

Alterações eletrocardiográficas em pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana tratados com antimoniato de meglumina: revisão integrativa

Electrocardiographic changes in patients with American tegumentary leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: integrative review

Ricardo Siqueira Gonçalves^{1*}, Renata Teixeira Ladeira², Amanda Figueiredo Garcia³,
Pedro Teixeira Júnior³, Bárbara Klein Bisinella Dias⁴, Mayra Aparecida Côrtes⁵

¹Médico Residente de Cirurgia Cardiovascular da Faculdade de Medicina do ABC; ²Doutora em Cardiologia pela Universidade de São Paulo (USP), Médica do Hospital Regional de Barra do Bugres, Mato Grosso; ³Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT); ⁴Médica Especialista em Dermatologia, Docente do Curso de Medicina da UNEMAT; ⁵Fisioterapeuta. Mestre. Docente do Curso de Medicina da UNEMAT

Resumo

Introdução: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma infecção zoonótica cujo tratamento é realizado com a droga antimoniato de meglumina (AM). **Objetivo:** Relatar as alterações eletrocardiográficas decorrentes do uso de AM em pacientes com LTA. **Metodologia:** foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio das bases de dados BIREME, PUBMED, COCHRANE, SCIELO e literatura cinzenta, usando como estratégia de busca o cruzamento dos seguintes descritores, nos idiomas português e inglês: leishmaniose cutânea, eletrocardiografia, meglumina e toxicidade. Não foi estipulado um intervalo temporal para que um maior número de publicações fosse obtido. **Resultados:** foram encontrados 134 artigos, desses apenas 09 atenderam aos critérios de inclusão. As principais alterações eletrocardiográficas encontradas durante a terapêutica foram as alterações de repolarização ventricular, com destaque para o prolongamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca. Já entre as alterações mais graves em termos de morbimortalidade, destacam-se as arritmias ventriculares complexas, principalmente a Torsade de pointes. **Discussão:** em todos os artigos selecionados foram encontradas alterações ao eletrocardiograma (ECG) durante o tratamento com AM, sendo recomendado em todos os pacientes, o acompanhamento eletrocardiográfico. Apenas um estudo excluiu as alterações do ECG basal, presença de comorbidades e uso de drogas cardiotoxicas sendo esses possíveis vieses para avaliação da toxicidade cardíaca diretamente provocada pelo antimônio. **Conclusão:** considerando as alterações na repolarização ventricular e as possíveis arritmias ventriculares em pacientes em tratamento para LTA em uso de AM, o acompanhamento eletrocardiográfico é recomendado durante a terapêutica de todos esses pacientes, sendo útil para prevenção de complicações cardiovasculares importantes.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea. Antimoniato de Meglumina. Eletrocardiografia Ambulatorial. Toxicidade.

Abstract

Introduction: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is a zoonotic infection whose treatment is carried out with the meglumine antimoniate drug (AM). **Objective:** To report the electrocardiographic changes resulting from the use of AM in patients with ATL. **Methodology:** an integrative literature review was carried out using the BIREME, PUBMED, COCHRANE, SCIELO and gray literature databases, using as a search strategy the crossing of the following descriptors, in Portuguese and English: cutaneous leishmaniasis, electrocardiography, meglumine and toxicity. A time interval was not stipulated in order to obtain a greater number of publications. **Results:** we found 134 articles, of which only 9 met the inclusion criteria. The main electrocardiographic changes found during therapy were changes in ventricular repolarization, with emphasis on the prolongation of the QT interval corrected by heart rate. Already the most serious changes in terms of morbidity and mortality, complex ventricular arrhythmias, especially Torsade de pointes, stand out. **Discussion:** changes in the electrocardiogram (ECG) were found in all selected articles during treatment with AM, with electrocardiographic monitoring being recommended in all patients. Only one study excluded: changes in the baseline ECG, the presence of comorbidities and / or use of cardiotoxic drugs, these being possible biases to assess cardiac toxicity directly caused by the antimonial. **Conclusion:** considering the changes in ventricular repolarization and possible ventricular arrhythmias in patients undergoing treatment for ATL using AM, electrocardiographic monitoring is recommended during the therapy of all these patients, being useful for the prevention of important cardiovascular complications.

