

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

BRUNA CÔRTEZ RODRIGUES

ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO COMPARATIVO SOBRE O USO DA N-METILGLUCAMINA INTRALESIONAL E SISTÊMICA NO TRATAMENTO DA FORMA CUTÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM PREDOMINÂNCIA DE *L. (V.) BRAZILIENSIS*.

BRASÍLIA

2020

BRUNA CÔRTEZ RODRIGUES

ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO COMPARATIVO SOBRE O USO DA N-METILGLUCAMINA INTRALESIONAL E SISTÊMICA NO TRATAMENTO DA FORMA CUTÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM PREDOMINÂNCIA DE *L. (V.) BRAZILIENSIS*.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio

BRASÍLIA

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Re Rodrigues, Bruna Côrtes
ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO COMPARATIVO SOBRE O USO
DA N-METILGLUCAMINA INTRALESIONAL E SISTÊMICA NO TRATAMENTO
DA FORMA CUTÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM
PREDOMINÂNCIA DE L. (V.) BRAZILIENSIS. / Bruna Côrtes
Rodrigues; orientador Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio. --
Brasília, 2020.
81 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Leishmaniose
cutânea. 3. Antimoniato de meglumina. 4. Terapêutica. 5.
Intralesional. I. Sampaio, Raimunda Nonata Ribeiro, orient.
II. Título.

BRUNA CÔRTEZ RODRIGUES

ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO COMPARATIVO SOBRE O USO DA N-METILGLUCAMINA INTRALESIONAL E SISTÊMICA NO TRATAMENTO DA FORMA CUTÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA COM PREDOMINÂNCIA DE *L. (V.) BRAZILIENSIS*.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora:

Presidente: Prof^ª. Dr^ª. Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio

Membro Titular: Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Shu Kurizky

Membro Titular: Prof^ª. Dr^ª. Rafaella Albuquerque e Silva

Suplente: Dr. Kleyton Carvalho de Mesquita

Aos meus pais, Djanira e Silvio, pelo amor e compreensão que fundamentam minha vida.

À minha irmã, Maryanne, por ser companheira e por ter gerado minha amada sobrinha

Alice.

Ao meu amor, Leonardo, por estar ao meu lado nos momentos de alegria e tristeza.

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio, minha orientadora, que me guiou por essa trajetória com tanta generosidade e sabedoria. Obrigada pela paciência e pela persistência em acreditar que esse projeto seria possível.

Ao Prof. Dr. Ciro Martins Gomes por me incentivar a ver as adversidades por uma perspectiva positiva. Por motivar a mim e a tantos outros colegas a trilharmos um caminho científico e acadêmico. Obrigada pelos ensinamentos, conselhos e apoio.

Aos colegas de pós-graduação Daniel Holanda Barroso e Sofia Sales Martins pela participação no projeto e auxílio em momentos de anseio.

A Dr.^a Cláudia Porto, Dr.^a Carmen Déa Ribeiro de Paula e Dr.^a Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta por compartilharem de forma tão bondosa o conhecimento na dermatologia, em especial, na leishmaniose. Por sempre considerarem a complexidade do paciente e buscarem o melhor tratamento possível.

Agradeço ao entusiasmo e dedicação de toda a equipe com os pacientes e com o ambulatório de leishmaniose. Sem isso, esse e muitos outros projetos não seriam possíveis.

À equipe do laboratório de Dermatocologia da Universidade de Brasília pelo apoio para exames complementares de suma importância para o diagnóstico da doença.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília e ao Hospital Universitário de Brasília pelo incentivo à pesquisa.

RESUMO

Introdução: A terapia padronizada para a leishmaniose tegumentar americana forma cutânea (LC) são os antimonialis pentavalentes (Sb5+) sistêmicos, como a N-metil glucamina (NMG) intravenosa (IV-NMG). No entanto, as interrupções do tratamento devido a eventos adversos (EAs) são frequentes. Conseqüentemente, terapias com um perfil de segurança melhor foram propostas, entre elas a injeção intralésional de NMG (IL-NMG). **Objetivo:** Este estudo compara a eficácia e EAs associados à IV-NMG com IL-NMG. **Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de pacientes com LC atendidos no período de 1999 a 2017 em um centro de referência brasileiro. Foram excluídos pacientes com lesões mucosas, leishmaniose disseminada ou difusa, imunossupressão, tratamento específico nos 6 meses anteriores e aqueles que perderam o seguimento dentro de 3 meses após o tratamento. Foi considerado o seguinte protocolo de IL-NMG: injeções subcutâneas de NMG (volume aproximado de 1 ml/cm² de área da lesão), intervalo semanal, aproximadamente 4 sessões, podendo se estender para 8, conforme resposta clínica. Foi considerada terapia com IV-NMG o uso intravenoso de 10-20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias. O desfecho primário foi definido como cura da lesão 3 meses após o tratamento. EAs foram considerados desfechos secundários. **Resultados:** Foram 21 pacientes tratados com IL-NMG e 52 com IV-NMG. Na análise bivariada, a taxa de cura foi significativamente menor no grupo tratado com IL-NMG (66,70%), em comparação ao IV (98,10%), $p < 0,001$. A análise multivariada mostrou que sexo feminino (RR= 1,16, IC 95%: 1,02-1,33), diâmetro da lesão ≤ 1 cm (RR= 1,25, IC 95%: 1,00-1,56) e tratamento com IV-MA (RR= 1,43, IC95%: 1,06-1,93) foram associados a mais cura. A descontinuação do tratamento (RR= 1,60, IC 95%: 1,00 - 2,63) e a presença de comorbidades (RR= 1,7, IC 95%: 1,06-2,98) foram significativamente associadas a mais EAs. **Conclusão:** Neste estudo de coorte retrospectivo, a IL-NMG apresentou uma taxa de cura menor que a IV-NMG, com taxas similares de EAs. Devem ser consideradas as limitações, como o pequeno número de sujeitos e o tempo limitado de acompanhamento, e ensaios clínicos randomizados prospectivos são indicados.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar americana. Leishmaniose cutânea. Antimoniato de meglumina. Terapêutica. Intralésional.

ABSTRACT

Background: The standard therapy for American cutaneous leishmaniasis (ACL) is intravenous meglumine antimoniate (IV-MA). However, treatment interruptions due to serious adverse events (AEs) are frequent. Consequently, intralesional MA (IL-MA) has been proposed. **Objective:** This study compares the effectiveness of and AEs associated with IV-MA with IL-MA. **Methods:** We performed a retrospective cohort study of patients treated from 1999 to 2017 at a Brazilian reference centre. We excluded patients with mucous lesions, disseminated or diffuse leishmaniasis, immunosuppression, treatment in the previous 6 months and those lost to follow-up within 3 months after treatment. We considered protocol treatments: a) subcutaneous injection of MA in a volume of 1 ml/cm² in the lesion area once a week for up to 4 weeks, with possibility to extend to 8, b) IV-MA therapy with 10-20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 20 days. The primary outcome was defined as lesion cure 3 months after treatment. AEs were considered secondary outcomes. **Results:** The IL-MA group included 21 patients, and the IV-MA group included 52 patients. In the bivariate analysis, the cure rate was significantly decreased in the IL-MA group (66,70%), comparing to IV-MA group (98,10%), $p < 0,001$. The multivariate analysis showed that female sex (RR=1.16, 95% CI: 1.02-1.33), lesion diameter ≤ 1 cm (RR=1.25, 95% CI: 1.00-1.56) and treatment with IV-MA (RR=1.43, 95% CI: 1.06-1.93) were associated with cure. Discontinuation of treatment (RR=1.60, 95% CI: 1.00-2.63) and comorbidities (RR=1.7, 95% CI: 1.06-2.98) were significantly associated with AEs. **Conclusions:** In this retrospective cohort study, IL-MA had a lower cure rate than IV-MA, with similar AE rates. Limitations such as the small number of subjects and limited follow-up time must be considered, and new prospective randomized trials are indicated.

Keywords: American cutaneous leishmaniasis. Cutaneous leishmaniasis. Meglumine antimoniate. Therapy. Intralesional.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Evolução do número de casos de leishmaniose tegumentar americana por região brasileira, no período de 2010 a 2017.	15
Figura 2 - Casos de leishmaniose tegumentar americana segundo sexo e faixa etária, Brasil, 2008 a 2017.	16
Figura 3 - Óbitos relacionados a leishmaniose tegumentar americana, Brasil, 2008 a 2017.	16
Figura 4 - Forma promastigota da <i>Leishmania</i> .	17
Figura 5 - Forma amastigota da <i>Leishmania</i> .	18
Figura 6 - Fêmea do flebotomíneo ingurgitada.	18
Figura 7 - Ciclo biológico da <i>Leishmania</i> .	20
Figura 8 - Leishmaniose cutânea localizada, forma esporotricóide.	22
Figura 9 - Leishmaniose cutânea disseminada, lesões papulares e acneiformes.	23
Figura 10 - Leishmaniose recidiva cútis	23
Figura 11 - Leishmaniose difusa.	24
Figura 12 - Leishmaniose mucosa.	25
Figura 13 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar cutânea.	28
Figura 14 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar mucosa.	29
Figura 15 - Fluxograma elucidando o processo de amostragem. Erro!	Indicador não definido.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre os 2 grupos do estudo considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.	50
Tabela 2 - Comparação entre os 2 grupos do estudo considerando os dados dos tratamentos.	51
Tabela 3 - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos IL curado e IL não curado.	52
Tabela 4 - Taxa de cura conforme as variáveis estudadas.	54
Tabela 5 – Análise multivariada referente ao desfecho cura: distribuição das variáveis de estudo de acordo com o risco relativo bruto e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.	55
Tabela 6 - Taxa de eventos adversos conforme variáveis estudadas.	57
Tabela 7 - Análise multivariada referente aos eventos adversos: distribuição das variáveis de estudo de acordo com o risco relativo bruto e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.	58

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comitê de ética em pesquisa
CDC	Centros de controle e prevenção de doenças / <i>Centers for disease control and prevention</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico / <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática / <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humana / <i>Human immunodeficiency virus</i>
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	Intervalo de confiança
IDRM	Intradermoreação de Montenegro
IFI	Imunofluorescência indireta
IL	Pacientes tratados com injeção intralesional de N-metil glucamina
IL-NMG	Injeção intralesional de N-metil glucamina
IV	Pacientes tratados com injeção intravenosa de N-metil glucamina
IV-NMG	Injeção intravenosa de N-metil glucamina
LC	Leishmaniose cutânea
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
LCL	Leishmaniose cutânea localizada
LCM	Leishmaniose cutânea mucosa
LD	Leishmaniose cutânea disseminada
LIT	<i>Liver Infusion Triptose</i>
LM	Leishmaniose mucosa
LRC	Leishmaniose recidiva cútis
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MS	Ministério da Saúde

n	Número de pacientes
NMG	N-metil glucamina
NNN	Neal, Novy e Nicolle
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase / <i>Polymerase chain reaction</i>
QTc	Intervalo QT corrigido
RR	Risco relativo
Sb3+	Antimonial trivalente
Sb5+	Antimonial pentavalente
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Th	Linfócitos T auxiliares / <i>T helper</i>
TNF	Fator de necrose tumoral / <i>Tumor necrosis fator</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	Epidemiologia	14
1.2	Agente etiológico, vetor e reservatório	17
1.3	Ciclo biológico	19
1.4	Imunopatogênese	20
1.5	Quadro clínico	21
1.6	Diagnóstico laboratorial	25
1.7	Tratamento	29
1.7.1	<i>Antimoniais pentavalentes sistêmicos</i>	30
1.7.2	<i>Anfotericina B</i>	31
1.7.3	<i>Pentamidina</i>	32
1.7.4	<i>Miltefosina</i>	32
1.7.5	<i>Pentoxifilina</i>	33
1.7.6	<i>Imidazólicos</i>	33
1.7.7	<i>Alopurinol</i>	34
1.7.8	<i>Tratamentos locais</i>	34
1.7.8.1	<i>Crioterapia</i>	34
1.7.8.2	<i>Termoterapia</i>	34
1.7.8.3	<i>Paromomicina tópica</i>	35
1.7.8.4	<i>Imiquimode</i>	35
1.7.8.5	<i>Antimoniais pentavalentes intralesionais</i>	35
2	JUSTIFICATIVA	41
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo primário	43
3.2	Objetivos secundários	43
4	MÉTODOS	44
5	RESULTADOS	49
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO	63
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64

ANEXO A	76
APÊNDICE A	80

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um problema mundial de saúde pública.¹ Tratam-se de doenças vetoriais causadas por uma variedade de protozoários do gênero *Leishmania*, tendo como principais reservatórios os mamíferos e sendo transmitidas pela picada de flebotomíneos.² Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que 350 milhões de pessoas estão expostas ao risco de adquirirem a doença e ocorrem cerca de 1,3 milhões de casos novos por ano.^{1,3}

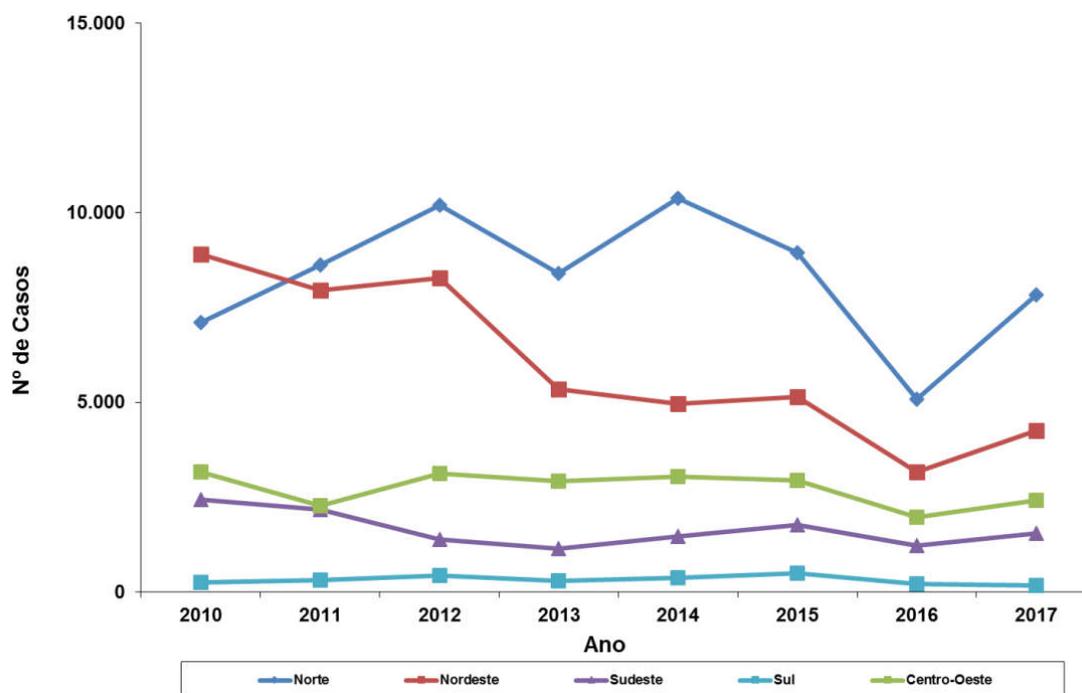
A leishmaniose tegumentar possui ciclo biológico complexo e, quando acomete humanos, pode desencadear manifestações cutâneas e mucosas, a depender de fatores como a espécie do parasito, imunossupressão, interação imunológica com o hospedeiro e outros ainda não conhecidos.⁴ Alguns quadros clínicos podem representar risco de óbito,⁵ deformidades e mutilações; gerando elevada morbidade, distúrbios psicológicos, sociais e econômicos.^{1,6,7}

1.1 Epidemiologia

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é a forma mais comum de leishmaniose nas Américas e é considerada endêmica em 18 países do continente.⁸ Foram reportados à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) 940.396 novos casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) nas Américas entre 2001 e 2017, com uma média de 55.317 casos por ano.⁸ Dos 49.959 novos casos de 2017, 72,6% se concentraram no Brasil, Colômbia, Peru e Nicarágua.⁸

No Brasil, há relato de casos autóctones em todos os estados. Em 2017, foram notificados 17.528 casos novos, sendo a região Norte com mais casos (44,7%), seguida pelas regiões Nordeste e Centro-Oeste (Figura 1).^{7,9}

Figura 1 - Evolução do número de casos de leishmaniose tegumentar americana por região brasileira, no período de 2010 a 2017.



