019.
7. Berg M, Mannaert A, Vanaerschot M, Auwera DVG, Dujardin JC Genomic approaches to tackle drug resistance. *Journal Parasitology*, v1, n1, p1-14, 2013.
8. Gontijo, B. leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*,v36, n1, p71-80, 2003.
9. Monteiro, E. M. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*,v36, n2, p147-152, 2005.
10. Barata, R. A. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v38, p421-425, 2005.
11. Berg, M. Genomic approaches to tackle drug resistance. *Journal Parasitology*, v1, n1, p1-14, 2013.
12. Monteiro, C. C. O papel da microbiota intestinal na competência vetorial do *Lutzomyia longipalpis* para a *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* e a transmissão do parasito ao vertebrado pela da picada. 2012. 71f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Pesquisa René Rachou, Belo Horizonte.
13. Marzochi, M. C. D. A. Visceral leishmaniasis in Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v42, n5, p570-580, 2009.

14. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas. Washington, 2018
15. Costa, K. F. D. L. Awareness of visceral leishmaniasis and its relationship. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v45, n5, p607-612, 2014.
16. Galardo, A. K. R. Phlebotominae sand flies (Diptera: Psychodidae): Potential vectors of American cutaneous leishmaniasis agents in the area associated with the Santo Antônio Hydroelectric System in Western amazonian, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* ,v48, n3, p 265-271, 2015.
17. Samy, A. M. Leishmaniasis transmission: distribution and coarse-resolution ecology of two vectors and two parasites in egypt. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v47, n1, p57-62, 2014.
18. Ministério da Saúde. MS amplia indicação de medicamento para o tratamento da leishmaniose visceral. Ministério da Saúde; 2014. Disponível em:<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-z/leishmaniose-visceral-lv/13058-ms-amplia-indicacao-demedicamento-para-o-tratamento-da-leishmaniose-visceral>.
19. Cota, G. F. et al. Efficacy of Anti-Leishmania Therapy in Visceral Leishmaniasis among HIV Infected Patients: A systemic Review With Indirect Comparisson. *Plos Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 5, p. e2195, 2013.
20. Barbosa, I.R. Leishmaniose Visceral Humana no Município de Natal-RN: Análise Clínico- Epidemiológica e Espacial. *Revista Ciência Plural*, v2, n1, 89-101, 2016.
21. Bigeli J.G; Junior W.P.O; Teles N.M.M. Diagnosis of Leishmania (Leishmania) chagasi infection in dogs and the relationship with environmental and sanitary aspects in the municipality of Palmas, state of Tocantins, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v45, n1, p18-23, 2012.
22. Pastorino, A. C et al. Leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. *Jornal de Pediatria*, v78, p. 120-127, 2002.
23. Scalzone, M. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: Case report and systematic review of literature. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 10, n. 1, p. 103–108, 2016.
24. Diniz, D. S. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v45, n5, p597-600, 2012.

25. Coelho, E. A. F. Theranostic applications of phage display to control leishmaniasis: selection of biomarkers for serodiagnostics, vaccination, and immunotherapy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v48, n4 , p 370-379, 2015.
26. Ministério da Saúde. MS amplia indicação de medicamento para o tratamento da leishmaniose visceral. Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-dea-a-z/leishmaniose-visceral-lv/13058-ms-amplia-indicacao-demedicamento-para-o-tratamento-da-leishmaniose-visceral>
27. Organização . Who technical report series; nº 949, Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 march 2010.
28. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis em las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Whashington, D.C.: OPS; 2013.
29. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, Almeida RP, Melo EV, Carvalho SFG, Rabello A, Carvalho AL, Sousa AQ, Leite RD, Lima SS, Amaral, TA, Alves FP, Rode J, the Collaborative LVBrasil Group. Efficacy and safety of available treatments for visceral Leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS ONE*. 2017; Jun 29 11(6): e0005706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005706>.
30. Rath, S et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. *Química Nova*, v. 26, n. 4, p550-555, 2003.
31. Chávez-Fumagalli, M. A. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v48, n3, p 235-242, 2015.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
MONTES CLAROS -
UNIMONTES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal

Pesquisador: Sílvia Fernando Guimarães de Carvalho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47287121.8.0000.5146

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Montes Claros - UNIMONTES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.838.690

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do projeto", "Objetivos da pesquisa" e "Avaliação de riscos e benefícios" foram retiradas de documentos inseridos na Plataforma Brasil.