Keywords: Cutaneous leishmaniasis. Meglumine antimoniate. Ambulatory electrocardiography. Toxicity.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) caracteriza-se como uma doença infectoparasitária, não contagiosa, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* com transmissão vetorial. Apresenta registro

Correspondente/Corresponding: *Ricardo Siqueira Gonçalves – End: Av. dos Andradas, n. 162, apto 13 – Bloco Terra, Vila Assunção. – Santo André – SP CEP: 09030-350 – Tel: (65) 99691-7111 – E-mail: ricardo.siq07@gmail.com

anual de 0,7 a 1,3 milhão de novos casos distribuídos em 85 países, o que a caracteriza como um problema de saúde pública^{1,2}.

O Brasil é responsável por cerca de 90% dos casos que ocorrem na América Latina, com estimativas de três mil pessoas infectadas a cada ano³. Apresenta-se em fase de expansão geográfica, devido à coexistência de um duplo perfil epidemiológico, decorrente da manutenção de casos oriundos de focos antigos de pessoas em contato frequente com florestas e aos novos surtos epidêmicos decorrente de áreas de expansão de fronteiras agrícolas, extrativismo e garimpo em ambientes favoráveis à transmissão da doença^{4,5}.

A LTA possui apresentação polimórfica, comprometendo pele, mucosas ou ambos. Portanto, é uma doença dermatológica de grande magnitude uma vez que pode desencadear deformidades físicas além do comprometimento psicológico, com reflexo no campo social, laboral e econômico do indivíduo².

O tratamento preconizado para as leishmanioses é a base de antimoniais pentavalentes (AP) que representam a primeira opção de escolha terapêutica a nível mundial, exceto para pacientes coinfectados com vírus da imunodeficiência humana e gestantes. No Brasil, é comercializado como antimoniato de meglumina (AM) e a dose máxima recomendada para lesões cutâneas e mucocutâneas é de 20mg de Sb⁵⁺/kg/dia, durante 20 a 30 dias⁵⁻⁸.

Embora sejam amplamente utilizados como tratamento sistêmico da LTA, os AP podem apresentar efeitos adversos significativos, principalmente quando tratados na dose máxima, podendo exigir a suspensão da terapêutica. O principal efeito colateral é sobre o aparelho cardiovascular, apresentando relação de dependência quanto à dose e ao tempo de uso do fármaco⁵⁻⁸.

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura quanto às alterações eletrocardiográficas em pacientes com LTA tratados com AM em virtude das possíveis complicações cardiovasculares decorrentes de tal tratamento.

METODOLOGIA

O estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura sobre alterações eletrocardiográficas em pacientes com LTA tratados com AM. A estratégia de busca foi realizada em 3 etapas empregando-se o cruzamento dos descritores conforme apresentado abaixo:

- I. Etapa: “leishmaniose cutânea” OR “leishmaniasis cutaneous” AND eletrocardiografia OR electrocardiography AND meglumina OR meglumine.
- II. Etapa: “leishmaniose cutânea” OR “leishmaniasis cutaneous” AND meglumina OR meglumine AND toxicidade OR toxicity.
- III. Etapa: “leishmaniose cutânea” OR “leishmaniasis cutaneous” AND eletrocardiografia OR electrocardiography AND toxicidade OR toxicity.

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: BIREME, PUBMED, COCHRANE, SCIELO e literatura cinzenta. Não foi estipulado um intervalo temporal para que um maior número de publicações fosse obtido.