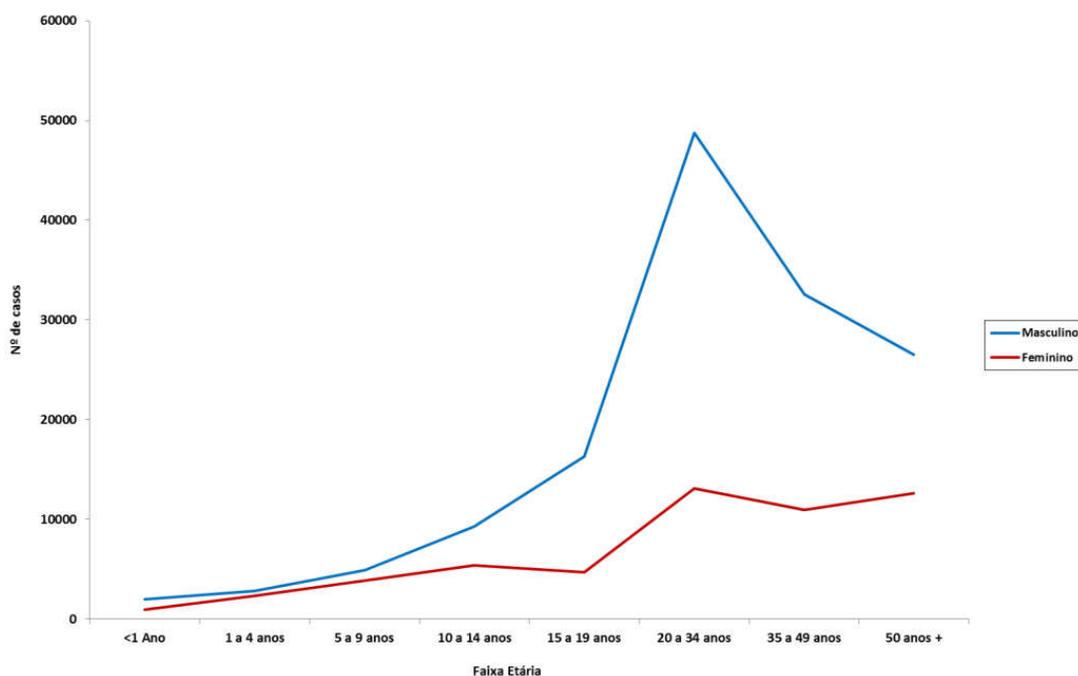
Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Observa-se mudança no padrão epidemiológico da doença nas últimas décadas. Inicialmente era considerada zoonose com acometimento eventual de humanos. Contudo, tornou-se comum ocorrência de casos em zonas rurais desmatadas e em regiões periurbanas, fotalecendo o padrão epidemiológico relacionado à colonização/moradia. Além disso, a doença é considerada ocupacional e relacionada a atividades de lazer.⁷ Isso é refletido na maior incidência em homens com a faixa etária de 20 a 34 anos (Figura 2).⁷ Em 2017, 72,7% dos casos ocorreram em pacientes do sexo masculino, 67,1% em pardos e 0,7% em coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁹

Neste mesmo ano, 7,9% dos casos ocorreram em crianças menores de 10 anos⁹. O padrão epidemiológico rural e periurbano é mais comum nesses casos, pois o vetor se aloja no peridomicílio, entra na moradia e transmite a infecção para o núcleo familiar, com maior incidência em crianças.¹

No Brasil, em 2017 houve 15 notificações de óbito relacionados à LTA, provavelmente decorrentes da toxicidade do tratamento instituído (Figura 3).⁷

Figura 2 - Casos de leishmaniose tegumentar americana segundo sexo e faixa etária, Brasil, 2008 a 2017.



Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

Figura 3 - Óbitos relacionados a leishmaniose tegumentar americana, Brasil, 2008 a 2017.



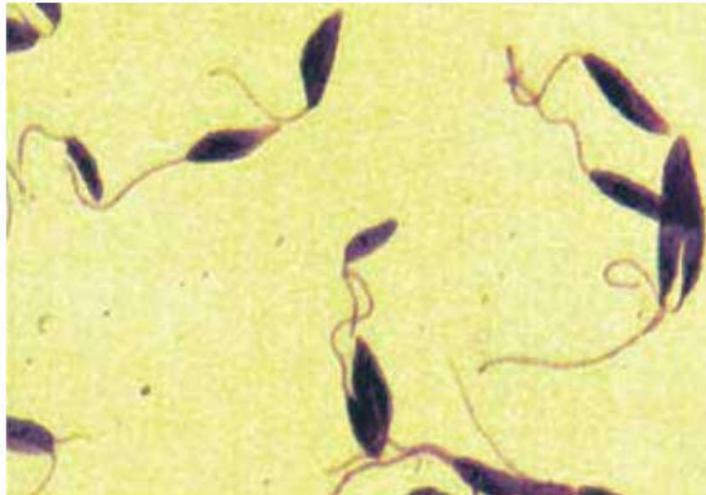
Fonte: Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde - Sistema de Informação de Agravos de Notificação.

1.2 Agente etiológico, vetor e reservatório

O agente etiológico da LTA é um protozoário pertencente à família Trypanosomatidae, do gênero *Leishmania*, com duas possibilidades de subgêneros, *Leishmania* e *Viannia*.¹⁰ São reconhecidas nas Américas 12 espécies com tropismo cutâneo e mucoso. No Brasil, foram descritas sete espécies, sendo as três principais *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*.⁷

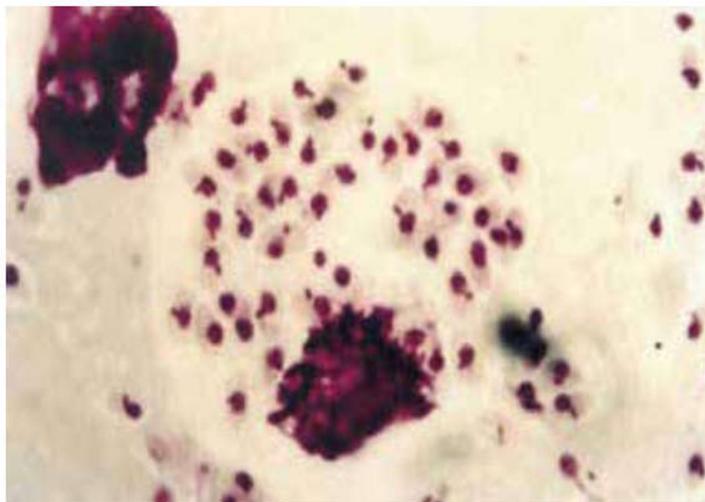
Os protozoários do gênero *Leishmania* são digenéticos e possuem duas formas evolutivas: promastigota (Figura 4),⁷ forma extracelular, flagelada, encontrada no tubo digestivo do inseto vetor; e amastigota (Figura 5),¹ forma intracelular, arredondada, que se multiplica nas células mononucleares fagocitárias do hospedeiro.¹¹ Ambas possuem mitocôndria modificada, chamada cinetoplasto.^{7, 10}

Figura 4 - Forma promastigota da *Leishmania*.



Fonte: Ministério da Saúde, 2017

Figura 5 - Forma amastigota da *Leishmania*.



Fonte: Ministério da Saúde, 2017

O vetor responsável pela transmissão desse parasito são os insetos flebotomíneos, da família Psychodidae e gênero *Lutzomyia* (Figura 6).^{1, 8, 10}

Figura 6 - Fêmea do flebotomíneo ingurgitada.



Fonte: OPAS, 2019.

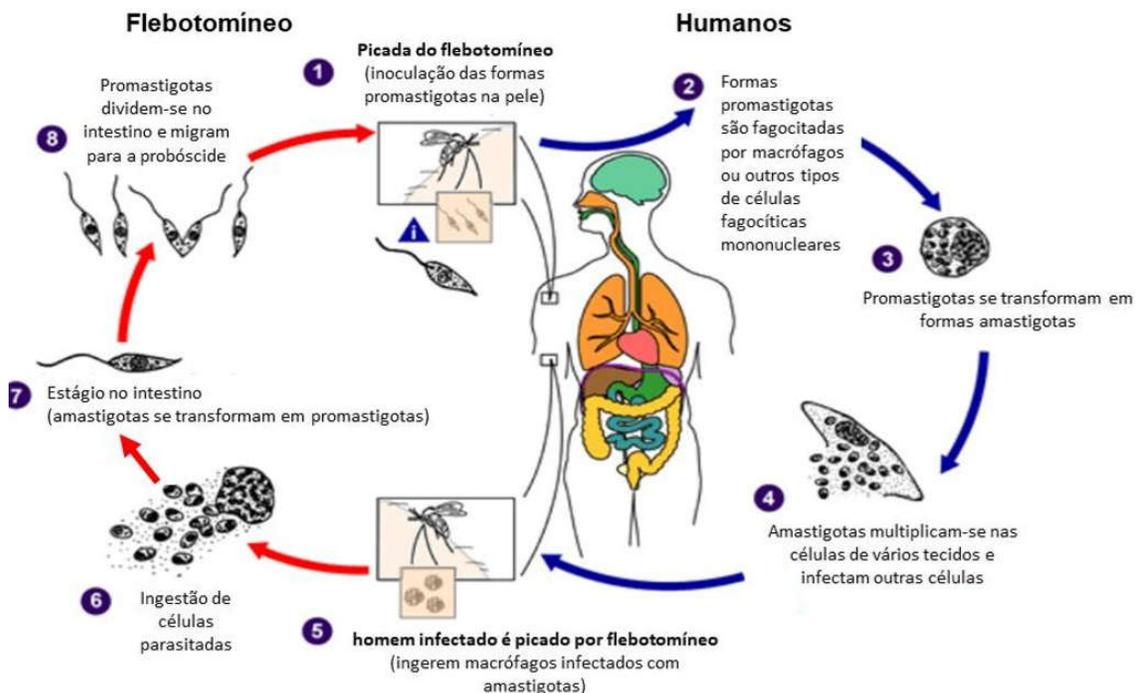
Diversos mamíferos podem se infectar e ser hospedeiros da *Leishmania*. Dentre eles, alguns roedores, marsupiais, tatus, preguiças, morcegos, primatas, cães, gatos e equinos.¹² Entretanto, para ser classificada como reservatório, a espécie animal deve cumprir alguns critérios, dentre eles garantir a circulação do parasito na natureza, num determinado tempo e espaço.^{7, 12}

1.3 Ciclo biológico

O ciclo biológico da *Leishmania* se alterna entre hospedeiros vertebrados e insetos vetores. Quando a fêmea do flebotomíneo realiza o repasto sanguíneo em um mamífero infectado, ocorre a aspiração de amastigotas intracelulares ou livres, as quais se transformam em promastigotas reprodutivas não infectantes (procíclicas) que aderem à parede intestinal do inseto. Posteriormente, essas formas sofrem um processo de metaciclogênese, caracterizado por interrupção do processo de reprodução, perda da adesão intestinal e migração para a cavidade oral e faringe do vetor, para inoculação em futuro hospedeiro.^{7, 13}

O ciclo que ocorre nos vertebrados inicia-se quando a fêmea flebotomínea infectada, durante o repasto, inocula formas metacíclicas de *Leishmania* no hospedeiro, as quais são fagocitadas por células de Langerhans e macrófagos com posterior formação de fagolisossomos. As promastigotas que conseguem sobreviver a essas estruturas transformam-se em formas amastigotas reprodutivas. Com isso, ocorre a multiplicação, rompimento da célula e infecção de novas células (Figura 7).¹³

Figura 7 - Ciclo biológico da *Leishmania*.



Fonte: Adaptado de Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC).

1.4 Imunopatogênese

A manifestação clínica e a resposta terapêutica da LTA são influenciadas pela interação entre a espécie do parasito e o sistema imunológico do hospedeiro, além de fatores como imunossupressão e outros ainda não conhecidos.⁴ Como relatado anteriormente, após a inoculação da *Leishmania* pelo flebotomíneo, as formas promastigotas alcançam o meio intracelular de células fagocíticas, principalmente os macrófagos, com formação de fagolisossomos e transformação em formas amastigotas.¹⁴ Embora o microambiente tenha componentes hostis aos parasitos, a *Leishmania* possui mecanismos de defesa contra essa agressão, possibilitando a sua replicação e disseminação para outras células.⁷

A ativação da resposta imune adaptativa é um fator determinante para a evolução da doença.¹⁵ O modelo clássico dos aspectos imunológicos da leishmaniose é baseado na possibilidade de desenvolvimento de dois principais tipos de resposta após a ativação dos linfócitos T auxiliares (Th): Th1 e Th2. Em indivíduos que têm uma resposta predominantemente Th1, há participação de mediadores inflamatórios como interferon gama, interleucina 12 e fator de necrose tumoral (TNF) alfa, resultando na ativação de macrófagos e no combate a parasitos intracelulares.¹⁵ Por outro lado, a ativação da resposta Th2 é mais

eficaz no controle de parasitos extracelulares e está associada a produção de outros mediadores como interleucinas 4, 5 e 10.¹⁶

A LTA é uma doença espectral e percebeu-se correlação das manifestações clínicas com o padrão imunológico do hospedeiro.¹⁷ A LC é a apresentação clínica mais comum e se caracteriza por resposta imune equilibrada com predomínio de citocinas Th1. Observa-se tendência a boa resposta ao tratamento e até cura espontânea. A LM encontra-se no polo hiperérgico, com exacerbação do padrão Th1, aumento da destruição celular e tecidual, gerando deformidades clínicas. Todavia, observa-se nesse grupo dificuldade de controle da doença, inclusive após medidas terapêuticas. Em alguns pacientes, pode ocorrer a ausência de resposta imune celular específica, compondo o polo anérgico, cuja manifestação é a leishmaniose cutânea difusa (LCD). Nesses casos, há tendência a expansão do parasito, aumento de lesões dermatológicas, má resposta ao tratamento e recidivas frequentes.^{1, 7} A imunologia na leishmaniose é complexa e novos estudos investigam a participação de outras células e citocinas nas respostas patológicas e protetoras dessa doença.¹⁴

A espécie do protozoário também influencia na manifestação clínica. No Brasil, as espécies mais frequentes são *L. (V.) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*. A *L. (V.) braziliensis* é a mais comum e está mais associada a casos de LC e LM. A *L. (L.) amazonensis* pode apresentar-se como LC ou LCD. A *L. (V.) guyanensis* é descrita principalmente no norte do país e está associada a casos de LC, podendo acometer também mucosa.⁷

1.5 Quadro clínico

A LTA pode ter múltiplas apresentações clínicas, comumente mimetizando outras doenças. A classificação adotada pelo Ministério da Saúde (MS) é a seguinte:^{9, 18}

- Leishmaniose cutânea localizada (LCL): é a forma clínica mais frequente. Após a picada do mosquito infectado, há um período de incubação, usualmente de 2 semanas a 2 meses, seguido por surgimento de pápula única ou múltipla com evolução para nódulo e úlcera. Pode haver uma ou mais lesões (<10). Tipicamente a úlcera é indolor, possui bordas regulares e elevadas, base indurada e fundo granuloso (Figura 8). É comum serem observadas variações clínicas, como nódulos, placas vegetantes ou verrucosas, lesões

satélites, linfangite e adenopatia local. Caso não seja tratada, pode haver evolução para cura espontânea, persistência da lesão ou disseminação para mucosas.^{1,7}

Figura 8 - Leishmaniose cutânea localizada, forma esporotricóide.