Trata-se de estudo retrospectivo em região endêmica no norte do estado de Minas Gerais. Onde serão avaliados pacientes com leishmaniose visceral tratados em Hospital Universitário referência para tratamento de doenças infectocontagiosas em toda a região norte de Minas Gerais, incluindo a leishmaniose visceral. Como fonte dos dados serão utilizados os prontuários e formulários de pacientes admitidos no hospital entre os anos de 2012 a 2020, com diagnóstico de leishmaniose visceral em qualquer momento durante a hospitalização. Os grupos envolvidos nesse projeto de pesquisa serão compostos por indivíduos com leishmaniose visceral, que serão organizados em dois grupos, a saber: indivíduos com leishmaniose visceral tratados, com anfotericina B lipossomal por 5 dias e indivíduos com leishmaniose visceral, tratados com anfotericina B Lipossomal por 7 dias. Ao final, o presente projeto de pesquisa contará com a seleção de indivíduos, de qualquer faixa etária, de ambos os sexos. Serão coletadas as seguintes variáveis demográficas: idade, sexo e procedência (rural ou urbana). Serão analisadas as variáveis clínicas (febre, hepatomegalia, esplenomegalia, palidez, hemorragia, icterícia, edema, estado nutricional, presença de coinfeções, tempo de evolução da doença e condições de alta) e

Endereço: Av. Dr Rul Braga s/n-Camp Univers Profª Darcy Rib
Bairro: Vila Mauricéa **CEP:** 39.401-089
UF: MG **Município:** MONTES CLAROS
Telefone: (38)3229-8180 **Fax:** (38)3229-8103 **E-mail:** smelocosta@gmail.com

ANEXO B – Normas para Publicação no Periódico Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Instruções aos autores

ESCOPO E POLÍTICA

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical é um periódico multidisciplinar, com acesso aberto, que publica pesquisas originais e estudos clínicos sobre Medicina Tropical (incluindo Epidemiologia, Patologia, Imunologia, etc.) e doenças infecciosas. É um periódico oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Os artigos de revisão são a convite do Editor, mas também publica artigos originais, comunicações breves, relatos de caso, editoriais, cartas ao editor, imagens em doenças infecciosas e parasitárias, relatórios técnicos e números especiais (suplementos). A Revista possui um sistema de revisão por pares, é publicada em inglês e sua periodicidade é bimestral e o conteúdo é de acesso livre para os leitores e nenhuma taxa é cobrada dos autores.

Considerando que a partir de 2016, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical apenas recebeu suporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), não tendo recebido fomento de nenhum outro órgão. O suporte financeiro foi essencial para garantir a qualidade, a melhoria do fator de impacto, número de citações, a geração do XML e revisão/edição do inglês em todos os artigos aceitos, que foram pagos pela própria revista.

A partir de 2017, a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical estabeleceu que, quando necessário, solicitará gentilmente aos autores que paguem pelo serviço profissional de revisão e edição do inglês realizado por uma empresa especializada, na versão final de seus manuscritos aceitos para publicação.

POLÍTICA DE AVALIAÇÃO

Submissões à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical indicam que não foram publicadas anteriormente (exceto resumo) e que não estão sendo consideradas para publicação em outro periódico.