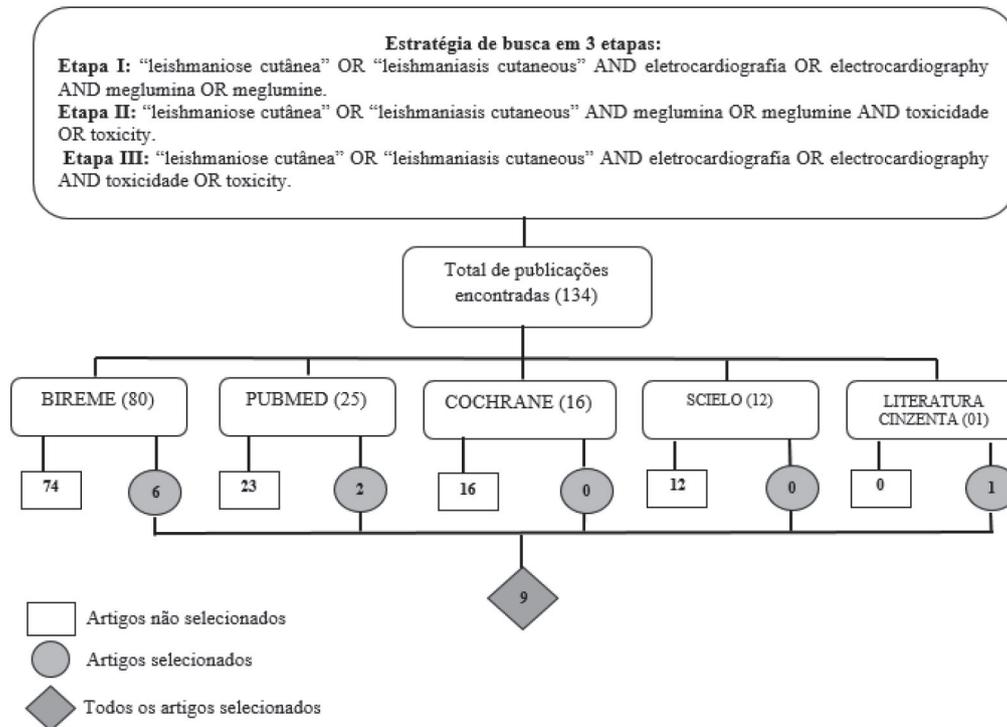
Para registro dos artigos selecionados, informações relacionadas à identificação do artigo como base de dados, ano, país da publicação, título do artigo, autores, características metodológicas e considerações finais foram extraídas a fim de que publicações duplicadas fossem removidas. Em seguida, os estudos identificados foram classificados em selecionados e não selecionados, mediante leitura do título e resumo, classificando-os de acordo com a presença ou não de relação com o tema abordado na pesquisa. Posteriormente houve a leitura na íntegra dos manuscritos selecionados.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão estudos sob a forma de ensaios clínicos, uso obrigatório do AM, realização do ECG durante o tratamento com o AM e ensaios obrigatoriamente em humanos. Como critérios de exclusão: estudos que tratassem do diagnóstico e profilaxia da leishmaniose, estudos que não abordaram a realização do ECG durante o tratamento com o AM, estudos que não utilizaram o AM, estudos em animais e testes in-vitro, estudos analisados somente a partir de uma revisão sistemática, estudos observacionais e publicações na forma de teses ou resumos de congressos. Após seleção dos artigos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão elencados, foi realizado uma síntese dos principais resultados encontrados.

RESULTADOS

Foram encontrados 134 artigos nas bases de dados pesquisadas. Com base nos critérios de inclusão, apenas 09 artigos foram selecionados para o estudo, conforme descrito na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma sobre estratégia de busca, número de publicações, artigos descartados e selecionados para a revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

No quadro 1, observa-se a relação de todos os artigos não selecionados, considerando o motivo de exclusão e base de dados.

Quadro 1 – Artigos excluídos que não preencheram os critérios de inclusão desta revisão integrativa.

	Bireme	PubMed	Scielo	Cochrane	Literatura cinzenta	Total
Estudos sobre diagnóstico e profilaxia LTA	04	–	–	04	–	08
Estudos que não utilizaram o AM como tratamento da LTA	09	01	–	03	–	13
Estudos do tipo não ensaio clínico (ex.: relatos de casos, estudos, epidemiológicos, teses)	15	–	02	–	–	17
Estudos duplicados entre as bases de dados	18	19	09	08	–	54
Estudos em animais ou in-vitro	20	03	–	–	–	23
Estudos que não realizaram o eletrocardiograma durante o tratamento	08	–	01	01	–	10
Total	74	23	12	16	0	125

LTA (Leishmaniose Tegumentar Americana); AM (Antimoniato de meglumina).