Fonte: Imagem gentilmente cedida por Daniel Barroso (Hospital Universitário de Brasília).

- Leishmaniose cutânea disseminada (LD): é uma forma incomum, observada em até 2% dos casos.⁷ Geralmente observam-se uma ou mais lesões primárias, com características de LCL. Com a evolução, ocorre disseminação hematogênica ou linfática dos parasitos, surgindo múltiplas lesões distantes dos sítios primários, com forma papular e acneiforme (Figura 9). Pode ocorrer manifestação sistêmica e acometimento mucoso.^{1,7,19}

Figura 9 - Leishmaniose cutânea disseminada, lesões papulares e acneiformes.



Fonte: Imagem gentilmente cedida por Daniel Barroso (Hospital Universitário de Brasília).

- Leishmaniose recidiva cútis (LRC): caracteriza-se por pápulas ou nódulos de início tardio que surgem na borda ou centro de lesão prévia de leishmaniose tegumentar cicatrizada após tratamento específico (Figura 10).^{1, 7, 20}

Figura 10 - Leishmaniose recidiva cútis



Fonte: Gomes, 2013.

- Leishmaniose cutânea difusa (LCD): no Brasil é causada pela *L. (L.) amazonensis* e caracteriza-se por deficiência específica na imunidade celular contra o parasito.⁷ Trata-se de rara forma anérgica. Geralmente inicia-se com lesão única, com muitos parasitos, evolução insidiosa, tendência a expansão e surgimento de placas e nódulos (Figura 11). Tipicamente apresenta má resposta ao tratamento e tendência a recidivas.^{1, 7, 19}

Figura 11 - Leishmaniose difusa.



Fonte: Imagem gentilmente cedida por Daniel Barroso (Hospital Universitário de Brasília).

- Leishmaniose mucosa (LM): A principal espécie causadora é *L. (V.) braziliensis*. Representa 3-6% dos casos de LTA no Brasil.⁷ Ocorre por disseminação hematogênica ou linfática de LC à distância, porém pode acontecer por contiguidade de LC em face ou por inoculação direta na mucosa. Pode ocorrer concomitante a LC, mas geralmente o acometimento mucoso ocorre meses a anos após o surgimento de LC (90% em até 10 anos), sendo mais comum nos primeiros 2 anos (50% dos casos).⁷ O sítio mais comum é a mucosa nasal, porém pode atingir lábios, cavidade oral (Figura 12), orofaringe, laringe e raramente traquéia. É subdividida em: forma mucosa tardia, forma mucosa sem lesão cutânea prévia, forma mucosa concomitante, forma mucosa contígua e forma mucosa primária. A principal característica é destruição dos tecidos e tendência à deformidade. A resposta ao tratamento é difícil, com necessidade de doses maiores e tendência à recidiva.^{1, 7}

Figura 12 - Leishmaniose mucosa.



Fonte: Imagem gentilmente cedida por Daniel Barroso (Hospital Universitário de Brasília).

1.6 Diagnóstico laboratorial

Como a LTA possui uma variedade de apresentações clínicas, exames complementares são importantes para confirmar o diagnóstico clínico e epidemiológico.²¹ Os principais são:

- Intradermoreação de Montenegro (IDRM) ou teste cutâneo da *Leishmania*: é realizado por meio da injeção intradérmica de antígeno *Leishmania* e objetiva avaliar a resposta de hipersensibilidade celular tardia.^{7, 22} É comum encontrar resultados negativos no início da doença (4 a 6 semanas) e em formas anérgicas. Trata-se de exame com alta sensibilidade (86,4-100%),²³ porém com especificidade variável por motivos como alergia ao diluente, aplicação inadequada do teste e reação cruzada com outras doenças, como doença de Chagas, hanseníase e tuberculose.^{7, 24} Outra desvantagem é incapacidade de distinção entre infecção passada e atual.²⁵ Apesar do teste constar no manual de vigilância de LTA,⁷ o MS atualmente encontra dificuldade de aquisição do antígeno necessário para sua realização, impossibilitando a sua execução no cenário atual.⁷
- Testes sorológicos: são pautados na presença de anticorpos contra *Leishmania* no paciente. Há vários tipos, os mais comumente utilizados para LTA são

imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A sensibilidade é variável e sofre influência de fatores como a espécie de *Leishmania* envolvida e o tipo de teste utilizado.²⁴ Pode haver resultados falso positivos por reação cruzada com doença de Chagas, leishmaniose visceral, hanseníase e tuberculose.⁷ Não são recomendados pelo MS e OPAS como rotina diagnóstica.^{7,8}

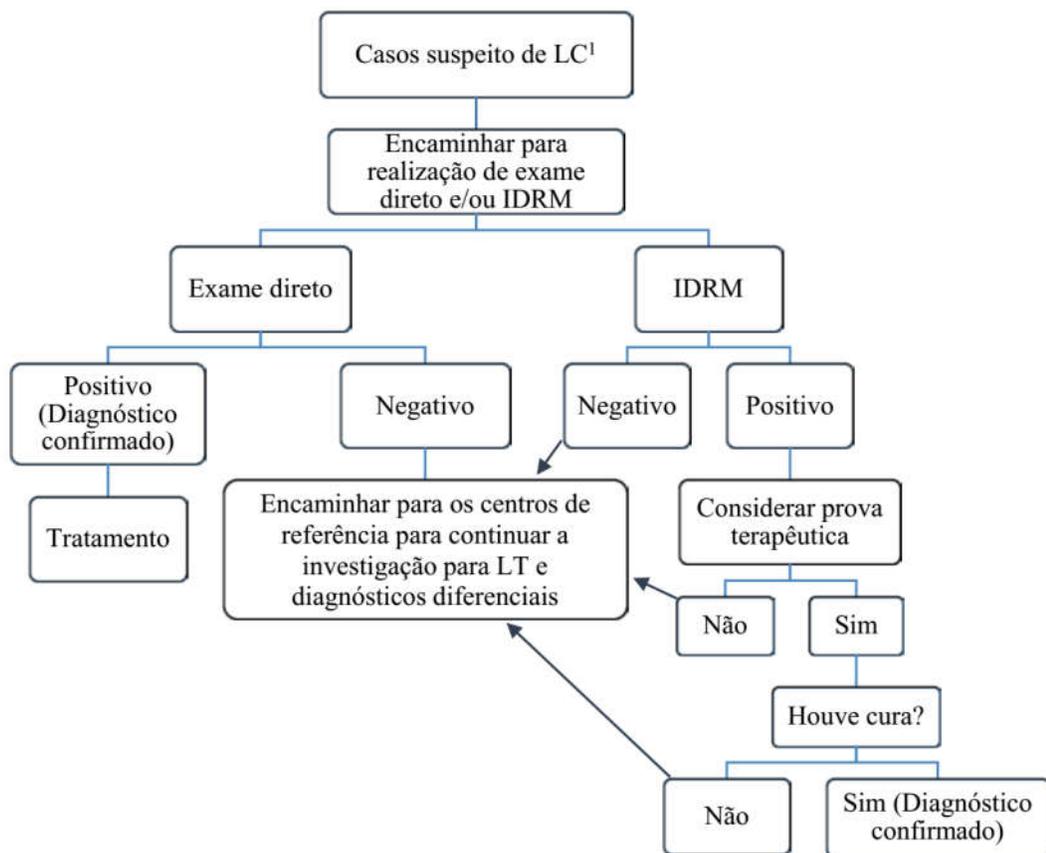
- Exame direto: há várias formas de obter material biológico para esse exame, entre elas técnicas de aspiração, escarificação ou *imprint*.⁷ Após a coleta, o material é submetido a coloração especial com objetivo de evidenciar parasitos. A sensibilidade é variável (15-70%)²⁴ sendo influenciada pela forma clínica, pelo tempo de evolução da doença e pela habilidade do profissional que coleta a amostra. Tem elevada especificidade e baixa taxa de resultado falso positivo, pois o exame se dá através da visualização direta do parasito.²⁴
- Cultura: pode ser realizada cultura *in vivo* e *in vitro* (mais comum). O material biológico para esse exame é coletado por métodos como biópsia ou aspirado da lesão e posteriormente incubado em meios de cultura, como Neal, Novy e Nicolle (NNN) e *Liver Infusion Triptose* (LIT).⁷ Trata-se de exame que necessita de conhecimento técnico e é vulnerável a contaminação.²⁶ O resultado positivo pode ocorrer a partir do 5º dia de incubação, porém, em casos negativos, é necessário aguardar período de 30 dias para confirmar a ausência de parasitos no exame.²⁶ A sensibilidade é variável (40-75%),²⁴ porém possui a vantagem de ter elevada especificidade (visualização direta do parasito) e poder ser realizada a identificação da espécie posteriormente.^{7, 24} Testes de mini e micro cultivo demonstram uma sensibilidade maior, rapidez e praticidade, porém não permitem posterior identificação da espécie.^{26, 27}
- Exame histopatológico: o material deve ser retirado da borda da lesão para ser posteriormente submetido a coloração e análise.⁷ Tipicamente apresenta-se como dermatite granulomatosa linfocitoplasmocitária, associada a hiperplasia pseudoepiteliomatosa, porém há muitas variações no achados e padrões encontrados.²⁴ A visualização de formas amastigotas intra ou extracelulares não é fácil e depende da experiência do patologista, da forma clínica e do tempo de evolução da lesão.²⁴ O exame pode ser associado à imunohistoquímica ou imunocitoquímica para aumentar a

sensibilidade.²⁴ Trata-se de método muito importante para investigação de outros diagnósticos diferenciais.¹

- Reação em cadeia da polimerase (PCR): é uma técnica de biologia molecular, com alta especificidade e sensibilidade, conseguindo identificar o ácido desoxirribonucleico (DNA) do parasito em amostras biológicas.²⁸⁻³⁰ Na leishmaniose tegumentar, o exame não consegue diferenciar parasita viável de morto, portanto a positividade não significa doença ativa.⁴ Não está disponível na maioria dos serviços, devido a custo elevado e necessidade de equipe treinada para realização do exame.²⁴ O laboratório de referência regional da OPAS para apoio para identificação e sequenciação genética de *Leishmania* é o “Laboratório de Pesquisa em Leishmaniose” – Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz.⁸

O MS⁷ recomenda a utilização de fluxogramas para adequado diagnóstico de leishmaniose tegumentar cutânea (Figura 13) e mucosa (Figura 14):

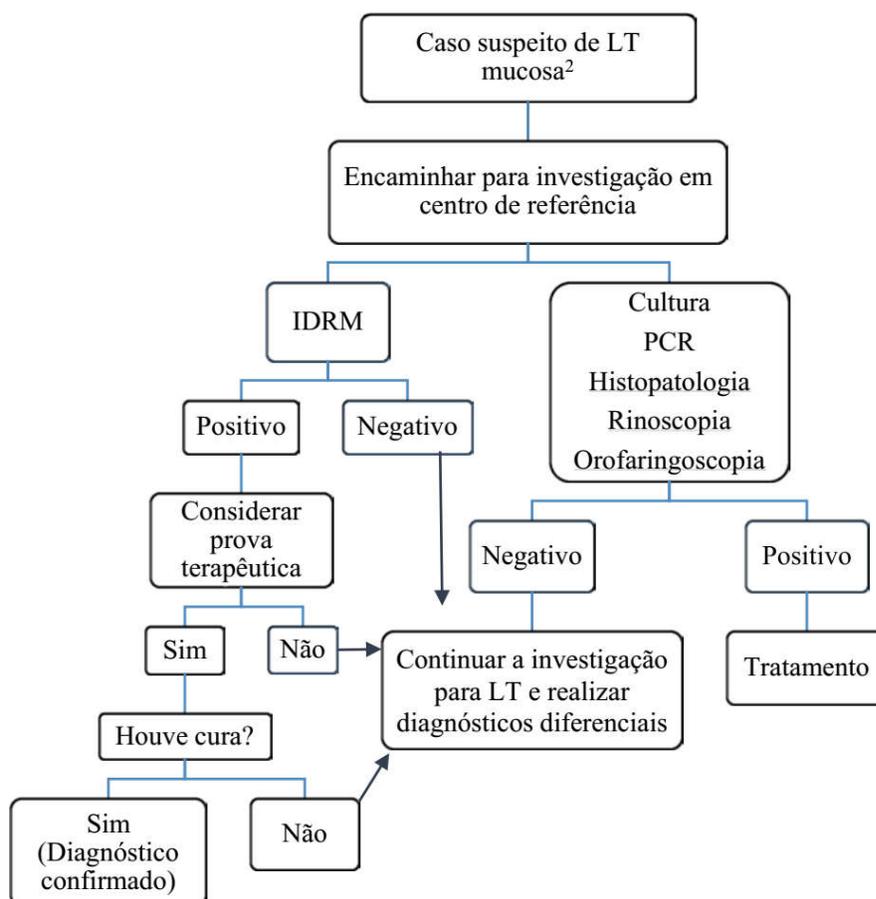
Figura 13 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar cutânea.



Fonte: SVS/MS

¹**Caso suspeito de leishmaniose tegumentar cutânea:** indivíduo com presença de lesões de pele ulceradas ou não com 3 semanas ou mais de evolução em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

Figura 14 - Diagnóstico da leishmaniose tegumentar mucosa.



Fonte: SVS/MS

²**Caso suspeito de leishmaniose tegumentar mucosa:** indivíduo com presença de lesão de mucosa de vias aéreas superiores, principalmente nasal, em paciente residente ou exposto à área de transmissão.

1.7 Tratamento

A LTA comumente afeta pele e mucosas, tem baixa taxa de cura espontânea e pode gerar deformidades, com prejuízo social e econômico.^{3, 31} Além disso, são relatados casos de óbito, alguns associados diretamente a doença.³ Dessa forma, o tratamento é necessário, pois representa a primeira medida de controle da doença. De acordo com as recomendações do MS, os medicamentos recomendados para tratamento da LTA são antimonial pentavalentes (Sb5+), anfotericina B (lipossomal e desoxicolato), pentamidina e pentoxifilina.⁷ Recentemente foi decidido pela incorporação da miltefosina no arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS).³² Outros tratamentos também são descritos na literatura, entre eles

estão alopurinol, imidazólicos, termoterapia, crioterapia, paromomicina tópica e imiquimode.^{33, 34}

1.7.1 Antimoniais pentavalentes sistêmicos

Gaspar Vianna no início do século XX relatou o uso de antimoniais trivalentes (Sb³⁺) para tratamento de LTA.³⁵ Devido ao perfil de toxicidade, sua utilização foi substituída por compostos menos tóxicos à base de Sb⁵⁺, como o estibogluconato de sódio e a N-metil glucamina (NMG).³⁶⁻³⁸

Há evidências de que a ação dos Sb⁵⁺ é por processos diretos e indiretos. O mecanismo direto ocorre por interação do medicamento com o parasito e é explicado por dois modelos: ativo e pró-droga. De acordo com o modelo ativo, os Sb⁵⁺ exercem uma atividade intrínseca contra a *Leishmania*, como a inibição da topoisomerase I.³⁷ Já de acordo com o modelo pró-droga, no interior das amastigotas há um ambiente que promove a redução de Sb⁵⁺ em Sb³⁺, forma mais ativa com ação leishmanicida.³⁷ O mecanismo de ação indireto consiste na modulação da resposta imune do hospedeiro, aumentando a atividade fagocítica de neutrófilos e monócitos; e citocinas pró-inflamatórias como TNF alfa, interleucinas beta, 6 e 8.^{37, 39}

De acordo com recomendações da OMS e do MS, os Sb⁵⁺ são a primeira opção de tratamento para a maioria dos casos de LTA.^{1, 7} No Brasil, o Sb⁵⁺ comercializado é a NMG (Glucantime®), com ampolas com 5 ml de solução composta por 81 mg de Sb⁵⁺ por ml.³⁸ Na LCL, é recomendada administração por via intravenosa ou intramuscular com dose calculada de 10-20 mg Sb⁵⁺/kg de peso corporal/dia em dose única diária por 20 dias.^{1, 7} Na LCD, LD e LM, é recomendada dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias, sendo que na LM deve se associar o uso de pentoxifilina em maiores de 12 anos. Não se deve ultrapassar dose diária de 1215 mg Sb⁵⁺.⁷