Os manuscritos submetidos com vistas à publicação em nosso periódico, são avaliados inicialmente pelos profissionais da secretaria, quanto à adequação às normas. Em seguida, se estiverem dentro das Normas para Publicação, serão encaminhados, no mínimo, para dois revisores para avaliação e emissão de parecer fundamentado através do sistema de revisão por pares. Os editores, com base no parecer dos revisores, irão decidir quanto à aceitação ou não do manuscrito. Se houver divergência de opinião entre os revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro revisor para validar a decisão editorial final de acordo com o fluxograma da Revista, disponível no seguinte endereço eletrônico: <http://www.scielo.br/revistas/rsbmt/iinstruc.htm#005>

Os manuscritos devem ser escritos em Inglês e submetidos apenas eletronicamente através do endereço: <http://mc04.manucentral.com/rsbmt-scielo>

A baixa qualidade do inglês é a maior causa de atraso na publicação. Recomendamos fortemente aos autores, com inglês como língua estrangeira, que seus manuscritos sejam preferencialmente traduzidos e editados por um serviço profissional de inglês ou verificados

por um cientista com inglês como primeira língua, e uma cópia do certificado deve ser enviada para a Revista.

O contato com a Secretaria da Revista pode ser estabelecido no endereço abaixo:

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Av. Getúlio Gurarritá s/n, Caixa Postal: 118, CEP: 38001-970 Uberaba, Minas Gerais, Brasil

Tel: 55 34 3318-5287; Fax: 55 34 3318-5279

e-mail: rsbmt@rsbmt.ufm.edu.br; <http://www.scielo.br/rsbmt>

TIPOS DE MANUSCRITO

A Revista convida à publicação Artigos Originais, Artigos de Revisão e Minirrevisões, Editoriais, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas e Números Especiais.

Artigos Originais: devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou consideradas para publicação em outros periódicos. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo, título e referências). O manuscrito deve conter resumo estruturado com até 250 palavras, com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo Estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito (Introdução, Métodos, Resultados, Discussão), Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Um total de cinco ilustrações (tabelas e figuras) é permitido.

Artigos de Revisão: devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura, geralmente a convite do editor. Artigos de Revisão têm o limite de 3.500 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo com até 250 palavras (não estruturado). Cinco ilustrações são permitidas (tabelas e figuras). São publicadas também minirrevisões. Minirrevisões têm no máximo 3.000 palavras (excluindo resumo, título e referências). Devem ter resumo (não estruturado) com até 200 palavras, três ilustrações (tabelas e figuras) e máximo de 3.000 palavras. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo não estruturado, Palavras-Chaves (máximo de cinco), Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas

Editoriais: usualmente, escritos a convite, considerando os tópicos da área de enfoque da revista, não excedendo a 1.500 palavras, sem resumo e palavras-chaves e no máximo uma figura ou tabela e dez referências.

Comunicações Breves: devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. As comunicações breves devem ter no máximo 2.000 palavras (excluindo resumo, título e referências); Devem conter resumo estruturado com no máximo 100 palavras (com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões) e com até 15 referências. Um máximo de três ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Até três palavras-chaves devem ser fornecidos. O corpo do manuscrito não devem conter subdivisões ou subtópicos. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatos de Casos: devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras (excluindo título, resumo e referências), com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras),

até 12 referências, resumo não estruturado com no máximo 100 palavras e três palavras-chaves. O Manuscrito deve ser organizado incluindo os seguintes tópicos: Título, Título Corrente, Resumo, Palavras-Chaves, Texto do Manuscrito (Introdução, Relato de Caso, Discussão), Lista de Referências e Título das Figuras/Legendas. Agradecimentos, Conflito de Interesses, Suporte Financeiro devem ser incluídos.

Relatórios Técnicos: devem ser precisos e relatar os resultados e recomendações de uma reunião de *experts*. Será considerado, se formatado como um editorial.

Imagens em Doenças Infecciosas: até três figuras com a melhor qualidade possível. Até três autores e até três referências são permitidos. O tamanho máximo é de 250 palavras (excluindo título e referências) com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras.