Fonte: Autoria própria

Observa-se no quadro 2 dados relacionados à identificação do estudo (autor/ano/país/fonte), tipo de estudo, número amostral, idade média ou faixa etária e o sexo dos participantes. Estas informações são relevantes para a interpretação e comparação entre as publicações durante a discussão dos estudos.

Descritos também no quadro 2 os dados clínicos relevantes que foram observados nos estudos selecionados para a revisão: dosagem medicamentosa, duração do tratamento, realização de eletrocardiogramas (quantidade e periodicidade) bem como as respectivas alterações e retorno à normalidade do ECG após o término do tratamento.

Quadro 2 – Dados clínicos descritos nos estudos selecionados para revisão integrativa

		AUTOR/ANO/PAÍS/FONTE									
		Fernandes HJ. ⁹ 2020. Brasil. Bireme	Freitas PFS. ¹⁰ 2014. Brasil. Bireme	Shanehsaz SM. ¹¹ 2013. Egito. Literatura cinzenta	Sadeghian G. ¹² 2008. Singapura. PubMed	de Paula CDR. ¹³ 2003. Brasil. Bireme	Saldanha ACR. ¹⁴ 2000. Brasil. Bireme	Deps PD. ¹⁵ 2000. Brasil. Bireme	Ribeiro ALP. ¹⁶ 1999. Brasil. Bireme	Antezana, G. ¹⁷ 1992. Bolívia. PubMed PubMed	
Tipo de estudo		Ensaio Clínico	Ensaio Clínico Prospectivo	Ensaio Clínico Prospectivo	Ensaio Clínico Prospectivo	Ensaio Clínico Prospectivo	Ensaio Clínico	Ensaio Clínico Prospectivo	Ensaio Clínico	Ensaio Clínico	
N – N*		53 – 53	15 – 15	50 – 50	131 – 131	79 – 41	111 – 47	63 – 32	62 – 62	40 – 40	
Idade média ou faixa etária (anos)		43,7 ± 17,1	46,2 ± 9,2	28,3 ± 11	33,41 ± 15	–	07 – 60	08 – 80	19 – 74	15 – 60	
Sexo N (%)											
Masculino		32 (60%)	12 (80%)	33 (66%)	85 (65%)	–	–	46 (73%)	–	37 (92,5%)	
Feminino		21 (40%)	03(20%)	17 (34%)	46 (35%)	–	–	17 (27%)	–	03 (07,5%)	
Dose diária AM (Mg Sb ³⁺ /kg/ dia)		315,9	20	20	20	20	20	15	15	20	
Tempo de tratamento (dias)		43	20	21	20	20	20	20	2 ciclos de 10 dias	30	
ECG pré-tratamento (basal)		Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	
ECG basal alterado		–	–	–	Pacientes excluídos	Pacientes excluídos	–	Pacientes excluídos	Não	Pacientes excluídos	
Comorbidade, Medicação; interferência no ECG		–	Não	Pacientes excluídos	Pacientes excluídos	Não	Não	Não	Não	Não	
Quantidade e frequência de ECG realizados		10 ECG Basal, semanal (7), 90 e 180 dias após tratamento	4ECG Basal Semanal (3)	5 ECG Basal, semanal (3) e 1 mês após tratamento	5 ECG Basal, semanal (3) e 1 mês após tratamento	4 ECG Basal Semanal (3)	4ECG Basal, 10 dias, 20 dias; 3 meses após tratamento	4 ECG Basal, 10, 20 e 90 dias após tratamento	2 ECG Basal, 10 dias	*/basal, durante e após 1 ano. Frequência exata dos ECG não especificada	
Alterações no ECG; tratamento com AM N (%)		14 (25,5%)	05 (33%)	–	–	11 (58%)	20 (43%)	(20%)	–	06 (61%)*	
Principal alteração encontrada no ECG		Aumento do intervalo QTc (associado ao tabaco)	Bradicardia sinusal nova (33%)	Aumento do intervalo QTc (12%)	Aumento do intervalo QT (19%)	Alterações de repolarização ventricular (10)	Aumento do intervalo QTc	Distúrbio de repolarização ventricular e aumento do intervalo QTc	Aumento do intervalo QTc (19%)	Alterações difusas de repolarização (8)	
Alargamento do intervalo QTc N (%)		14 (25,5%)	02 (13%)	06 (12%)	25 (19%)	–	–	–	12 (19%)	–	
Interrupções; tratamento devido ao AM		Sim/02	Sim/01	–	Sim/01	Não informado	Não	Não	–	–	
Normalidade no ECG; após tratamento		–	–	Sim / imediato	Sim / Após 01 mês	–	–	–	–	Sim / Após 02 meses	