Durante o tratamento, podem ocorrer alguns eventos adversos (EAs) como artralgia, mialgia, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, fraqueza, cefaleia, tontura, febre e reações cutâneas.⁷ Um fator limitante desse tratamento é a possibilidade de distúrbios cardíacos, hepáticos, pancreáticos, renais ou hematológicos, com necessidade de modificação ou interrupção do tratamento.^{40, 41} As alterações laboratoriais mais frequentemente descritas são elevação de enzimas hepáticas e pancreáticas.^{36, 40} Distúrbios de repolarização ventricular, prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) e arritmia são as alterações cardíacas mais

descritas, sendo a frequência variável entre os estudos.^{36, 40} Há relatos de morte durante o tratamento com Sb5+, principalmente por motivos cardíacos.^{3, 40, 42} Devido a esses fatores, para uma segurança maior, é recomendado que se realize semanalmente durante o tratamento exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG).⁷ É necessária a notificação de EAs graves como óbito, arritmias cardíacas, insuficiência renal ou hepática aguda, icterícia e/ou elevação de transaminases maior que cinco vezes o limite superior da normalidade, pancreatite aguda e/ou elevação de amilase e lipase maior que cinco vezes o limite superior da normalidade.⁷

Populações especiais como idosos, gestantes, pacientes com comorbidades ou coinfeção podem exigir uma abordagem terapêutica diferente, como a utilização de outros medicamentos, como anfotericina B, e de tratamentos locais.⁷ Em relação à cura com os Sb5+, os dados da literatura apontam para taxas entre de 60-90%; e são influenciadas pela espécie de *Leishmania* e pelo local geográfico.^{34, 36}

1.7.2 Anfotericina B

É um antibiótico poliênico produzido por espécies de *Streptomyces*. Possui atividade antifúngica, com ligação ao ergosterol na membrana plasmática, alterando a permeabilidade e osmolaridade celular. Há relatos de seu uso para tratamento de leishmaniose desde o fim dos anos 1950.⁴³ A partir da década de 80, formulações lipídicas foram desenvolvidas, com equivalência de eficácia e menor toxicidade quando comparados a forma desoxicolato.^{44, 45} Apesar de escassos, estudos indicam alta taxa de cura no tratamento da LTA (80-100%).³³

O MS considera a anfotericina B desoxicolato como possibilidade de primeira escolha em pacientes com LTA com coinfeção por HIV, exceto maiores de 50 anos, gestantes, com comorbidades cardíaca, hepática ou renal.⁷ A posologia indicada é de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia por via intravenosa, diariamente ou em dias alternados, dose máxima diária de 50 mg, com dose total de 25 a 40 mg/kg, a depender da forma clínica.⁷ Os EAs mais comuns são febre, tremores, calafrios, flebite, náuseas e vômitos. Podem ocorrer alterações clínicas e laboratoriais como hipopotassemia, hipomagnesemia, insuficiência renal, anemia, leucopenia, trombocitopenia e alterações cardíacas (arritmias).^{7, 46} Por esses motivos, a administração deve ser feita em ambiente hospitalar (internação ou leito dia) possibilitando o monitoramento da toxicidade.

A anfotericina B lipossomal possui menor toxicidade em relação à anfotericina B desoxicolato, com EAs semelhantes, porém com intensidade e frequência menores.^{47, 48} Para

pacientes com mais de 50 anos; cardiopatas, nefropatas ou hepatopatas; transplantados ou gestantes; o MS recomenda a utilização da forma lipossomal como primeira escolha em LTA.⁷ A dose recomendada é de 2 a 5 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária, com dose total de 25 a 40 mg/kg, a depender da forma clínica.⁷ Também apresenta como desvantagem a necessidade de ser administrada em ambiente hospitalar, além de ser um tratamento mais dispendioso.

1.7.3 Pentamidina

O isotionato de pentamidina pertence ao grupo das diamidinas aromáticas, atua sobre a membrana mitocondrial da *Leishmania*, inibindo a topoisomerase II.⁴⁹ Seu mecanismo de ação se deve a ligação ao DNA do cinetoplasto no parasito e consequente inibição da transcrição e replicação.⁵⁰

A eficácia desse medicamento na LTA sofre influência da espécie e da localização geográfica.⁵¹ É a primeira escolha para tratamento de casos de LCD e LCL causados por *L. (V.) guyanensis*, pois a resposta terapêutica tende a ser melhor do que aos Sb5+.^{34, 52} Deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular, na dose de 3 a 4 mg/kg/dia, em dias alternados, três a dez doses, variando conforme região e forma clínica.⁷ Pode ocorrer toxicidade em células pancreáticas, desenvolvendo hipoglicemia durante o tratamento e *diabetes mellitus* tardio. Por esse motivo, não se recomenda ultrapassar a dose total de 2 g.^{53, 54} Outros EAs são abscessos estéreis por aplicação intramuscular, náuseas, vômitos, cefaleia, síncope, leucopenia, trombocitopenia, arritmias, hipocalcemia e insuficiência renal aguda.⁵⁵ Contraindicações são insuficiência renal, *diabetes mellitus*, hepatopatia, cardiopatia, crianças menores de 1 ano, gestação e aleitamento.⁷

1.7.4 Miltefosina

A miltefosina, originalmente desenvolvida como antineoplásico, é um derivado da hexadecilfosfocolina e atua na membrana celular da *Leishmania* induzindo à apoptose.^{49, 56} É o primeiro medicamento oral efetivo para LTA, com eficácia semelhante ou superior aos Sb5+.⁵⁷⁻⁵⁹ Em 31 de outubro de 2018, pela Portaria nº 60, foi decidido incorporá-la no SUS como primeira linha para o tratamento de LTA.³² A dose recomendada é de 2,5 mg/kg/dia, dose máxima de 150 mg/dia, por via oral, por 28 dias, porém ainda não está disponível pelo

MS.³² Os EAs mais comuns são náusea, vômito, cefaleia, cinetose, podendo ocorrer também nefro e hepatotoxicidade, porém raramente ocasionam interrupção do tratamento.⁵⁹ É contraindicado em lactantes e gestantes, por seu potencial de dano ao feto, mas pode ser utilizada em cardiopatas, grupo comumente com contraindicação aos demais tratamentos.⁵⁷ Trata-se de medicamento com custo mais elevado, porém com bom perfil de segurança, maior comodidade posológica, facilitando a adesão terapêutica.⁵⁹

1.7.5 Pentoxifilina

A pentoxifilina é um vasodilatador periférico com ação imunomodulatória, inibindo a produção de TNF alfa.⁶⁰ A ação na leishmaniose se dá por redução da atividade inflamatória e do consequente dano tecidual.^{61, 62} Evidências sugerem que a pentoxifilina é uma opção de adjuvância terapêutica para LTA,^{61, 63} aumentando a rapidez e taxa de cura.^{62, 64} Em 2017, o MS incorporou esse medicamento e passou a recomendá-lo associado à NMG, como primeira opção de tratamento para casos de LM.^{7, 65} É contraindicado para menores de 12 anos, hemorragias recentes e gestação. O MS também recomenda a não utilização em coinfeção pelo HIV, imunossuprimidos e portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca. Os EAs mais comuns são episódios de *flush* (rubor e calor facial) e distúrbios gastrointestinais.¹

1.7.6 Imidazólicos

Os imidazólicos são antifúngicos que atuam através do citocromo P450, inibindo a 14-alfa-desmetilase e a conversão de lanosterol em ergosterol. Esse mecanismo de ação inibe o crescimento da *Leishmania*.⁶⁶ Essa classe de medicamentos possui eficácia inferior aos Sb5+ sistêmicos para LTA.³⁴ De acordo com revisão sistemática, observa-se taxa de cura de 64% para casos tratados com imidazólicos (Fluconazol, cetoconazol e itraconazol), porém a heterogeneidade dos estudos é alta, tanto no esquema terapêutico quanto nas espécies de *Leishmania* envolvidas.⁶⁷ Dessa forma, os dados disponíveis não são suficientes para concluir sobre o benefício do uso desses medicamentos no tratamento da LTA.

1.7.7 Alopurinol

O alopurinol foi demonstrado como possibilidade de adjuvância ao tratamento de leishmaniose tegumentar, alterando a síntese proteica e inibindo o crescimento da *Leishmania in vitro*.^{68, 69} A dose utilizada geralmente é 20 mg/kg/dia, com duração variável. Como monoterapia, os resultados de eficácia são heterogêneos, inclusive com taxas de cura semelhante ao grupo placebo.^{68, 70} Quando comparados ao tratamento com Sb5+ sistêmicos, possuem eficácia inferior.³⁴ EAs descritos são cefaléia, mialgia, dor abdominal e elevação de transaminases.⁶⁸

1.7.8 Tratamentos locais

1.7.8.1 Crioterapia

Trata-se de um tratamento rápido, de baixo custo, com poucos EAs, como dor local, queimadura, hipo ou hiperpigmentação.⁷¹ O método reduz localmente a temperatura e o metabolismo, ocasionando necrose e destruição dos amastigotas e estímulo da resposta imunológica.⁷² Número, intervalo e duração das sessões ainda não são consenso e necessitam de mais estudos para elucidação. Além disso, a heterogeneidade da eficácia terapêutica descrita nos estudos (20-100%) pode estar relacionada às diferentes espécies de *Leishmania*.⁷³ Esse tratamento ainda não é preconizado nas Américas.¹

1.7.8.2 Termoterapia

A base da termoterapia é a ausência da reprodução da *Leishmania in vitro* em temperaturas superiores a 39°C.^{74, 75} O calor leva a destruição do parasito, contração do colágeno e remodelamento tecidual.⁷⁶ Para esse tratamento, podem ser utilizados protocolos com dispositivos específicos de radiofrequência (Ex.: ThermoMed™), em uma ou mais sessões com temperatura de 50°C durante 30 segundos por área de aplicação.⁷⁷ A eficácia do tratamento é variável (48 a 94%), com relatos de equivalência a tratamento sistêmico com Sb5+.⁷⁷ Os EAs podem ser dor, eritema, edema e formação de bolhas.⁷⁸ Possui o inconveniente de geralmente necessitar de anestesia infiltrativa e de equipamento específico para sua realização. Ainda são necessários mais estudos para avaliar dados como a

manutenção do resultado de cura, relação da resposta com o tamanho e número de lesões, uso em espécies com baixa taxa de cura espontânea e com maior acometimento mucoso.^{77, 79} A termoterapia ainda não é preconizada no Brasil, mas já é recomendada pela OPAS.¹

1.7.8.3 Paromomicina tópica

É um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos com atuação na síntese protéica da *Leishmania*. Tem sido estudada no tratamento tópico da LC, principalmente no Velho Mundo, devido a comodidade da aplicação e EAs limitados.⁸⁰ Os principais estudos avaliam seu uso em concentrações variando de 10 a 15%, podendo ser associado a cloreto de metil-benzetônio (12 a 15%), gentamicina (0,5%) ou ureia (10%).^{81, 82} Os EAs mais comuns são reações locais, como eritema, edema, dor e vesículas. A avaliação da eficácia é variável e sugere uma influência da espécie de *Leishmania* na resposta. No Brasil, há linhas de pesquisa com formulação hidrofílica com gel de hidroxietilcelulose e paromomicina 10%, com resultados promissores.⁸³

1.7.8.4 Imiquimode

É um imunomodulador inicialmente aprovado para uso em ceratoses actínicas, verrugas genitais e perianais. Estimula a síntese de interferon alfa, TNF alfa, interleucinas e outros mediadores inflamatórios associados a resposta Th1.⁸⁴ Na LC, o uso tópico associado de imiquimode demonstrou diminuição da carga parasitária, aumento do número de linfócitos, aumento da cura na avaliação de 3 meses, porém sem diferença na avaliação de 6 e 12 meses.^{58, 85} A eficácia de sua utilização isolada no tratamento de LC é controversa, sendo atualmente posicionado como possibilidade de adjuvância terapêutica.⁸⁶

1.7.8.5 Antimoniais pentavalentes intralesionais

Os Sb5+ são medicamentos utilizados de forma sistêmica como primeira linha para tratamento de LTA, porém com possibilidade de EAs graves e necessidade de administração parenteral diária por tempo prolongado.³⁸

No Velho Mundo, os Sb5+ aplicados por via intralesional são utilizados há várias décadas, porém características da LTA como menor taxa de cura espontânea, risco de

envolvimento mucoso e tendência a maior gravidade retardaram a introdução desta técnica no continente americano.^{31, 87} No Brasil, há algumas décadas esse procedimento é realizado em alguns centros de referência em leishmaniose com a proposta de flexibilidade posológica, aumento da adesão ao tratamento, menor dose total, menor custo e menor potencial de toxicidade, principalmente em grupos especiais.^{88, 89}

Em 2013, a OPAS incluiu a injeção de NMG intralesional (IL-NMG) no grupo das terapias alternativas para LC, enfatizando o baixo nível de evidência.⁹⁰ O protocolo orientado foi de injeção intradérmica de 1 a 5 ml de NMG por sessão, com duração do tratamento variando de 1 a 5 sessões com intervalo de 3 a 7 dias.⁹⁰

Em 2017, o MS possibilita a escolha da IL-NMG como primeira opção para tratamento de casos de LCL, incluindo recidiva cútis, sem imunossupressão, com lesão única com até 3 cm de diâmetro, exceto em localização de cabeça e regiões periarticulares.⁷ O esquema orientado é de 1 a 3 infiltrações de um volume de aproximadamente 5 ml de NMG por sessão, com intervalo de 15 dias.⁷

Os estudos que avaliam Sb5+ intralesionais são heterogêneos, principalmente no que tange aos esquemas terapêuticos utilizados. A seguir são descritos os principais estudos realizados:

- Em 1990, Gadelha *et al.*⁹¹ descreveram 64 pacientes com LC tratados com IL-NMG em área de predominância de *L. (V.) guyanensis*, 3 a 10 aplicações semanais, dose de 0,5 a 10 ml de NMG por lesão, com taxa de cura de 93,7%.
- Em 1997, Oliveira-Neto *et al.*⁸⁹ relataram estudo retrospectivo no Rio de Janeiro com 74 pacientes com LC por *L. (V.) braziliensis* submetidos à IL-NMG quinzenal, 1-3 sessões, com volume injetado variando conforme a área da lesão. O critério de inclusão foi lesão única ulcerada em membros superiores (MMSS), membros inferiores (MMII) ou tronco. Algumas exceções foram feitas, como contraindicação ao tratamento com Sb5+ sistêmicos e lesões em face ou mais de 1 lesão. Na avaliação de 12 semanas, houve cura em 59 pacientes (79,72%), sendo que 47 desses receberam apenas 1 dose. Dos pacientes curados, 56 foram acompanhados por mais de 2 anos, sendo que 43 (76,78%) foram acompanhados por 5 anos ou mais, sem evidência de acometimento mucoso ou recidiva. Os EAs descritos foram dor e desconforto mínimos no local da aplicação e 1 caso de abscesso.