Cartas: leitores são encorajados a escrever sobre qualquer tópico relacionado a doenças infecciosas e medicina tropical de acordo com o escopo da Revista. Não devem exceder 1.200 palavras, sem resumo e palavras-chaves, com apenas uma inserção (figura ou tabela) e pode tratar de material anteriormente publicado na revista, com até 12 referências.

Números Especiais: Propostas de números especiais devem ser feitas ao o Editor e/ou Editor Convidado. A proposta será analisada levando em consideração o tema, organização do programa ou produção de acordo com escopo da revista.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

Autores são aconselhados a ler atentamente estas instruções e segui-las para garantir que o processo de revisão e publicação de seu manuscrito seja tão eficiente e rápido quanto possível. Os editores reservam-se o direito de devolver manuscritos que não estejam em conformidade com estas instruções.

Sistema de Submissão *on-line*: Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *on-line* no endereço: <http://mc04.manucentral.com/rsbmt-scielo>. O autor deve escolher dentro do item “Tipos de Manuscrito” uma categoria para o manuscrito: Artigos Originais, Editoriais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Relatórios Técnicos, Imagens em Doenças Infecciosas, Cartas, Réplica à Carta ou Outros (quando não se encaixar em nenhuma das categorias listadas). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Carta de Apresentação: a) deve conter uma declaração, assegurando de que se trata de pesquisa original e que, ainda, não foi publicada, nem está sendo considerada por outro periódico científico. Devem constar, também, que os dados/resultados do manuscrito não são plágio. b) deve ser assinada por todos os autores e, na impossibilidade restrita, o autor principal e o último autor podem assinar pelos outros co-autores, mediante procuração. c) Os autores devem incluir na *Cover Letter* uma declaração de ciência de que o manuscrito, após submetido, não poderá ter a ordem, nem o número de autores alterados, sem justificativa e/ou informação à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. d) Devem declarar que concordam, caso o manuscrito seja aceito para publicação, transferir todos os direitos autorais para a Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Contribuição dos autores: Os autores devem incluir, em documento separado, uma declaração de responsabilidade especificando a contribuição, de cada um, no estudo.

Edição da Pré-Submissão: todos os manuscritos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser em inglês. É altamente recomendável que os autores utilizem os serviços de uma empresa profissional de edição e/ou tradução. A revisão/edição da língua inglesa não garante que o manuscrito será aceito para publicação.

FORMATAÇÃO DO MANUSCRITO

O manuscrito deve ser preparado usando *software* padrão de processamento de textos e deve ser impresso (fonte *Times New Roman* tamanho 12) com espaço duplo em todo o texto, título/legendas para as figuras, e referências, margens com pelos menos 3cm. O manuscrito deve ser dividido nas seguintes seções: Cartão de Apresentação (endereçada ao Editor-Chefe), Página de Título, Título, Resumo, palavras-chaves, Texto do Manuscrito, Agradecimentos, Declaração de Conflito de Interesses, Suporte Financeiro, Lista de Referências, Título das Figuras/Legendas. A Carta de Apresentação, Página de Título, Agradecimentos e Suporte Financeiro devem ser incluídos em documentos separados (estes dois últimos podem ser incluídos junto com a Página de Título). Abreviações devem ser usadas com moderação.

Página de Título: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, afiliações institucionais (Departamento, Instituição, Cidade, Estado e País de cada autor). O endereço completo do autor para correspondência deve ser especificado, incluindo telefone, fax e e-mail. Na página de título também podem ser incluídos agradecimentos e suporte financeiro. A quantidade de autores por manuscrito deve ser limitada ao número real de autores que realmente contribuíram com o manuscrito, exceto para estudos multicêntricos nacionais e internacionais, que devem limitar-se a vinte autores. Quando exceder a vinte autores, o restante será publicado em notas de rodapé.