N (número amostral de cada estudo); N* (número de participantes tratados com AM); QTc (intervalo QT corrigido); ECG (eletrocardiograma); AM (Antimoniato de meglumina); (-) informação não contida no artigo ou inconclusiva.

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

Observou-se por meio da revisão apresentada, uma diversidade importante da localidade dos estudos avaliados: quatro países diferentes⁹⁻¹⁷, com predomínio de estudos brasileiros^{9,10,13-16}, demonstrando tanto a distribuição mundial da LTA como sua elevada prevalência e importância no Brasil. Além disso, há um grande intervalo temporal desde as primeiras publicações¹³⁻¹⁷ e as atuais⁹⁻¹², confirmando que a cardiotoxicidade provocada pelo AM é algo já conhecido há bastante tempo, todavia, ainda pouco estudado, pela pequena quantidade de artigos encontrados sobre o tema.

De acordo com a literatura, há predomínio da LTA em indivíduos do sexo masculino, próximos à quinta década de vida¹⁰. Em todos os artigos selecionados, observa-se uma preponderância do sexo masculino⁹⁻¹⁷, com idade próxima a descrita^{9,10} e nos estudos que apresentaram a faixa etária, nota-se que esta compreende a faixa etária descrita na literatura¹⁴⁻¹⁷.

Dentre as informações que mais se assemelharam entre os estudos estão: dose de AM utilizada, duração do tratamento, realização de ECG basal e principal alteração eletrocardiográfica encontrada. Em 66,6% dos estudos foi utilizado a dosagem de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia enquanto que 22,2% utilizou a dose de 15 mg Sb⁵⁺/kg/dia e 11,1% usou 315,9 mg Sb⁵⁺ a cada 7 dias. De todos os trabalhos, o tempo médio de tratamento foi de 20 dias, com exceção de dois estudos^{9,17}, que tratou por 30 e 43 dias, respectivamente. Além disso, quanto à periodicidade da realização dos ECG, mesmo que não tenha sido homogênea entre as literaturas em sua maioria, o intervalo foi de aproximadamente 7 a 10 dias.

A relação de dependência dos efeitos colaterais dos antimoniais à dose empregada e ao tempo de duração já é bem descrita na literatura. Contudo, observou-se em um dos artigos¹⁶ a ocorrência de aumento do intervalo QTc em 12 pacientes (19%) tratados com 15mg Sb⁵⁺/kg/dia, ao 10º dia. Embora, não tenha excluído os pacientes com Doença de Chagas, o estudo alerta para a possibilidade de toxicidade cardíaca induzida pelo AM mesmo em baixas doses e em terapia de curto prazo.

Este fato é corroborado por outro estudo¹⁷, onde não ocorreram novas alterações eletrocardiográficas em pacientes tratados com AM que já possuíam tanto a Doença de Chagas como as alterações de base no ECG provocadas por ela. Segundo a literatura¹⁵, 20% dos pacientes que receberam a dose de 15mg Sb⁵⁺/kg/dia, apresentaram ECG normal, porém observou-se alterações no ECG durante o tratamento com AM, embora não tenha excluído os pacientes que apresentaram quaisquer comorbidades e estavam em uso de medicações cardiotoxícas.

Todos os estudos selecionados realizaram ECG basal dos pacientes⁹⁻¹⁷. Destes, quatro estudos excluíram pacientes com ECG basal alterado^{12,13,15,17} e apenas um artigo descreve a divisão da amostra em três grupos, sendo um destes representado por pacientes com ECG normal¹⁷.