- Em 2012, Vasconcellos *et al.*⁹² descreveram a experiência de IL-NMG em local com predominância de *L. (V.) braziliensis* no Rio de Janeiro, no período de 2000 a 2006. Vinte e quatro pacientes com LC com contraindicação ao tratamento sistêmico com NMG foram tratados com 1-4 sessões de IL-NMG, intervalo quinzenal, com volume suficiente para saturação da lesão. Em caso de ausência de cura inicial, o tratamento foi repetido por até 3 vezes. A terapia teve uma média de 2 sessões (variando de 1 a 8 aplicações), com média de 6,5 ml de NMG por sessão por lesão. A cura foi considerada como epitelização em até 90 dias após o tratamento e foi obtida em 20 pacientes (83,3%), com relato de seguimento de até 60 meses (média 14 meses), sem casos de recidiva ou acometimento mucoso. Os EAs descritos foram dor local leve a moderada. Alterações laboratoriais e eletrocardiográficas foram descritas em 10 pacientes (41,7%).
- Em 2013, Soto *et al.*⁹³ publicaram um ensaio clínico randomizado realizado na Bolívia, no período de 2011 a 2012, em área de predomínio de *L. (V.) braziliensis*, comparando 80 pacientes com LC submetidos a tratamento com IL-NMG, crioterapia ou placebo. Os critérios de inclusão foram idade maior ou igual a 12 anos, úlcera única com diâmetro menor que 3cm e com área menor ou igual a 900mm². O grupo tratado com IL-NMG recebeu aplicação de 650 mcg Sb5+/mm² de área de lesão nos dias dias 1, 3 e 5. O grupo da crioterapia foi submetido a ciclos de congelamento de 5 a 20 segundos, nos dias 1 e 14. O desfecho primário foi a cura, caracterizada por ausência de falha terapêutica (duplicação da área em 1 mês, redução de menos de 50% da área da lesão em 3 meses, aumento da lesão após redução prévia ou não ter atingido o tamanho de 0 mm após 6 meses). O grupo de 30 pacientes tratados com IL-NMG teve eficácia de 79%; o de 20 pacientes tratados com crioterapia, eficácia de 20%; e os 30 pacientes do grupo placebo tiveram eficácia de 17%.
- Em 2016, Silva *et al.*⁸⁸ em Minas Gerais, local com predominância de *L. (V.) braziliensis*, descreveram a experiência com IL-NMG em 31 pacientes com LC. Foram feitas de 1 a 6 aplicações, com volume de 1 a 10 ml de NMG por sessão, com intervalo de 2 semanas. Os EAs descritos foram dor, prurido, edema e mal-estar. Observou-se cura de 22 pacientes (70,9%) com aviação inicial de 90 dias e 21 (67,7%) em 180 dias. No período de

seguimento de 1 ano, apesar da perda de acompanhamento de 8 pacientes (26,6%), não houve relato de recidiva ou de lesão mucosa.

- Em 2016, Soto *et al.*⁹⁴ relataram um outro ensaio clínico randomizado na Bolívia avaliando tratamento de LC com injeção intralesional de Sb5+ e de pentamidina. Os pacientes selecionados tinham diagnóstico de LC com lesão única de até 3 cm de diâmetro; e todos foram tratados com injeção intralesional de medicamentos. A primeira parte do estudo teve 90 pacientes divididos igualmente em 3 grupos: a) 3 aplicações de NMG nos dias 1, 3 e 5, com dose por sessão de 650 mcg Sb5+/mm² de área da lesão; b) 5 aplicações de NMG nos dias 1, 3, 5, 8 e 11, com a dose descrita acima; c) 3 aplicações de pentamidina nos dias 1, 3 e 5, com dose por sessão de 120 mcg/mm² de área da lesão. A taxa de cura dos grupos foi de 57%, 73% e 72% respectivamente, sem diferença estatística. A partir desses resultados, foi realizada a segunda parte do estudo, que contou com 60 pacientes divididos em 2 grupos: a) 5 aplicações de NMG nos dias e dose descritos anteriormente; b) 3 aplicações de pentamidina nos dias já descritos, porém com dose dobrada (240 mcg/mm² de área da lesão). Foram obtidas taxas de cura de 67% e 73% respectivamente, sem diferença estatística. O desfecho primário foi a cura, caracterizada por ausência de falha terapêutica (duplicação da área em 1 mês, redução de menos de 50% da área da lesão em 3 meses, aumento da lesão após redução prévia ou não ter atingido o tamanho de 0 mm após 6 meses).
- Em 2018, Ramalho *et al.*⁹⁵ descreveram um ensaio clínico de braço único, fase II, realizado no período de 2015 a 2017, em unidade de saúde em Minas Gerais. Os participantes possuíam diagnóstico de LC, com até 3 lesões, com área total inferior ou igual a 900mm². O protocolo de tratamento foi aplicação semanal de NMG intralesional, até a cicatrização completa ou máximo de 8 aplicações. O volume médio de NMG foi de 3,9 ml por infiltração, com média de 7 infiltrações. A maioria dos EAs foram locais, porém 1 paciente apresentou reação de hipersensibilidade tipo I com repercussão sistêmica. A taxa de cura obtida, avaliada em 180 dias, foi de 87%.
- Em 2018, Añez *et al.*⁹⁶ relataram estudo realizado na Venezuela, no período de 2000 a 2016, com 92 pacientes com LC causada por *L. (V.) braziliensis*. Eles foram tratados com injeção intralesional semanal de composto genérico de antimoniato de meglumina (90 mg

Sb5+/ml) diluído com lidocaína 2% na proporção de 1:3. A dose por aplicação foi fixa (90 mg Sb5+) e a quantidade de aplicações variou de 1 a 15, com a maior parte concentrada entre 4 e 6 aplicações. Todos obtiveram cura e 20 (22%) pacientes foram acompanhados por 10 anos, sem evidência de recidiva ou lesão mucosa.

- Em 2019, Duque *et al.*⁹⁷ publicaram estudo comparando o uso de NMG sistêmica com a IL-NMG. Tal estudo ocorreu em Minas Gerais, no mesmo município do estudo realizado por Silva *et al.*⁸⁸ Para a avaliação do tratamento sistêmico, foi feito estudo retrospectivo com inclusão de 76 pacientes tratados no período de 2006 a 2016, com 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias. Para a avaliação de IL-NMG, foi feito um estudo prospectivo entre 2015 e 2016, com a inclusão de 30 pacientes, submetidos a 3 sessões de IL-NMG com intervalo quinzenal (primeiro tratamento), podendo receber 1 a 2 infiltrações adicionais a depender da evolução clínica (segundo tratamento). O desfecho primário foi cura avaliada em 360 dias do início do tratamento. Após o primeiro tratamento, a taxa de cura foi semelhante entre os grupos: 68,4% no tratado com NMG sistêmico e de 66,7% no tratado com IL-NMG. Após o segundo tratamento, a taxa de cura elevou-se para 72,4% e 90%, respectivamente.

Duque *et al.*⁹⁸ propuseram a padronização da técnica de IL-NMG. Essas recomendações foram utilizadas no manual do MS, com indicação dessa técnica como possibilidade de primeira escolha para LC com lesão com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e sem imunossupressão.⁷ As etapas do procedimento são descritas a seguir:^{7, 98}

- 1) Realizar a antissepsia na pele ao redor da lesão;
- 2) Ao iniciar a infiltração de NMG, em caso de dor, poderá realizar anestesia local injetável com lidocaína 1%;
- 3) Utilizar agulha relativamente comprida e calibrosa (por exemplo 30 x 0,8 mm);
- 4) Utilizar seringa com conexão de rosca para agulha;
- 5) Inserir a agulha na pele a uma distância de 0,5 a 1 cm da borda da lesão. Direcionar em um ângulo de 45° para o centro, atingindo o tecido subcutâneo, aspirando antes de iniciar a aplicação;

- 6) Injetar o volume necessário para elevar a base da lesão, deixando-a intumescida (geralmente volume de 5 ml de NMG). Em lesões pequenas, é possível fazer a infiltração a partir de um ou dois pontos;
- 7) Recomenda-se o uso de EPI como luvas, avental, óculos e máscara, pelo risco de extravasamento de fluidos durante o procedimento.

Em relação a eficácia dos Sb5+ intralesionais, em 2017 foi realizada uma revisão sistemática com inclusão de 7 estudos realizados no continente americano.⁸⁷ Foram 512 pacientes e uma eficácia de 76,9%. A NMG foi utilizada em 6 estudos (253 pacientes) com uma eficácia de 82%, estatisticamente superior a taxa de 61% encontrada nos 2 estudos com estibogluconato de sódio (90 pacientes).⁸⁷ Os EAs mais comuns são dor local, eritema, reação de hipersensibilidade e edema^{33, 99} A possibilidade de maior acometimento mucoso tardio em pacientes tratados com IL-NMG ainda é incerta, pois a maioria dos estudo tem seguimento curto.⁸⁷

2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a leishmaniose tegumentar é uma doença negligenciada e fatores como urbanização e desmatamento estão diretamente ligados ao padrão de transmissão. Populações mais vulneráveis do ponto socioeconômico possuem dificuldades adicionais no manejo da doença. Como já discutido, o principal tratamento preconizado no Brasil é o uso sistêmico dos Sb5+, que envolve visitas diárias a unidade de saúde por no mínimo 20 dias. É comum ocorrência da doença em pacientes residentes na zona rural, há vários quilômetros de distância da unidade de saúde, tornando o acesso diário dispendioso e, muitas vezes, ocasionado o abandono do tratamento. Além disso, a ocorrência de eventos adversos, eventualmente graves, pode levar ao afastamento de atividades laborais, com impacto econômico. Nesse sentido, o uso intralesional de Sb5+ tem maior flexibilidade, já que o paciente comparecerá menos vezes à unidade de saúde, facilitando a adesão. Além disso, por utilizar dose menor de Sb5+, essa modalidade terapêutica tem menor potencial de causar eventos adversos graves, sendo uma opção para populações mais vulneráveis do ponto de vista clínico, como portadores de comorbidades.

O HUB está localizado no Distrito Federal e tem ambulatório de referência em LTA, com experiência acumulada de mais de 30 anos. Trata-se de área com predominância *L. (V.) braziliensis*,¹⁰⁰ com atendimento a pacientes do Distrito Federal e casos de alguns municípios dos estados de Goiás, Minas Gerais e Bahia.^{101, 102} Neste serviço, quando um caso suspeito de LTA é identificado, procede-se a rotina de coleta de material para exame histopatológico, visualização direta por microscópio, cultura *in vitro* e eventualmente *in vivo* para *Leishmania*, teste sorológico (IFI), além de realização de IDRМ e encaminhamento para avaliação otorrinolaringológica. Nos últimos anos, tem sido realizada também coleta de material para teste molecular (PCR). Exames complementares como cultura para fungos, bactérias e micobactérias são solicitados de maneira individual, de acordo com a avaliação clínica do médico assistente. O diagnóstico é realizado quando ocorre compatibilidade clínica e epidemiológica, associada a dois ou mais exames complementares compatíveis. Na presença de exames parasitológicos positivos, não é necessária a positividade de outro teste para o diagnóstico. Diante da confirmação do caso, realiza-se uma avaliação da condição clínica e dos exames complementares para identificação de potenciais contraindicações aos tratamentos específicos. É comum deparar-se com casos especiais, como pacientes com condições socioeconômicas que dificultam adesão ao tratamento, idosos, gestantes, coinfectados pelo

HIV, cardiopatas, hepatopatas ou nefropatas. Para esses casos, o uso de Sb5+ de forma sistêmica deve ser visto com cautela. Evidências científicas com bons resultados do tratamento com Sb5+ administrado de forma intralesional^{89, 91} incentivaram a realização dessa técnica no HUB há mais de 10 anos.

Devido a esses fatores, para esse estudo, o HUB foi escolhido para a avaliação do tratamento com IL-NMG, comparados com casos tratados com injeção intravenosa de NMG (IV-NMG), conforme recomendações do MS e OPAS.^{1, 7}

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

- Avaliar dados de eficácia e eventos adversos de pacientes com leishmaniose tegumentar forma cutânea que foram submetidos ao tratamento com N-metil glucamina via intralesional, comparados aos pacientes tratados com N-metil glucamina via sistêmica, conforme recomendações do Ministério da Saúde.

3.2 Objetivos secundários

- Comparar o perfil clínico e epidemiológico entre os grupos, avaliando características como idade, sexo, peso, comorbidades, tratamento prévio para leishmaniose tegumentar e dados referentes às lesões dermatológicas (tempo de evolução, número, maior diâmetro, formato e localização principal);
- Comparar dados de tratamento entre os grupos, como dose de N-metil glucamina, interrupção e tempo de tratamento;
- Analisar características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas dos pacientes do grupo tratado com N-metil glucamina via intralesional e, dentro desse grupo, comparar os que evoluíram para cura com os que evoluíram para falha terapêutica;
- Analisar os fatores que influenciaram de forma independente o desfecho cura e eventos adversos;
- Descrever o tipo dos eventos adversos apresentados pelos sujeitos, com foco em eventos locais e sistêmicos (cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade).

4 MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo no HUB, ambulatório de leishmaniose, abrangendo o período de 1999 a 2017, com intuito de avaliar e comparar o tratamento de LC com IL-NMG e IV-NMG. Os dados gerais dos pacientes atendidos nesse ambulatório ficam armazenados em banco de dados secundário, o qual, juntamente com relatos em prontuário médico, foram utilizados para realização deste estudo.

Tratamento com IL-NMG:

Neste centro, durante o período do estudo, a IL-NMG foi considerada como possibilidade de tratamento para pacientes com LC que apresentem até 2 lesões. O protocolo institucional utilizado foi de 4 sessões de injeção intralesional de NMG, com intervalo de 7 dias. O tratamento poderia se estender por até 8 sessões semanais a depender da evolução clínica. Para o procedimento, foram realizadas ações de assepsia e antissepsia, delimitação da lesão em quadrantes, introdução de agulha de calibre fino em um ângulo de 30 a 45° com a pele, sendo o ponto de introdução fora da lesão, com agulha direcionada para o centro, no tecido subcutâneo. Após esse processo, era procedida a aspiração. Se negativa, ocorria a injeção de NMG. Era possível repetir as injeções nos outros quadrantes, até atingir volume suficiente para elevação da base da lesão (aproximadamente 1 ml de NMG/cm² de área de lesão) (Figura 15).

Figura 15 - Técnica de aplicação de N-metil glucamina intralesional



Fonte: própria autora (Hospital Universitário de Brasília)

Tratamento com IV-NMG:

A terapia com IV-NMG foi realizada com a dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por via intravenosa, por 20 dias, não ultrapassando a dose diária de 15 ml de NMG, de acordo com as recomendações do MS e OPAS.^{1,7}

Crítérios de inclusão:

Diagnóstico de LC e tratamento com NMG intravenoso ou intralesional. A definição de caso de LC foi realizada por critério de compatibilidade clínica e epidemiológica (lesões de pele ulceradas ou não, com evolução maior ou igual a 3 semanas, com exposição à área de transmissão de leishmaniose). Além disso, eram necessários dois ou mais testes complementares compatíveis, como IDRM, IFI ou exame histopatológico.²⁴ Também era confirmado o diagnóstico quando um exame parasitológico positivo, como exame direto, cultura, PCR ou identificação de parasito no histopatológico.

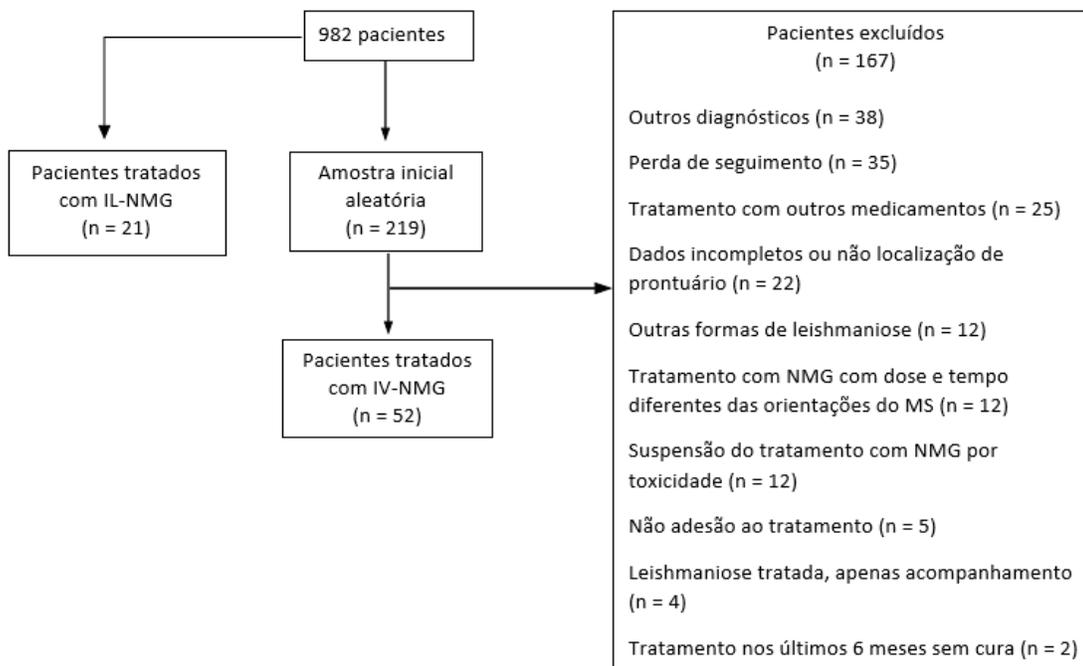
Crêterios de exclusão:

Foram excluídos pacientes com lesões mucosas, LCD, mais de 10 lesões, tratamento para LTA nos seis meses anteriores   avalia o principal, perda de seguimento em menos de três meses após o tratamento, imunossupressão, HIV, tuberculose e hanseníase.