Indicação de potenciais revisores: Os autores são convidados a fornecer os nomes e informações de contato (e-mail e telefone) por três potenciais revisores imparciais. Favor informar revisores de instituições diferentes dos autores.

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível, não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços.

Título Corrente: com no máximo 40 caracteres.

Resumo Estruturado: deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões.

Palavras-chaves: 3 a 6 palavras devem ser listados em Inglês, imediatamente abaixo do resumo estruturado.

Introdução: deve ser curta e destacar os propósitos para o qual o estudo foi realizado. Apenas quando necessário citar estudos anteriores de relevância.

Métodos: devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Ética: em caso de experimentos em seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em

1975, 1983, 1989, 1996 e 2000. Quando do relato de experimentos, em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas e o número de aprovação deve ser enviado à Revista. No caso de pesquisa em seres humanos, os autores devem incluir na seção métodos no subtítulo Considerações Éticas uma declaração de que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional.

Ensaio Clínico: No caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico (Plataforma REBEC). Estes requisitos estão de acordo com a BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>) e do Workshop ICTPR.

Resultados: devem ser um relato conciso e impessoal da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas.

Conflito de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Suporte Financeiro: informar todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa.

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na medida em que aparecem no texto. Listar todos os autores quando houver até seis. Para sete ou mais, listar os seis primeiros, seguido por “et al”. Digitar a lista de referências com espaçamento duplo em folha separada e no final do manuscrito. Referências de comunicações pessoais, dados não publicados ou manuscritos “em preparação” ou “submetidos para publicação” não devem constar da lista de referência. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (AB Figueiredo: Comunicação Pessoal, 1980); (CD Dias, EF Oliveira: dados não publicados). Citações no texto devem ser feitas pelo respectivo número das referências, acima da palavra correspondente, em ordem numérica crescente, separados por vírgula ou por hífen quando houver uma sequência sem intervalo. Ex.: Mundo^{1,2}; Vida^{30,42,44-50}. As referências no fim do manuscrito devem estar de acordo com o sistema de requisitos uniformes utilizado para manuscritos enviados para periódicos biomédicos (Consulte: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no *Index Medicus* (Consulte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

A responsabilidade pelas citações bibliográficas contidas no texto e na lista de referências recai exclusivamente sobre os autores.

Alguns exemplos de referências:

1. **Citação de Artigos em Geral:** Sobrenome seguido das iniciais dos seis primeiros autores. Para sete ou mais autores, liste os seis primeiros, seguidos de “et al.”, título completo do artigo (no idioma original), título abreviado do periódico (pode ser encontrado Em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>), ano de publicação, volume (número), páginas inicial e final abreviada.

Exemplo 1: Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005;62(1):112-6.

Exemplo 2: Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos ASOB, Filho JDS, Viana CEM, Gomes KCMS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in northeastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2016;50(1):115-21.

2. **Capítulo de livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do capítulo, título completo do capítulo, editores, título do livro, Edição, local de publicação: editor, ano de publicação, páginas inicial e final do capítulo abreviada.

Exemplo: Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.

1. **Livro:** Sobrenome seguido das iniciais dos autores do livro, título do livro, edição, local de publicação: editor, ano de publicação e número de páginas do livro.

Exemplo: Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009. 541 p.

4. **Sites:** Nome do autor/organização. Título da página [Internet]. Local de publicação: Nome do editor; Data ou ano de publicação [atualizado ano mês dia; Citado ano mês dia]. Disponível em: endereço.

Exemplo: Diabetes Australia. Diabetes globally [Internet]. Canberra ACT: Diabetes Australia; 2012 [updated 2012 June 15; cited 2012 Nov 5]. Available from: <http://www.diabetesaustralia.com.au/en/Understanding-Diabetes/DiabetesGlobally/>

5. **5. Dissertação/Tese:** A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não aceitará a citação de dissertação/mestrado, teses de doutorado ou similar.