A cardiotoxicidade dos AP se manifesta principalmente por alterações no ECG do paciente. Conforme os principais resultados dos estudos selecionados, percebeu-se a ocorrência de alterações eletrocardiográficas em pacientes tratados com AM em todos os trabalhos selecionados⁹⁻¹⁷. Entretanto, notou-se uma heterogeneidade significativa nos estudos quanto à utilização de critérios úteis para a suposição dos efeitos cardiotoxícos da droga, como: existência ou não de alterações eletrocardiográficas basais, presença de comorbidades (mesmo que compensadas) e o uso de alguma medicação capaz de afetar o ECG.

Apenas dois estudos excluíram participantes que apresentaram alterações cardiovasculares, tratamento medicamentoso (no mês precedente ao estudo) e doenças agudas e crônicas. Estes fatores poderiam interferir no resultado eletrocardiográfico, e, portanto, na avaliação da cardiotoxicidade do AM^{11,12}.

Ponderando os nove trabalhos selecionados, apenas o estudo de Sadeghian, G.; Ziaei, H.; Sadeghi, M¹² excluiu todos os possíveis vieses para avaliação da toxicidade cardíaca diretamente provocada pelo antimonial (alterações do ECG basal, presença de comorbidades e o uso de drogas cardiotoxícas), sendo este o estudo que mais se aproximou de confirmar o potencial cardiotoxíco direto do AM. É importante ressaltar a necessidade de mais estudos com boa qualidade metodológica para ratificar a cardiotoxicidade diretamente induzida pelo antimonial.

Embora um estudo¹⁷ tenha revelado elevada incidência de alterações eletrocardiográficas no grupo sem Doença de Chagas e com ECG normal (61%), o autor não excluiu a existência de comorbidades e o uso de medicações por esses pacientes que pudesse vir a interferir no ECG. Desta forma, não podemos afirmar se esta significativa incidência de alterações eletrocardiográficas foi causada diretamente por efeito cardiotoxíco do AM, se ela potencializou o efeito de alguma droga em uso ou ainda descompensou alguma morbidade prévia.

As principais alterações eletrocardiográficas encontradas durante a terapêutica foram as alterações de repolarização ventricular, com destaque para o prolongamento do intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc)^{9-12,14-16}. O aumento do QT pode ser devido a agentes externos ou alterações genéticas. No caso da intoxicação pelo AM observa-se a síndrome do QT longo adquirido, sendo que pode haver variabilidade genética destes canais iônicos associados¹⁸. A consequência mais grave em termos de morbimortalidade é o desenvolvimento de arritmias ventriculares complexas, principalmente a Torsade de pointes que pode ser fatal¹⁸. Esta alteração não foi mencionada explicitamente apenas em dois estudos^{13,17}.

Além disso, a via intralésional do AM pode levar a absorção sistêmica, confirmando o potencial de causar toxicidade sistêmica pelas alterações clínicas, bioquímicas, eletrocardiográficas e reações de hipersensibilidade observadas. Neste estudo o tabagismo mostrou-se significativamente associado ao aumento do intervalo QTc ao longo da terapia com AM⁹.

A interrupção do tratamento devido aos efeitos colaterais da medicação ocorreu em apenas três estudos.^{9,10,12} Das alterações eletrocardiográficas que exigiram suspensão da terapêutica, estavam associadas a sinais de isquemia miocárdica (evidenciado por inversões de onda T) e/ou ao prolongamento do intervalo QTc significativo com risco potencial de desenvolvimento de arritmias cardíacas graves, como a Torsades de Pointes, que pode levar à morte súbita. Nenhum desses pacientes foi a óbito devido a tais complicações. Logo, evidencia a cardiotoxicidade direta pelo antimonial, reforçando a necessidade de acompanhamento eletrocardiográfico durante o tratamento da LTA em todos os pacientes.