Amostragem:

No período avaliado pelo estudo, o banco de dados secundário do ambulatório de leishmaniose foi composto por 982 pacientes. Como o tratamento com IL-NMG   menos frequente, todos os pacientes tratados com essa modalidade foram selecionados e, após aplica o de cr terios de inclusão e exclusão, todos os 21 foram incluídos. Para o grupo tratado com IV-NMG, foi feita aleatoriza o dos casos do banco de dados por meio de software e foram avaliados 219 prontuários, sem realiza o de cáculo amostral. Após aplica o de cr terios de inclusão e exclusão, foram incluídos 52 pacientes neste grupo (Figura 16).

Figura 16 - Fluxograma elucidando o processo de amostragem.



Fonte: produ o da própria autora.

Legenda: IL-NMG = N-metil glucamina via intralesional; IV-NMG = N-metil glucamina via intravenosa; n = número de sujeitos; NMG = N-metil glucamina; MS = Ministério da Saúde

Dados coletados:

- Dados demográficos: sexo, idade, peso;
- Dados clínicos: dados referentes às lesões dermatológicas (tempo de evolução, número, maior diâmetro, formato e localização principal), tratamento prévio para LTA e associação de comorbidades;
- Dados do tratamento: tipo de tratamento instituído; dose de Sb5+ (total e por aplicação/dia de tratamento); duração do tratamento; ocorrência e duração da interrupção; eventos adversos e cura.

Definição dos desfechos eventos adversos, interrupção e cura:

Como rotina do ambulatório, durante o tratamento com NMG, os pacientes foram monitorados semanalmente para identificação EAs, caracterizados como alterações clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas que ocorreram durante o tratamento, sem possível relação causal fatores externos.

Foi considerada interrupção do tratamento quando mais de 7 dias sem aplicação do medicamento no grupo tratado com IL-NMG, conforme protocolo institucional. No grupo tratado com IV-NMG, foi considerada interrupção quando mais de 1 dia sem aplicação do medicamento, baseado na meia-vida da NMG de aproximadamente $32,8 \pm 3,8$ h.¹⁰³

Para definição de cura, utilizou-se o critério de epitelização completa da lesão até 90 dias após o término do tratamento para ambos os grupos. O tempo de seguimento foi de 3 meses.

Ética:

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, com número de registro na Plataforma Brasil 71309217.0.0000.5558 (Anexo A). Por se tratar de estudo retrospectivo com uso de dados secundários, foi autorizada a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em casos de dificuldade de contato com o paciente (Apêndice A).

Análise estatística:

Para comparação de dados entre os dois grupos de tratamento, foram utilizados os testes t de Student ou Mann-Whitney para as variáveis quantitativas, e os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis qualitativas.

A análise estatística consistiu na obtenção de frequências das variáveis de interesse, obtenção das incidências com os respectivos intervalos de confiança das características das variáveis em estudo associadas a ocorrência de cura e EAs, análise bivariada, empregando como medida de efeito a razão de incidências e seus respectivos intervalos de confiança; análise de regressão de Poisson múltipla com variância robusta.

No presente estudo, a ocorrência de cura e EAs foram consideradas as variáveis dependentes. As variáveis independentes coletadas foram: sexo (masculino; feminino), idade (≤ 36 ; > 36 anos); tempo de evolução da lesões (≤ 4 ; > 4 meses); número de lesões (≤ 1 ; > 1); diâmetro das lesões (≤ 1 ; > 1 cm); dose de Sb5+ (≤ 10 ; > 10 mg/kg/dia); grupo (II; IV); comorbidades associadas, interrupção e cura (todas com respostas não ou sim). Para categorização das variáveis quantitativas citadas, foram feitos cálculos de mediana, primeiro e terceiro quartis, e foram utilizados valores que mais se ajustaram às respectivas variáveis. A análise se deu em duas etapas: bivariada e múltipla, em ambas, as taxas de incidência e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança foram calculados.

Na análise bivariada verificou-se a associação entre cada variável independente e a ocorrência de cura e EAs e aquelas que apresentaram $p < 0,25$ foram selecionadas para serem incluídas na análise multivariada. Na análise múltipla, os modelos foram construídos pela exclusão consecutiva de uma variável de cada modelo completo que apresentava o maior valor de p do teste de Wald, conforme descrito por Hosmer e Lemeshow¹⁰⁴ e reajustando-se e verificando-se a estabilidade do modelo após a retirada de cada variável, de forma a obter um modelo mais parcimonioso e que melhor ajustasse aos dados. Uma vez que o modelo final foi obtido, as variáveis que tinham sido excluídas após a análise bivariada foram adicionadas ao modelo, uma a uma, e a análise de regressão de Poisson foi repetida para identificar as variáveis que poderiam dar uma contribuição ao modelo na presença de outra variáveis. Permaneceram no modelo final somente aquelas variáveis com $p < 0,05$.

Multicolinearidade entre as variáveis independentes foi avaliada. Considerou como limite da presença de multicolinearidade se o indicador de tolerância assume valores menores que 0,403.

Considerou-se significativo $p < 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4.

5 RESULTADOS

Setenta e três pacientes foram incluídos neste estudo, 21 foram tratados com IL-NMG (grupo IL) e 52 tratados com IV-NMG (grupo IV). A tabela 1 demonstra características clínicas e epidemiológicas dos grupos IL e IV. Houve predomínio do sexo masculino nos dois grupos, com 16 pacientes (76,20%) no grupo IL e 36 (69,20%) no IV, sem diferença estatística. A idade média foi maior no grupo IL (49,86 anos) comparada ao IV (33,12 anos); $p=0,003$. Não houve diferença nos dados de peso em ambos os grupos.

Na avaliação de características clínicas, em ambos os grupos, as lesões predominantes foram úlceras, com localização principal nos MMII. Em relação ao tamanho das lesões, não houve diferença estatística do grupo IL (3,11 cm) em relação ao IV (3,70 cm). O número de lesões foi menor no grupo IL (1,10 lesões) em comparação ao IV (1,90 lesões), $p= 0,006$. O tempo de evolução das lesões foi semelhante entre os grupos IL (5,01 meses) e IV (6,90 meses). Em relação aos casos novos (sem tratamento prévio para LTA), a prevalência foi maior no grupo IV, comparada ao IL, $p=0,021$. A prevalência de comorbidades foi maior no grupo IL, com 11 pacientes (52,40%), comparada ao IV, com 11 (21,30%), $p= 0,008$.

Tabela 1 - Comparação entre os 2 grupos do estudo considerando características clínicas e epidemiológicas pré-tratamento.

Variáveis	Grupo		p-valor
	IL (n = 21)	IV (n = 52)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	49,86 (21,34)	33,12 (18,81)	0,003
Tempo de evolução das lesões (meses)	5,01 (5,21)	6,90 (14,52)	0,798
Número de lesões	1,10 (0,30)	1,90 (1,56)	0,006
Diâmetro das lesões (cm)	3,11 (1,84)	3,70 (2,45)	0,316
Peso (kg)	60,00 (5,37)	60,89 (18,62)	0,608
	n (%)	n (%)	
Sexo			0,552
Masculino	16 (76,20)	36 (69,20)	
Feminino	5 (23,80)	16 (30,80)	
Formato da lesão			-
Úlcera	12 (57,10)	45 (88,20)	
Placa	9 (42,90)	4 (9,80)	
Nódulo	0 (0,00)	1 (2,00)	
Localização principal da lesão			-
MMSS	8 (38,10)	17 (33,30)	
MMII	11 (52,40)	22 (43,10)	
Tronco	1 (4,80)	7 (13,70)	
Face e pescoço	1 (4,80)	5 (9,80)	
Caso novo (sem tratamento prévio)	18 (85,70)	52 (100,00)	0,021
Comorbidades	11 (52,40)	11 (21,20)	0,008

Legenda: IL = tratamento com antimoniato de meglumina intralesional; IV = tratamento com antimoniato de meglumina intravenoso; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

A tabela 2 demonstra a análise comparativa das informações de tratamento entre os 2 grupos. A dose total de NMG foi menor no grupo IL (1012,50 mg) em comparação ao IV (20574,78 mg); $p < 0,001$. A duração do tratamento foi maior no grupo IL (30,33 dias) comparado ao IV (20 dias); $p < 0,001$. A taxa de interrupção do tratamento foi semelhante entre os grupos, ocorrendo em 9 pacientes (42,90%) do grupo IL e em 13 (25,00%) do IV;

$p=0,132$. A incidência de EAs também foi semelhante entre os grupos, com 11 pacientes (52,40%) no IL e 28 (53,80%) no IV; $p=0,91$. A taxa de cura em 3 meses foi menor no grupo IL, com 14 pacientes (66,70%) curados, em comparação ao IV, com 51 (98,10%); $p<0,001$.

Tabela 2 - Comparação entre os 2 grupos do estudo considerando os dados dos tratamentos.

Variáveis	Grupo		p-valor
	IL (n = 21)	IV (n = 52)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Duração do tratamento (dias)	30,33 (9,73)	20,00 (0,00)	<0,001
Duração da interrupção (dias)	8,11 (14,05)	2,06 (4,23)	0,153
Duração total do tratamento (dias)	37,67 (22,08)	22,06 (4,23)	<0,001
Dose total de Sb5+ (mg)	1012,50 (613,95)	20574,78 (5237,45)	<0,001
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)	0,48 (0,23)	17,13 (2,96)	<0,001
	n (%)	n (%)	
Interrupção do tratamento	9 (42,90)	13 (25,00)	0,132
Cura	14 (66,70)	51 (98,10)	<0,001
Eventos adversos	11 (52,40)	28 (53,80)	0,91

Legenda: IL = tratamento com antimoniato de meglumina intralesional; IV = tratamento com antimoniato de meglumina intravenoso; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; Sb5+ = antimônio pentavalente.

A tabela 3 demonstra dados de comparação entre pacientes do grupo IL curados (n = 14) e não curados (n = 7). Pacientes com lesões nos MMSS do grupo IL estiveram mais associados à cura enquanto lesões em MMII estiveram mais associadas a falha terapêutica ($p=0,0184$). Em relação às demais características, não houve diferença entre os subgrupos (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação epidemiológica, clínica e terapêutica entre os subgrupos IL curado e IL não curado.

Variáveis	Grupo IL - cura		p-valor
	Não (n = 7)	Sim (n = 14)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Idade (anos)	50,43 (14,03)	49,57 (24,68)	1,000
Tempo de evolução das lesões (meses)	4,33 (3,78)	5,36 (5,90)	0,762
Número de lesões	1,14 (0,38)	1,07 (0,27)	0,660
Diâmetro das lesões (cm)	3,53 (0,84)	2,91 (1,87)	0,430
Duração do tratamento (dias)	33,00 (11,22)	29,00 (9,05)	0,325
Duração da interrupção (dias)	10,50 (16,42)	7,00 (13,40)	0,509
Duração total do tratamento (dias)	42,00 (25,56)	35,50 (20,81)	0,218
Dose total de Sb5+ (mg)	1324,93 (753,60)	856,29 (488,81)	0,124
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)	0,54 (0,20)	0,45 (0,25)	0,263
	n (%)	n (%)	
Sexo			0,624
Masculino	6 (37,50)	10 (62,50)	
Feminino	1 (20,00)	4 (80,00)	
Formato da lesão			0,642
Úlcera	5 (41,67)	7 (58,33)	
Placa	2 (22,22)	7 (58,33)	
Localização principal da lesão			0,018
MMSS	0 (0,00)	8 (100,00)	
MMII	6 (54,55)	5 (45,45)	
Tronco	1 (100,00)	0 (0,00)	
Face e pescoço	0 (0,00)	1 (100,00)	
Caso novo (sem tratamento prévio)	6 (33,33)	12 (66,67)	1,000
Comorbidades	3 (27,27)	8 (72,73)	0,659

Legenda: IL = tratamento com antimoniato de meglumina intralesional; DP = desvio padrão; n = número de pacientes; Sb5+ = antimônio pentavalente; MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores.

Na avaliação das características do grupo IL, 19 pacientes (90,48%) apresentaram apenas 1 lesão, sendo que o diâmetro variou de 1 a 7 cm (média 3,11 cm). O volume de NMG injetado por via intralesional foi de 1 a 5 ml por sessão, com número de sessões variando de 2

a 8. O volume médio foi de 2,88 ml de NMG e a média de sessões foi de 4,33. Embora o protocolo inicial fosse de 4 infiltrações semanais, 3 pacientes (14,29%) receberam menos aplicações devido a EAs e 5 (23,81%) receberam mais de 4 por baixa resposta clínica. Onze pacientes (52,38%) do grupo IL apresentaram EAs. Houve relatos de 7 casos de sinais inflamatórios locais de intensidade leve a moderada (33,33%), 3 casos de cardiotoxicidade (aumento do QTc, bradicardia, inversão de onda T, taquicardia sinusal e extra-sístoles) (14,29%), 2 casos de cefaléia (9,52%), 2 casos de mialgia (9,52%) e 1 caso de elevação de enzimas hepatoceculares (4,76%).

Na avaliação do grupo IV, 29 pacientes (55,77%) apresentaram apenas 1 lesão, sendo que o diâmetro variou de 1 a 7 cm (média 3,7 cm). O volume de NMG injetado por dia variou de 4 a 15ml (média 12,7 ml) e a duração do tratamento foi de 20 dias. Vinte e oito pacientes (53,80%) apresentaram EAs. Houve 11 casos de mialgia (21,15%), 7 de artralgia (13,46%), 4 de sinais inflamatórios no local da lesão (7,69%), 4 de elevação de amilase (7,69%), 4 de cefaleia (7,69%), 4 de cardiotoxicidade (7,69%), 2 de nefrotoxicidade (3,85%) e 2 de elevação de transaminases (3,85%). Também foram evidenciados casos de epigastralgia, hiporexia, hipotensão, dispneia, astenia e tontura, todos com relatos únicos (1,93%).

Avaliação da cura:

Para a realização da análise bivariada, foram excluídos 2 pacientes do grupo IL e 11 do grupo IV por falta de dados nos registros em prontuário, impossibilitando a análise. Conforme demonstrado pela tabela 4, houve associação significativa entre a ocorrência de cura e as seguintes variáveis: sexo feminino (RR=1,19, IC 95% : 1,05-1,35), idade ≤ 36 anos (RR=1,22, IC 95% : 1,00-1,48), diâmetro da lesão ≤ 1 cm (RR=1,15, IC 95% : 1,04-1,27), dose de Sb5 ≥ 10 mg/kg/dia (RR=1,43, IC 95% : 1,05-1,94) e uso de IV-NMG (RR=1,43, IC 95% : 1,05-1,94). O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,60 a 0,95, mostrando que não há forte multicolinearidade entre as variáveis independentes. A análise multivariada mostrou que pacientes do sexo feminino (RR=1,16, IC : 95% 1,02-1,33), pacientes com diâmetro de lesão ≤ 1 cm (RR=1,25, IC 95% : 1,00-1,56) e pacientes que usaram IV-NMG (RR=1,43, IC95% : 1,06-1,93) estão mais associados à ocorrência de cura (Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 - Taxa de cura conforme as variáveis estudadas.