Ilustrações: devem ser submetidas, em arquivos separados, nomeados apenas com o número das figuras (exemplo: Figura 1; Figura 2). Todas as figuras devem ter numeração arábica, citadas no texto, pela primeira vez, em ordem numérica crescente.

Título e Legendas: devem ser digitados com espaçamento duplo no final do manuscrito.

Dimensões: As dimensões das figuras não devem ultrapassar o limite de 18cm de largura por 23cm de altura. Veja abaixo a correta configuração para cada formato de figura:

- **Imagens/Fotografias:** devem ser obrigatoriamente submetidas em alta resolução no formato *TIFF*. Certifique-se que a mesma foi capturada na resolução mínima de 600 DPI, preferencialmente entre 900-1200dpi, preparadas utilizando programa de Editoração de Imagens (*Adobe Photoshop, Corel Photo Paint, etc*).
- **Gráficos:** Devem ser criados usando software estatístico e devem ser salvos/exportados com a extensão original (*.xls, .xlsx, .wmf, .eps ou .pdf*).
- **Mapas:** devem ser vetorizadas (desenhados) profissionalmente utilizando os *softwares Corel Draw ou Illustrator* em alta resolução.

Tabelas: devem ser digitadas com espaçamento simples, com título curto e descritivo (acima da tabela) e submetidas em arquivos separados. Legendas para cada tabela devem aparecer abaixo da mesma. O significado de todas as siglas e símbolos utilizados na tabela devem constar no rodapé da tabela. Todas as tabelas devem ter numeração arábica, citadas no texto, em ordem numérica crescente. Tabelas não devem ter linhas verticais, e linhas horizontais devem ser limitadas ao mínimo. Tabelas devem ter no máximo 18cm de largura por 23cm de altura, fonte *Times New Roman*, tamanho 9.

Processo de Envio: os artigos submetidos à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical deverão utilizar apenas a via eletrônica. Todos os manuscritos deverão ser enviados via internet para <http://mc04.manu.central.com/rsbmt-scielo>, seguindo as instruções no topo de cada tela. O processo de revisão pelos pares também será totalmente pela via eletrônica.

Sobre Reenvio e Revisões: a revista diferencia entre: a) manuscritos que foram rejeitados e b) manuscritos que serão re-avaliados após a realização das correções que foram solicitadas aos autores.

Reenvio: caso o autor receba uma carta informando que seu trabalho foi rejeitado e queira que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá re-enviá-lo. Neste caso será gerado um novo número para o manuscrito.

Revisão: caso seja necessário refazer seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores, ao devolvê-lo, para uma segunda análise, por favor, encaminhe o manuscrito revisado e informe o mesmo número do manuscrito.

Após a Aceitação: Uma vez aceito para publicação, o processo de publicação inclui os passos abaixo:

1. Formulário de concessão de direitos autorais, fornecido pela secretaria da revista, deve retornar para a revista assinado pelos autores.
2. Provas: serão enviadas ao autor responsável, mencionado no endereço para correspondência, no formato PDF, para que o texto seja cuidadosamente conferido. Nesta etapa do processo de edição, não serão permitidas mudanças na estrutura do manuscrito. Após os autores receberem as provas, deverão devolvê-las assim que possível.
3. Os artigos aceitos comporão os números impressos obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos.
4. Todos os artigos aceitos que ainda não tenham sido impressos estarão disponíveis online enquanto aguardam publicação na versão impressa (*ahead of print*).

Custos de Publicação: Não haverá custos de publicação.

A Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical não indica qualquer tipo de serviços de tradução.

A tradução de todo manuscrito deve ser realizada antes da submissão do mesmo. A contratação e o pagamento dos serviços de tradução são de responsabilidade dos autores. Custos de publicação de imagens coloridas são de responsabilidade dos autores.

