

Paula Frassinetti Bessa Rebello: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; análise dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Silmara Navarro-Pennini: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; análise dos dados.

Conflito de interesses

Nenhum.





Agradecimentos

Agradecimento a todos os profissionais que atuam no setor de prevenção de incapacidades físicas da Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta, em nome da chefe do serviço, fisioterapeuta Isabelle Nóbrega Oliveira.

Referências

1. World Health Organization – WHO [Internet]. Weekly Epidemiological Record (WER) [Acesso em 20 jan. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/wer/2019/wer9435_36/en/>.
2. Saunderson P, Gebre S, Desta K, Byass P, Lockwood DN. The pattern of leprosy-related neuropathy in the AMFES patients in Ethiopia: definitions, incidence, risk factors and outcome. *Lepr Rev.* 2000;71:285–308.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública:

- Manual técnico-operacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
4. Van Brakel WH, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha SK, Jadhav RS, et al. The INFIR Cohort Study: investigating prediction, detection and pathogenesis of neuropathy and reactions in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North India. *Lepr Rev.* 2005;76:14–34.
5. Van Veen NHJ, Schreuders TAR, Theuvenet WJ, Agrawal A, Richards JH. Decompressive surgery for treating nerve damage in leprosy. A Cochrane review. 2012;12:CD006983.

Juliana Barroso-Freitas  ^{a,*},
Pedro Arthur da Rocha Ribas  ^b,
Paula Frassinetti Bessa Rebello  ^c e Silmara
Navarro-Pennini  ^c

^a Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus, AM, Brasil

^b Universidade Nilton Lins, Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

^c Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta, Manaus, AM, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: freitassjuliana@hotmail.com (J. Barroso-Freitas).

Recebido em 30 de maio de 2020;
aceito em 17 de julho de 2020

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.07.023>
2666-2752/ © 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Comparação da cardiotoxicidade entre N-metil-glucamina e miltefosina no tratamento da leishmaniose tegumentar americana^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A N-metil-glucamina (NMG) constitui a primeira opção terapêutica para a leishmaniose tegumentar americana (LTA), mas causa muitos efeitos adversos. Uma das complicações mais graves e temidas é a morte súbita, causada por alterações eletrofisiológicas cardíacas associadas no eletrocardiograma (ECG) ao prolongamento do QT corrigido pela fórmula de Bazett (QTc).¹⁻³ A toxicidade dos antimoniais, a ocorrência de recidivas da doença e a resistência a essas substâncias estimularam a busca por outros fármacos ou esquemas terapêuticos mais eficazes para o tratamento da

LTA.⁴ Dessa situação surgiu a miltefosina (hexadecilfosfolina), que se mostrou efetiva contra várias espécies de *Leishmania* e outros protozoários.^{5,6} O medicamento atua no mecanismo de morte celular programada, inibindo a síntese de fosfatidilcolina, importante para a síntese e integridade da membrana celular.⁵

Esse medicamento tem potencial teratogênico, o que requer controle da natalidade durante a gestação e até dois meses após o tratamento.⁴

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo em dados dos registros de ECG de pacientes tratados para LTA (20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias para leishmaniose cutânea e 30 dias para a leishmaniose mucosa) ou miltefosina (1,3 a 2 mg/kg/dia – duas cápsulas por dia por 28 dias), acompanhados com ECG semanal em Serviço de Dermatologia entre 2008 e 2013.

Os critérios de inclusão foram pacientes tratados para LTA com idade entre 18 e 85 anos, sem uso de quaisquer outras medicações no momento e que não tivessem sido tratados para LTA nos últimos seis meses. Os critérios de exclusão foram gestantes, portadores de doença renal ou hepática crônicas, cardiopatias graves ou outras doenças ou uso de substâncias que pudessem interferir no ECG.

Os pacientes incluídos foram divididos em dois grupos: 1 – tratados com NMG; 2 – tratados com miltefosina (M). Foram comparados nos grupos o risco relativo e o percentual de alterações no ECG durante o tratamento (ritmo e frequência cardíaca, onda P, complexo QRS, intervalo de

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.02.002>

[☆] Como citar este artigo: Barroso DH, Gomes CM, Silva AM, Sampaio RNR. Comparison of cardiotoxicity between N-methyl-glucamine and miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol.* 2021;96:502–4.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília e no Laboratório de Dermatocologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Tabela 1 Riscos relativos comparando pacientes tratados com NMG e M

	Bradicardia		QTC > 440 ms		Arritmias ^a	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
<i>Dia 7</i>						
NMG	1,14 (0,31-4,23)	0,87	0,25 (0,07-0,94)	0,04	0,85 (0,08-8,74)	0,87
M	1		1		1	
<i>Dia 14</i>						
NMG	0,53 (0,07-3,66)	0,58	6,58 (0,41-105,36)	0,18	1,93 (0,10-37,44)	0,66
M	1		1		1	
<i>Dia 21</i>						
NMG	1,94 (0,12-31,74)	0,64	7,22 (0,45-115,33)	0,16	2,94 (0,16-55,31)	0,47
M	1		1		1	
<i>Dia 28</i>						
NMG	0,36 (0,03-4,54)	0,53	0,54 (0,04-7,25)	0,70	0,13 (0,006-2,86)	0,20
M	1		1		1	

IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo.