Variáveis	Frequência (n = 60)	Taxa de cura (%)	IC 95 %
Sexo			
Masculino	44	84,09	72,96-95,22
Feminino	16	100,00	100,00-100,00
Idade (anos)			
≤ 36	31	96,77	90,37-100,00
> 36	29	79,31	64,13-94,49
Tempo de evolução das lesões (meses)			
≤ 4	42	85,71	74,82-96,61
> 4	18	94,44	83,55-100,00
Número de lesões			
≤ 1	38	86,84	75,78-97,91
> 1	22	90,91	78,54-100,00
Diâmetro das lesões (cm)			
≤ 1	6	100,00	100,00-100,00
> 1	54	87,04	77,81-96,26
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)			
≤ 10	19	68,42	46,90-89,94
> 10	41	97,56	92,70-100,00
Interrupção do tratamento			
Não	44	90,91	82,16-99,65
Sim	16	81,25	61,56-100,00
Eventos adversos			
Não	30	86,67	74,14-99,19
Sim	30	90,00	78,95-100,00
Comorbidades			
Não	43	88,37	78,51-98,24
Sim	17	88,23	72,47-100,00
Grupo			
IL	19	68,42	46,90-89,94
IV	41	97,56	92,70-100,00

Legenda: n = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; Sb5+ = antimonial pentavalente; IL = tratamento com antimoniato de meglumina intralesional; IV = tratamento com antimoniato de meglumina intravenoso.

Tabela 5 – Análise multivariada referente ao desfecho cura: distribuição das variáveis de estudo de acordo com o risco relativo bruto e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

Variáveis	RR Bruto		RR Ajustado*	
	RR (IC 95 %)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
Sexo		0,008		0,023
Masculino	1	-	1	-
Feminino	1,19 (1,05-1,35)	0,008	1,16 (1,02-1,33)	0,023
Idade (anos)		0,047		-
≤ 36	1,22 (1,00-1,48)	0,047	-	-
> 36	1	-	-	-
Tempo de evolução (meses)		0,254		-
≤ 4	1	-	-	-
> 4	1,10 (0,93-1,30)	0,254	-	-
Número de lesões		0,620		-
≤ 1	1	-	-	-
> 1	1,05 (0,87-1,25)	0,620	-	-
Diâmetro das lesões (cm)		0,008		0,048
≤ 1	1,15(1,04-1,27)	0,008	1,25 (1,00-1,56)	0,048
> 1	1	-	1	-
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)		0,025		-
≤ 10	1	-	-	-
> 10	1,43 (1,05-1,94)	0,025	-	-
Interrupção do tratamento		0,385		-
Não	1,12 (0,87-1,44)	0,385	-	-
Sim	1	-	-	-
Eventos adversos		0,688		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,04 (0,86-1,25)	-	-	-
Comorbidades		0,988		-
Não	1,00 (0,82-1,23)	0,988	-	-
Sim	1	-	-	-
Grupo		0,025		0,018
IL	1	-	1	-
IV	1,43 (1,05-1,94)	0,025	1,43 (1,06-1,93)	0,018

Legenda: * Ajustado por sexo, diâmetro da lesão e grupo; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; Sb5+ = antimônio pentavalente; IL = tratamento com antimônio de meglumina intralesional; IV = tratamento com antimônio de meglumina intravenoso.

Associação de eventos adversos:

Para a realização da análise bivariada, foram excluídos 2 pacientes do grupo IL e 11 do grupo IV por falta de dados nos registros em prontuário, impossibilitando a análise. Conforme tabela 6, houve associação significativa entre a ocorrência de EAs e as seguintes variáveis: interrupção do tratamento (RR=2,10, IC 95%: 1,35-3,27) e presença de comorbidades (RR=2,21, IC95%: 1,42-3,46). O indicador de tolerância para multicolinearidade variou de 0,60 a 0,95, indicando que não há forte multicolinearidade entre as variáveis independentes. A análise multivariada mostrou que pacientes que interromperam o tratamento (RR=1,60, IC 95% : 1,00-2,63) e pacientes com comorbidades (RR = 1,78, IC 95% : 1,06-2,98) estão mais associados à ocorrência de EAs (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Taxa de eventos adversos conforme variáveis estudadas.

Variáveis	Frequência (n = 60)	Taxa de eventos adversos (%)	IC 95 %
Sexo			
Masculino	44	45,45	30,31-60,60
Feminino	16	62,50	38,08-86,92
Idade (anos)			
≤ 36	31	41,93	24,05-59,82
> 36	29	58,62	40,17-77,08
Tempo de evolução das lesões (meses)			
≤ 4	42	50,00	34,43-65,57
> 4	18	50,00	26,22-73,78
Número de lesões			
≤ 1	38	50,00	33,63-66,37
> 1	22	50,00	28,49-71,51
Diâmetro das lesões (cm)			
≤ 1	6	16,67	0,00-47,37
> 1	54	53,70	40,01-67,40
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)			
≤ 10	19	47,37	24,25-70,48
> 10	41	51,22	35,47-66,97
Interrupção do tratamento			
Não	44	38,64	23,82-53,45
Sim	16	81,25	61,56-100,00
Cura			
Não	7	42,86	5,11-80,60
Sim	53	50,94	37,09-64,80
Comorbidades			
Não	43	37,21	22,33-52,08
Sim	17	82,35	63,70-100,00
Grupo			
IL	19	47,37	24,25-70,48
IV	41	51,22	35,47-66,97

Legenda: n = número de pacientes; IC = intervalo de confiança; Sb5+ = antimonial pentavalente; IL = tratamento com antimoniato de meglumina intralesional; IV = tratamento com antimoniato de meglumina intravenoso.

Tabela 7 - Análise multivariada referente aos eventos adversos: distribuição das variáveis de estudo de acordo com o risco relativo bruto e ajustado conforme modelo de regressão de Poisson com variância robusta e seus respectivos intervalos de 95 % de confiança.

Variáveis	RR Bruto		RR Ajustado*	
	RR (IC 95 %)	p-valor	RR (IC 95%)	p-valor
Sexo		0,211		-
Masculino	1	-	-	-
Feminino	1,37 (0,83-2,26)	0,211	-	-
Idade (anos)		0,202		-
≤ 36	1,40 (0,83-2,34)	0,202	-	-
> 36	1	-	-	-
Tempo de evolução (meses)		1,000		-
≤ 4	1	-	-	-
> 4	1,00 (0,58-1,74)	1,000	-	-
Número de lesões		1,000		-
≤ 1	1	-	-	-
> 1	1,00 (0,59-1,69)	1,000	-	-
Diâmetro das lesões (cm)		0,204		-
≤ 1	3,22 (0,53-19,62)	0,204	-	-
> 1	1	-	-	-
Dose de Sb5+ (mg/kg/dia)		0,785		-
≤ 10	1	-	-	-
> 10	1,08 (0,62-1,89)	0,785	-	-
Interrupção do tratamento		0,001		0,049
Não	1	-	1	-
Sim	2,10 (1,35-3,27)	0,001	1,60 (1,00-2,63)	0,049
Cura		0,705		-
Não	1	-	-	-
Sim	1,19 (0,49-2,91)	0,705	-	-
Comorbidades		0,001		0,027
Não	1	-	1	-
Sim	2,21 (1,42-3,46)	0,001	1,78 (1,06-2,98)	0,027
Grupo		0,785		-
IL	1	-	-	-
IV	1,08 (0,62-1,89)	0,785	-	-

Legenda: * Ajustado por sexo, diâmetro da lesão e grupo; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança; Sb5+ = antimônio pentavalente; IL = tratamento com antimônio de meglumina intralésional; IV = tratamento com antimônio de meglumina intravenoso.

6 DISCUSSÃO

A leishmaniose tegumentar do Velho Mundo, apesar do potencial desfigurante, é uma doença na maioria das vezes autolimitada e restrita à pele. Há uma diversidade de tratamentos locais propostos para essa doença, como uso tópico de antifúngicos, paromomicina, miltefosina, dapsona e ácido tricloroacético; uso intralesional de Sb5+, sulfato de zinco e metronidazol; uso de laser, crioterapia, termoterapia, terapia fotodinâmica, dentre outros.^{80, 105} Na leishmaniose tegumentar do Novo Mundo, a evolução da doença é diferente, com baixa taxa de cicatrização espontânea, podendo evoluir para acometimento mucoso, com má resposta terapêutica e grande morbidade.^{31, 89} Essa foi por muito tempo a principal justificativa para a preferência por tratamentos sistêmicos para LTA, mesmo com maior custo e possibilidade de toxicidade, além de ter ocasionado atraso no uso de tratamentos locais, como a IL-NMG. Em vários centros de referência, essa técnica foi introduzida como possibilidade de tratamento para LCL em grupos especiais.⁸⁸ Em 2010, a OMS emitiu relatório incentivando tratamentos locais para forma cutânea de LTA em situações especiais.¹⁰⁶ Nos anos seguintes, publicações da OPAS e do MS abordaram a IL-NMG como possibilidade de tratamento local.^{7, 90}

No HUB a IL-NMG foi introduzida como tratamento alternativo para casos localizados de LC. Os resultados desse estudo de maior idade média, maior prevalência de comorbidades e menor número de lesões no grupo IL refletem o perfil de indicação dessa técnica no HUB. Trata-se portanto de população naturalmente com características potenciais que podem afetar o processo de cura.¹⁰⁷

Dos pacientes do grupo IL, 52,4% tinham comorbidades, 90,48% apresentavam apenas 1 lesão, com diâmetro médio de 3,11 cm. Em outro centro de referência, o motivo da indicação da terapia intralesional em 58% dos pacientes foi a presença de contraindicação ao Sb5+ sistêmico, incluindo idosos e comorbidades.⁸⁸ Outros estudos demonstraram características como idade média elevada (acima de 60 anos)^{88, 92} e muitos casos com lesão única.^{88, 89} Apesar de essa técnica ter como indicação doença localizada, tal fato não impede sua ampla utilização, já que mais de 70% dos casos de LC no Novo Mundo possuem apenas 1 lesão.¹⁰⁸

O grupo IL também teve uma porcentagem maior de tratamentos prévios para LTA quando comparado ao IV. Uma possível explicação é a presença de EAs em terapias sistêmicas prévias, dificultando a conclusão do tratamento e cura da doença. Nesses casos, a

terapia com IL-NMG pode ter sido indicada por um possível melhor perfil de segurança. Em outro estudo retrospectivo, 16,1% dos pacientes submetidos à IL-NMG tiveram indicação por falha com tratamento sistêmico prévio e 12,9% por EAs graves com Sb5+ sistêmico.⁸⁸ Além disso, é possível que a IL-NMG tenha sido indicada como tratamento alternativo para casos de falha terapêutica.

A duração média do tratamento no grupo IL foi significativamente maior (30,33 dias), quando comparada ao IV (20 dias). Após realização de análise multivariada, não foi verificada associação da duração do tratamento com o desfecho cura. Também não houve diferença entre os subgrupos IL cura e não cura no quesito duração de tratamento, assim como descrito por Silva *et al.*⁸⁸ Em revisão sistemática, foi observada maior taxa de cura quando o tempo de tratamento com IL-NMG foi superior a 14 dias.⁸⁷ No presente estudo, a duração mínima do tratamento no grupo IL foi de 14 dias, não sendo possível comparar com o resultado do trabalho supracitado. Apesar de a duração total do tratamento ter sido maior no grupo IL, quantidade de idas a unidade de saúde neste grupo foi menor. Enquanto o protocolo com IV-NMG envolve visitas diárias a unidade de saúde por 20 dias, o protocolo com IL-NMG possibilita redução do número de visitas e maior espaçamento entre elas, favorecendo a adesão ao tratamento, principalmente de pacientes com condições socio-econômicas desfavoráveis.

O protocolo desse estudo para o grupo IL foi aplicação intralesional semanal de NMG. O volume injetado por sessão foi de 1 a 5 ml (média 2,88 ml) e o número de sessões variou de 2 a 8 (média 4,33), sendo 61,90% dos pacientes foram submetidos a 4 aplicações. As publicações iniciais dessa técnica são sobre casos de leishmaniose cutânea do Velho Mundo, onde o intervalo médio entre as aplicações é de 3 a 7 dias, sendo 7 dias o mais comum, com duração em geral de até 10 infiltrações.⁸⁰ Nos estudos sobre leishmaniose no Novo Mundo, os intervalos são muito variáveis, abrangendo 1 a 15 dias, com o número máximo de 10 infiltrações.⁸⁷ As recomendações da OPAS são 1 a 5 infiltrações de 1 a 5 ml de NMG por sessão, a cada 3 a 7 dias.¹ O MS recomenda 1 a 3 infiltrações de aproximadamente 5 ml de NMG por sessão, com intervalo de 15 dias.⁷ Essa heterogeneidade de recomendações e resultados dificulta a comparação com dados prévios da literatura.

Alguns autores demonstraram que lesões localizadas em MMII precisam de mais tempo para curar e que a estase venosa pode ser um fator de atraso.^{89, 109, 110} O mesmo resultado foi encontrado no grupo IL, no qual lesões localizadas em MMSS estiveram mais associadas à cura do que as localizadas em MMII. As mulheres geralmente apresentam maior

resistência à cicatrização, lesões mais graves e necessidade de doses maiores de Sb5+, uma vez que o estrogênio está relacionado ao aumento da produção de interleucinas 4 e 10, que inibem a produção de INF-alfa e a ativação de macrófagos.^{107, 111} No entanto, neste estudo, as mulheres apresentaram maior taxa de cura.

Uma das vantagens da terapia intralesional é o uso de dose total menor de Sb5+ em uma posologia mais flexível, sem a necessidade de injeção diária⁸⁸ Neste estudo, conforme esperado, o grupo IL recebeu dose menor de Sb5+ em comparação ao grupo IV. Na análise dos subgrupos IL cura e IL não cura, não houve diferença estatística na dose aplicada, resultado semelhante a outro estudo.⁹³ Na análise multivariada, a dose de Sb5+ (mg/kg/dia) não foi diretamente associada aos desfechos EAs e cura. Na literatura, entretanto, é registrada a associação de dependência entre EAs e toxicidade.^{101, 112}

Não houve diferença na taxa de interrupção do tratamento entre os grupos. A maioria dos casos de descontinuação ocorreram por EAs e raramente devido a problemas de adesão. Neste estudo, não observamos diferença na incidência de EAs. No grupo IL, foram relatadas alterações cardíacas em 3 pacientes (elevação do QTc; taquicardia sinusal e extrassístoles; bradicardia e inversão de onda T), com necessidade de interrupção do tratamento. Além disso, houve aumento de transaminases em 1 paciente. Pode-se então presumir a ocorrência de absorção sistêmica do medicamento pela via intralesional, fato já relatado previamente,¹¹² inclusive com indicação de semelhança farmacocinética com a aplicação por via intramuscular.¹¹³ Alterações laboratoriais e eletrocardiográficas já haviam sido relatadas em pacientes tratados com IL-NMG, incluindo comprometimento hepático, renal e hematológico; e aumento do QTc.^{92, 112} Outro EA identificado foi reação inflamatória local em 7 (33,33%) pacientes, caracterizada por dor, edema, eritema, prurido, bolhas e, em 2 pacientes, infecção secundária. Sinais e sintomas no local da infiltração são os EAs mais comumente relatados após IL-NMG.^{33, 87, 114}

A taxa de cura do grupo IV em nosso estudo foi de 98,1%. Em uma metanálise sobre LC, encontrou-se cura de 76,9%.³⁴ Geralmente são encontrados relatos na faixa de 60 a 90%,³⁶ mas já foi descrita cura de 94,4% a 100% para LC tratada com Sb5+ sistêmico.^{115, 116} Apesar da variabilidade dos dados da literatura, a taxa de cura do grupo IV foi superior ao esperado. O grupo IL apresentou 66,70% de cura, taxa semelhante a relatos prévios.⁹⁷ Em estudo que avaliou 32 pacientes com LC tratados com IL-NMG após má resposta a tratamento sistêmico prévio, observou-se cura em 18 pacientes (56%).¹¹⁷ Uma revisão sistemática recente sobre a técnica intralesional mostra eficácia de 77% na LC, porém as diferentes metodologias

(dose administrada, intervalo entre sessões e duração do tratamento) dificultam análise comparativa.⁸⁷ Outro fator importante é o momento de avaliação do desfecho. Nesse estudo, a cura foi avaliada após 90 dias, mas há estudos que avaliam a cura definitiva após 360 dias.^{97, 115} Foram propostos critérios para padronização de ensaios clínicos que avaliam a forma cutânea da leishmaniose,^{108, 118} um desses critérios é a avaliação da cura definitiva em 180 dias, sendo o dia 1 o primeiro dia do tratamento.