Workflow

Workflow do processo de submissão da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

Todos os manuscritos a serem considerados para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical devem ser submetidos por via eletrônica através do sistema de submissão *online* no endereço [http://mc04.manu central.com/rsbmt-scielo](http://mc04.manucentral.com/rsbmt-scielo).

Política de Revisão do Periódico (*workflow*):

1. Todos os manuscritos submetidos para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical são inicialmente avaliados pela Secretaria quanto à adequação do texto às normas do periódico.
2. Após esta etapa, os manuscritos adequados às Normas Para Publicação da Revista serão avaliados pelo Editor ou Editores Associados quanto ao escopo e a política editorial do periódico. A Secretaria envia o manuscrito para o Editor-Chefe.
3. O Editor-Chefe designa um Editor Associado ou designa revisores.
4. O manuscrito será enviado a pelo menos dois revisores num sistema duplo-cego para avaliação e emissão de um relatório fundamentado (*peer review*), que será usado pelos Editores para decidir se o manuscrito será aceito ou não. O manuscrito também é enviado para Revisores de Métodos Quantitativos para análise. No caso de conflito de pareceres dos revisores, o manuscrito será enviado a um terceiro parecerista para validar uma decisão final.
5. Comentários dos Revisores (*Free Form Review*) serão encaminhados ao autor correspondente (autor principal para correspondência editorial) para responder aos questionamentos feitos.
6. Os autores enviam suas respostas aos questionamentos e reenviam a versão revisada do manuscrito. A versão revisada será enviada aos revisores que emitirão um relatório final fundamentado.
7. Os apontamentos dos Revisores e as respostas dos autores serão analisados pelo Editor-Chefe, Editores Associados ou Editores de Seção.
8. O Editor-Chefe emite uma decisão final.
9. A decisão editorial final (aceitação ou rejeição) é enviada aos autores.
10. Após esta etapa, inicia-se o processo de edição. O manuscrito aceito é enviado à edição quanto à qualidade linguística do inglês.
11. A revisão de inglês é enviada aos autores para análise e declaração de aceitação da revisão.
12. Após esta etapa, inicia-se o processo de diagramação, com contato com o autor correspondente no que diz respeito às figuras, tabelas, fotografias, mapas, ilustrações e formatação em geral.

13. Após esta etapa, é requerido aos autores declarar formalmente qualquer conflito de interesse, suporte financeiro e cessão de direitos autorais.
14. Provas são enviadas ao autor correspondente para cuidadosa correção e acuidade tipográfica.
15. A versão final de cada manuscrito é selecionada para compor o próximo número e será enviada ao *Ahead of Print* na plataforma SciELO.
16. A versão impressa é publicada a cada dois meses e será disponibilizada em acesso aberto em <http://www.scielo.br/rsbmt>.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MONTES CLAROS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



MESTRANDO(A): FERNANDA SANTANA DA SILVA

TÍTULO DO TRABALHO: "Avaliação clínico-laboratorial de pacientes com leishmaniose visceral submetidos a diferentes esquemas terapêuticos de anfotericina B lipossomal."

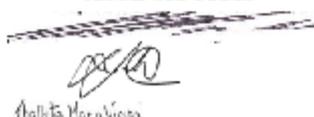
BANCA (TITULARES)

PROF. DR Silvio Fernando Guimarães de Carvalho - ORIENTADOR -

PROF. DR Leandro de Freitas Teles

PROFª. DRª Thallyta Maria Vieira

ASSINATURAS



Thallyta Maria Vieira

BANCA (SUPLENTE)

PROFª. DRª Ana Paula Venuto Moura

PROFª. DRª Jamille Fernandes Lula

ASSINATURAS

APROVADO

REPROVADO

Hospital Universitário Clemente Farias – HUCF

<http://www.unimontes.br> / ppgcs@unimontes.br

Telefone: (0xx38) 3224-8372 / Fax: (0xx38) 3224-8372

Av. Cula Mangabeira, 562, Santo Expedito, Montes Claros – MG, Brasil – Cep: 39401-001