^a Arritmias encontradas: extrassístoles ventriculares isoladas.

risco relativo ^{RR}, presença ou ausência de arritmias e intervalo QTc). Foi adotada para a frequência cardíaca a faixa de normalidade entre 60 bpm e 100 bpm, e o limite para o QTc de 440 ms para ambos os sexos (tabela 1).⁷

As variáveis foram expressas em frequência, e a comparação entre os grupos foi feita pelo uso do teste de Qui-Quadrado ou pelo teste exato de Fisher quando mais de 20% das caselas apresentaram frequência esperada inferior a 5. Considerou-se significativo $p < 0,05$. Empregou-se um modelo multivariado e RR com intervalo de confiança (IC) de 95%, calculados para analisar a intensidade da associação entre cada variável independente e a proporção de efeitos adversos.

Foram analisados os prontuários de 111 pacientes com recuperação dos dados epidemiológicos e eletrocardiográficos de 53 indivíduos, dos quais 38 foram tratados com NMG e 15 com M.

A média de idade no grupo NMG foi de $48,4 \pm 16,29$ anos, enquanto no grupo M foi de $58,4 \pm 9,16$ anos, e mostrou-se diferente entre os grupos ($p = 0,033$). No grupo NMG, 23 (60,5%) pacientes eram do sexo masculino, e no grupo M foram sete (46,7%) ($p = 0,37$).

No sétimo dia de tratamento (D7), 11,4% dos integrantes do grupo NMG e 33,3% do grupo M apresentaram QTc alargado. No décimo quarto dia (D14), 26,6% do grupo NMG apresentavam QTc alargado, mas nenhum do grupo M. A tendência se manteve no vigésimo primeiro dia (D21), já que 35,3% do grupo NMG apresentaram QTc alterado enquanto não houve alterações no grupo M. Quanto à frequência cardíaca, 28,9% dos pacientes do grupo NMG e 26,6% do grupo MTF apresentaram bradicardia durante o tratamento.

Antes do tratamento, 16 (21%) pacientes do grupo NMG e 37,5% do grupo da M apresentavam bradicardia (RR = 0,59; IC 95%: 0,17 a 1,99; $p = 0,44$). O QTc encontrava-se alargado em 13,51% do grupo NMG e em 6,66% do grupo M (RR = 2,02; IC 95%: 0,26 a 15,93; $p = 0,5495$).

A única diferença significativa entre os grupos foi evidenciada no D7 de tratamento, quando os pacientes tratados com miltefosina apresentaram mais frequentemente QTc > 440 (RR = 0,25; IC 95%: 0,07 a 0,94); $p = 0,04$ (tabela 1).

Estudos anteriores já haviam mostrado que a miltefosina pode aumentar o intervalo QT durante o tratamento, quando

comparado como os valores basais.⁸ O prolongamento QT ≥ 440 ms traduz um aumento exagerado do potencial de ação, levando a não homogeneidade da matriz elétrica ventricular, favorecendo o aparecimento de fenômenos de reentrada, além de favorecer despolarizações diastólicas precoces e atividade "trigada". Esse prolongamento do QT se associa ao *Torsades de pointes*, uma taquicardia ventricular polimórfica que pode exibir degeneração em fibrilação ventricular, configurando o mecanismo arritmico de morte súbita.^{3,9}

Ao contrário do esperado, uma proporção maior de pacientes que fez uso de miltefosina apresentou QTc > 440 ms no D7, mas essa diferença não se manteve nas segunda e terceira semanas.

O envelhecimento é fator de alterações eletrocardiográficas, e os pacientes do grupo M tinham maior média de idade.¹⁰ Mas, por outro lado, essas alterações já estavam presentes no pré-tratamento, o que nos leva a crer que a idade não tenha tido papel determinante nas alterações. Outra limitação é a realização de múltiplos testes, que pode aumentar a taxa de erros do tipo 1.¹¹

Diante do resultado que sugere cardiotoxicidade da M no contexto da atual tendência do tratamento da LTA com a associação de substâncias potencialmente cardiotoxícas (antimoniais, anfotericina), esse achado deve ser mais bem estudado em esquemas com combinações de fármacos. Este parece ser o primeiro estudo a evidenciar alterações de ECG da M ao longo do tratamento.⁴ Esses achados, entretanto, têm caráter exploratório e merecem ser confirmados por estudos com maior número de pacientes.