Alguns artigos relataram que as alterações eletrocardiográficas decorrentes do uso de AM desapareceram após a conclusão da terapia para LTA, variando o tempo para ocorrência desta melhora, de imediato até dois meses após o seu término^{11,12,17}. Tal fato torna essa droga relativamente segura para o tratamento de pacientes com LTA, embora seja necessário o acompanhamento eletrocardiográfico durante a terapêutica a fim de detectar e prevenir arritmias cardíacas graves⁶⁻⁸.

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos avaliados, percebe-se que, embora seja uma droga considerada segura no tratamento da LTA, o AM apresenta elevado potencial cardiotóxico, podendo desencadear complicações durante a terapêutica. Tais adversidades são passíveis de diagnóstico e intervenção quando feito o acompanhamento eletrocardiográfico desses pacientes de forma periódica.

O fato de tais efeitos colaterais ocorrerem mesmo em pacientes com ECG basal normal, ausência de comorbidades e o uso de drogas que interfiram no ECG, reforçam a necessidade e importância do monitoramento eletrocardiográfico de qualquer paciente que seja tratado com o AM. A realização de novos estudos, de melhor qualidade e com maior rigor metodológico, se faz necessário para ratificar a cardiotoxicidade diretamente induzida pelo AM.

REFERÊNCIAS

1. TEMPONI, A. O. D. *et al.* Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.34, n.2, p.1-11, 2018.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf Acesso em: 14 set. 2019.
3. ZUBEN, A. P. B. V.; DONALÍSIO, M. R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.32, n.6, p. 2-9, jun.2016.
4. PIOVESAN, A. **Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no estado do Mato Grosso do Sul no período de 2001 a 2010**. 2012. Dissertação (Mestrado em Vigilância em Saúde nas Fronteiras) – Fundação Oswaldo Cruz, Dourados, 2012. Disponível em: <file:///C:/Users/Asus/Downloads/piovesanam.pdf>. Acesso em: 14 set. 2019.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso: 14 Jan. 2019.

6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana_2edicao.pdf. Acesso em: 17 set. 2019.

7. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf. Acesso em: 14 jan. 2019.

8. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf Acesso em: 07 Jan. 2020.

9. FERNANDES, H. J. *et al.* Safety profile of meglumine antimoniate intralesional infiltration for cutaneous leishmaniasis. **Expert Rev. Anti Infect. Ther.**, London, v.18, n.4, p.381-383, 2020.

10. FREITAS, P. F. S. *et al.* Avaliação do eletrocardiograma de pacientes com leishmaniose tegumentar americana tratados com antimonial pentavalente (glucantime®). **Rev. Patol. Trop.**, Goiânia, v. 43, n.4, p. 405-411, out./dez. 2014.

11. SHANEHAZ, S. M.; ISHKHANIAN, S. Electrocardiographic and biochemical adverse effects of meglumine antimoniate during the treatment of syrian cutaneous leishmaniasis patients. **Egyptian Dermatology Online Journal**, Egypt, v.9. n.1, p. 5, jun. 2013.

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

13. DE PAULA, C. D. R. *et al.* Estudo comparativo da eficácia de isotionato de pentamidina administrada em três doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mgSbV/kg/ dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v.36, n.3, p.365-371, maio/jun. 2003.

14. SALDANHA, A. C. R. Estudo comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88® e antimoniatode meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea II. Toxicidade bioquímica e cardíaca. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v.33, n.4, p. 383-388, jul./ago. 2000.

15. DEPS, P. D. *et al.* Avaliação comparativa da eficácia e toxicidade do antimoniatode N-metil-glucamina e do Estibogluconato de Sódio BP88® no tratamento da leishmaniose cutânea localizada. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Brasília, v.33, n.6, p.535-543. nov./dez. 2000.

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

17. ANTEZANA, G. *et al.* Eletrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate and allopurinol. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, London, v.86, n.1, p.31-33, 1992.

18. EL-SHERIF, N.; TURITTO, G.; BOUTJDIR, M. Acquired long QT syndrome and electrophysiology of torsade de pointes. **Arrhythm. Electrophysiol. Rev.**, London, v.8, n.2, p.122-130, 2019.

Submetido em: 01/06/2020

Aceito em: 09/11/2020