Suporte financeiro

A Sociedade Brasileira de Dermatologia, por meio da Funderme e da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), número 0193.001447/2016, agradece pelo apoio financeiro.

Contribuição dos autores

Daniel Holanda Barroso: Escreveu o manuscrito análise dos dados.

Ciro Martins Gomes: Revisou o manuscrito; realizou exames de biologia molecular e analisou os dados.

Antônia Marilene da Silva: Escreveu o manuscrito e analisou os dados cardiológicos.

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio: Analisou os dados; escreveu e revisou o manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.





Agradecimentos

A Sofia Salles Martins e Camille Bresolin Pompeu, pelo apoio operacional.

Referências

1. Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância, Epidemiológica., Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana, atualizada., Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
2. Antezana G, Zeballos R, Mendoza C, Lyeve P, Valda L, Cardenas F, et al. Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1992;86:31–3.
3. Sampaio RNR, Martins Netto E, Faria EA, Sampaio JHD, Freitas LCF, Marsden PD. Sudden death caused by glucantime. *An Bras Dermatol.* 1988;63:35–7.
4. Soto J, Soto P. Miltefosine: oral treatment of leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006;4:177–85.
5. Sundar S, Olliaro PL. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: clinical evidence for informed clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:733–40.

6. Chrusciak Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, Silva RM, Yamashita EPG, Penna GO, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:255–60.
7. Levine E, Rosero SZ, Budzikowski AS, Moss AJ, Zareba W, Daubert JP. Congenital long QT syndrome: considerations for primary care physicians. *Clevel Clin J Med.* 2008;75:591–600.
8. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347:1739–46.
9. Oliveira NA Jr, Andréa EM, Maciel WA, Siqueira LR, Atié J, Cosenza R. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. *Rev SOCERJ.* 2004;3:177–82.
10. Khane RS, Surdi AD, Bhatkar RS. Changes in ECG pattern with advancing age. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2011;22:97–101.
11. Motulsky H. *Intuitive biostatistics: a nonmathematical guide to statistical thinking.* 4th ed. USA: Oxford University Press; 2018.

Daniel Holanda Barroso ^{a,*}, **Ciro Martins Gomes** ^a, **Antônia Marilene da Silva** ^{a,e} **Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio** ^{a,b}

^a *Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil*
^b *Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brazil*

* Autor para correspondência.

E-mail: Danielhbarroso@unb.br (D.H. Barroso).

Recebido em 29 de novembro de 2020;

aceito em 26 de fevereiro de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2021.02.003>

2666-2752/ © 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Elaboração e validação de material educativo impresso para utilização dos usuários de isotretinoína^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

A acne é uma dermatose que afeta cerca de 80% dos adolescentes.¹ O tratamento das formas mais graves envolve o uso de isotretinoína, medicamento cuja prescrição requer controle rigoroso por seu alto número de efeitos adversos. O uso de materiais educativos impressos durante o tratamento com isotretinoína pode aumentar a aderência e a satisfação do paciente, reduzindo efeitos colaterais e complicações.²

O presente estudo elaborou um manual de orientação aos pacientes com acne em uso de isotretinoína, e validou esse material metodologicamente. O protocolo para a elaboração do manual foi composto por duas fases: a primeira fase envolveu a construção do material educativo, com base na busca de artigos científicos em bancos de dados no período entre 1980 e 2019, por meio dos descritores “acne”, “isotretinoína”, “aderência”, “efeitos adversos”, “manuais de educação em saúde”. Na elaboração do conteúdo, procurou-se utilizar frases curtas, com linguagem simples, cotidiana e na voz ativa. O manual resultante foi denominado *Guia de Orientação ao Paciente para o uso de Isotretinoína*; tem 16 páginas, e seu conteúdo foi organizado em 11 domínios com os seguintes subtítulos:

1. O que é isotretinoína?
2. O que é acne inflamatória grave?
3. O que devo contar ao meu médico antes de usar isotretinoína?
4. Como devo tomar isotretinoína?
5. O que devo evitar enquanto estou usando isotretinoína?
6. Quais os efeitos colaterais mais comuns da isotretinoína?
7. O que devo comunicar imediatamente ao meu médico durante o uso de isotretinoína?

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2020.08.018>

[☆] Como citar este artigo: Dexheimer LS, Boff C, Cassal C, Bonamigo RR. Development and validation of printed educational material for isotretinoin users. *An Bras Dermatol.* 2021;96:504–7.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Sanitária, Rio Grande do Sul, RS, Brasil, e Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, RS, Brasil.