O seguimento deste estudo foi de pelo menos 3 meses, porém houve pacientes com mais tempo de acompanhamento. No grupo IV, 36 pacientes (69,23%) tiveram acompanhamento por mais de 1 ano, sendo que 26 (50%) acompanharam por mais de 2 anos e 10 (19,23%) por mais de 5 anos. No grupo IL, 13 (61,90%) tiveram acompanhamento por mais de 1 ano, sendo que 10 (47,62%) acompanharam por mais de 2 anos e 2 (9,52%) por mais de 5 anos. Não foram registrados casos de LM ou LRC. Em revisão sistemática, a maioria dos estudos de LC tratada com IL-NMG teve seguimento de cerca de 3 meses.⁸⁷ Portanto, é difícil avaliar o envolvimento tardio da mucosa.⁸⁷ É sabido que, mesmo com o tratamento sistêmico adequado, pode haver acometimento mucoso tardio e as evidências científicas não suportam a hipótese de haver mais chance de LM em paciente tratados com medicamentos de uso local.^{114, 119, 120}

7 CONCLUSÃO

Neste estudo, pacientes tratados com IL-NMG tiveram mais incidência de cura do que os tratados com IV-NMG, sem diferença de incidência de eventos adversos.

Comparado ao grupo tratado com IV-NMG, pacientes tratados com IL-NMG tinham maior idade, maiores prevalências de comorbidades e tratamentos prévios para LTA; e menor número de lesões. Ambos os grupos tiveram prevalência maior de sexo masculino, úlceras e lesões localizadas em membros inferiores.

O grupo tratado com IL-NMG teve duração maior do tratamento, menor dose total de NMG e taxa de interrupção do tratamento semelhante ao grupo tratado com IV-NMG.

Dentro do grupo tratado com IL-NMG, constatou-se que a presença de lesão em membros superiores esteve mais associada à cura, enquanto lesão em membros inferiores esteve mais associada à falha terapêutica.

As variáveis sexo feminino, lesão com diâmetro menor que 1 cm e tratamento com IV-NMG estiveram associadas de forma independente com a cura. Enquanto, interrupção do tratamento e presença de comorbidades estiveram associadas à ocorrência de eventos adversos.

Houve descrição de eventos adversos sistêmicos e locais em ambos os grupos.

Esses resultados foram obtidos a partir de anos de experiência em um centro de referência brasileiro, mas existem algumas limitações metodológicas. Os dados foram de apenas um centro, com pequeno número de sujeitos e período limitado de acompanhamento. Não foi possível padronizar completamente a técnica de IL-NMG e características dos pacientes, como idade e presença de comorbidades. Devido a essas limitações, o estudo não tem validade externa e não pode ter conclusões mais assertivas. Todavia, por ser um tratamento com maior possibilidade de adesão do paciente, com uso de menor dose de NMG e conseqüentemente menor custo; recomenda-se a realização de um estudo prospectivo randomizado com uma amostra representativa para uma avaliação mais aprofundada dessa técnica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 OPAS - Organización Panamericana de la Salud. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, D. C.: OPS, 2019.
- 2 BATES, P. A.; ROGERS, M. E. New insights into the developmental biology and transmission mechanisms of *Leishmania*. **Current Molecular Medicine**, v. 4, n. 6, p. 601-609, Sept. 2004.
- 3 ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e35671, May 2012.
- 4 KURIZKY, P.S. *et al.* Cross-sectional screening study for Leishmania DNA and antibodies in biologic-treated patients with psoriasis living in an area endemic for leishmaniasis. **British Journal of Dermatology**, v. 181, n. 6, p. 1337-1339, Sept. 2019.
- 5 VELOZO, D. *et al.* Leishmaniose mucosa fatal em criança. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, p. 255-259, Jun. 2006.
- 6 MAGALHÃES, H. M. T. V. *et al.* Mudança do componente cognitivo da atitude de uma população de região endêmica do sul da Bahia diante da leishmaniose tegumentar. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 23, p. 49-52, Jan.-Mar. 1990.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- 8 OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas**. Washington, D. C.: OPS, 2019.
- 9 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>. Acesso em 30 out. 2019.
- 10 AKHOUNDI, M. *et al.* A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of *Leishmania* Parasites and Sandflies. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 3, p. e0004349, Mar. 2016.

- 11 GONTIJO, B.; CARVALHO, M. D. L. R. D. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 71-80, Jan.-Fev. 2003.
- 12 ASHFORD, R. W. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. **Clinics in dermatology**, v. 14, n. 5, p. 523-532, Sept.-Oct. 1996.
- 13 CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (Estados Unidos). **Leishmaniasis**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>. Acesso em: 30 out. 2019.
- 14 SCOTT, P.; NOVAIS, F. O. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 9, p. 581-592, Sept. 2016.
- 15 CARVALHO, E. M. *et al.* Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 56, n. 4, p. 315-325, Apr. 1994.
- 16 REED, S. G.; SCOTT, P. T-cell and cytokine responses in leishmaniasis. **Current Opinion in Immunology**, v. 5, n. 4, p. 524-531, Aug. 1993.
- 17 CHANG, K. P. *et al.* *Leishmania* model for microbial virulence: the relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. **Acta Tropica**, v. 85, n. 3, p. 375-390, Mar. 2003.
- 18 MARZOCHI, M. C. D. A.; MARZOCHI, K. B. F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 10, p. S359-S375, July 1994.
- 19 HASHIGUCHI, Y. *et al.* Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. **Tropical medicine and health**, v. 44, n. 2, Mar. 2016.
- 20 GOMES, C. M. *et al.* Recurrent cutaneous leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 3, p. 462-464, May-June 2013.
- 21 GOTO, H.; LINDOSO, J. A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 8, n. 4, p. 419-433, Apr. 2010.
- 22 VRIES, H. J.; REEDIJK, S. H.; SCHALLIG, H. D. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 16, n. 2, p. 99-109, Apr. 2015.

- 23 ANTONIO, L. F. *et al.* Montenegro skin test and age of skin lesion as predictors of treatment failure in cutaneous leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 5, p. 375-380, Sept.-Oct. 2014.
- 24 GOMES, C. M. *et al.* Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 5, p. 701-709, Sept.-Oct. 2014.
- 25 WEIGLE, K. A. *et al.* Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 44, n. 3, p. 260-271, Mar. 1991.
- 26 BOGGILD, A. K. *et al.* Optimization of microculture and evaluation of miniculture for the isolation of *Leishmania* parasites from cutaneous lesions in Peru. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 79, n. 6, p. 847-852, Dec. 2008.
- 27 PAGHEH, A. *et al.* An improved microculture method for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 38, n. 4, p. 347-351, Dec. 2014.
- 28 SILVA, J. G. *et al.* Comparison among three polymerase chain reaction assays on detection of DNA from *Leishmania* in biological samples from patients with American cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 2, p. 257-259, 2012 Mar.-Apr. 2012.
- 29 SATOW, M. M. *et al.* Applicability of kDNA-PCR for routine diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a tertiary reference hospital. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 55, n. 6, p. 393-399, 2013 Nov.-Dec. 2013.
- 30 BONI, S. M. *et al.* Efficiency of noninvasive sampling methods (swab) together with Polymerase Chain Reaction (PCR) for diagnosing American Tegumentary Leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, p. e38, June 2017.
- 31 COTA, G. F. *et al.* The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149697, Feb. 2016.
- 32 BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2016, **Consulta pública para incorporação da miltefosina**, relatório de número 40.
- 33 MONGE-MAILLO, B.; LOPEZ-VELEZ, R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Drugs**, v. 73, n. 17, p. 1889-1920, Nov. 2013.

- 34 TUON, F. F. *et al.* Treatment of New World cutaneous leishmaniasis-a systematic review with a meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 2, p. 109-124, Feb. 2008.
- 35 VIANNA, G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. **7º Congresso Brasileiro de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 4, p. 426-428, 1912.
- 36 CARVALHO, S. H. *et al.* American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 4, p. 380-391, Apr. 2019.
- 37 FRÉZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old Drugs. **Molecules**, v. 14, n. 7, p. 2317-2336, June 2009.
- 38 LIMA, E. B. *et al.* Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 2, Mar.-Abr. 2007.
- 39 MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I.; DE PAULA-COELHO, V. N. Meglumine antimonate directly increases phagocytosis, superoxide anion and TNF-alpha production, but only via TNF-alpha it indirectly increases nitric oxide production by phagocytes of healthy individuals, in vitro. **International Immunopharmacology**, v. 8, n. 12, p. 1633-1638, Dec. 2008.
- 40 OLIVEIRA, L. F. *et al.* Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Tropica**, v. 118, n. 2, p. 87-96, May 2011.
- 41 LYRA, M. R. *et al.* Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n. 58, Sept. 2016.
- 42 SAMPAIO, R. N. R. *et al.* Morte súbita causada por glucantime. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 63, n. 1, p. 35-37, Jan.-Fev. 1988.
- 43 FURTADO, T. A. Clinical results in the treatment of American leishmaniasis with oral and intravenous amphotericin. **Antibiotics Annual**, v. 7, p. 631-637, Jan. 1959.
- 44 YARDLEY, V.; CROFT, S. L. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 13, n. 4, p. 243-248, Feb. 2000.
- 45 HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. **Drugs**, v. 73, n. 9, p. 919-934, June 2013.

- 46 ANNALORO, C. *et al.* Retrospective evaluation of amphotericin B deoxycholate toxicity in a single centre series of haematopoietic stem cell transplantation recipients. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 3, p. 625-626, Mar. 2009.
- 47 FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 167-194, Abr.-Jun. 2006.
- 48 BARRATT, G.; LEGRAND, P. Comparison of the efficacy and pharmacology of formulations of amphotericin B used in treatment of leishmaniasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 18, n. 6, p. 527-530, Dec. 2005.
- 49 SINGH, O. P.; SUNDAR, S. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. **Frontiers in Immunology**, v. 5, n. 296, June 2014.
- 50 YANG, G.; CHOI, G.; NO, J. H. Antileishmanial Mechanism of Diamidines Involves Targeting Kinetoplasts. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 11, p. 6828-6836, Nov. 2016.
- 51 LAI A FAT, E. J. *et al.* Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 11, p. 796-800, Nov. 2002.
- 52 ROMERO, G. A. *et al.* Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 5, p. 456-465, Nov. 2001.
- 53 JHA, S. N.; SINGH, N. K.; JHA, T. K. Changing response to diamidine compounds in cases of kala-azar unresponsive to antimonial. **Journal of the Association of Physicians of India**, v. 39, n. 4, p. 314-316, Apr. 1991.
- 54 PAULA, C. D. *et al.* A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20mgSbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 365-371, May-June 2003.
- 55 SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 14, n. 1, p. 53-63, Jan. 2013.
- 56 SEIFERT, K.; CROFT, S. L. In vitro and in vivo interactions between miltefosine and other antileishmanial Drugs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 73-79, Jan. 2006.

- 57 COSTA FILHO, A. V. D.; LUCAS, Í. C.; SAMPAIO, R. N. R. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 424-427, Jul.-Ago. 2008.
- 58 REVEIZ, L. *et al.* Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61843, Apr. 2013.
- 59 MACHADO, P. R. *et al.* Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 12, p. e912, Dec. 2010
- 60 RIBEIRO DE JESUS, A. *et al.* Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses and attenuate pathology in *Leishmania* and HTLV-I infections. **International Immunopharmacology**, v. 8, n. 10, p. 1344-1353, Oct. 2008.
- 61 SADEGHIAN, G.; NILFOROUSHZADEH, M. A. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, v. 45, n. 7, p. 819-821, July 2006.
- 62 LESSA, H. A. *et al.* Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, n. 2, p. 87-89, Aug. 2001.
- 63 BRITO, G. *et al.* Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 4, p. 617-620, Apr. 2014.
- 64 MACHADO, P. R. *et al.* Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, n. 6, p. 788-793, Mar. 2007.
- 65 BRASIL. CONITEC- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2015, **Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose tegumentar mucosa**, relatório de número 199.
- 66 BEACH, D. H.; GOAD, L. J.; HOLZ, G. G. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of *Leishmania* promastigotes. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 31, n. 2, p. 149-162, Nov. 1988.

- 67 GALVÃO, E. L.; RABELLO, A.; COTA, G. F. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 10, p. e0186117, Oct. 2017.
- 68 GONZALEZ, U. *et al.* Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 2, p. Cd004834, Apr. 15 2009.
- 69 MOMENI, A. Z.; REISZADAE, M. R.; AMINJAVAHERI, M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimoniate. **International Journal of Dermatology**, v. 41, n. 7, p. 441-443, July 2002.
- 70 VELEZ, I. *et al.* Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**, v. 126, n. 3, p. 232-236, Feb. 1997.
- 71 LAYEGH, P. *et al.* Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 2, p. 172-175, Feb. 2009.
- 72 PANAGIOTOPOULOS, A. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. **International Journal of Dermatology**, v. 44, n. 9, p. 749-752, Sept. 2005.
- 73 LÓPEZ-CARVAJAL, L. *et al.* Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, n. 360, July 2016.
- 74 BERMAN, J. D.; NEVA, F. A. Effect of temperature on multiplication of *Leishmania* amastigotes within human monocyte-derived macrophages in vitro. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 30, n. 2, p. 318-321, Mar. 1981.
- 75 SACKS, D. L.; BARRAL, A.; NEVA, F. A. Thermosensitivity patterns of Old vs. New World cutaneous strains of *Leishmania* growing within mouse peritoneal macrophages in vitro. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 32, n. 2, p. 300-304, Mar. 1983.
- 76 ALSTER, T. S.; TANZI, E. Improvement of neck and cheek laxity with a nonablative radiofrequency device: a lifting experience. **Dermatologic Surgery**, v. 30, n. 4, p. 503-507, Apr. 2004.

- 77 CARDONA-ARIAS, J. A.; VÉLEZ, I. D.; LÓPEZ-CARVAJAL, L. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. e0122569, May 2015.
- 78 GONÇALVES, S. V. C. B.; COSTA, C. H. N. Treatment of cutaneous leishmaniasis with thermotherapy in Brazil: an efficacy and safety study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 93, n. 3, p. 347-355, May-June 2018.
- 79 WOLF NASSIF, P. *et al.* Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Parasitology**, v. 144, n. 8, p. 995-1004, July 2017.
- 80 HERAS-MOSTEIRO, J. *et al.* Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 12, p. CD005067, Dec. 2017.
- 81 BEN SALAH, A. *et al.* Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 6, p. 524-532, Feb. 2013.
- 82 SOSA, N. *et al.* Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 5, p. e0007253, May 2019.
- 83 SANTOS, A. M. D. *et al.* Efeito de uma formulação hidrofílica de paromomicina tópica na leishmaniose cutânea em pacientes com contra-indicações de tratamento com antimonial pentavalente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 5, p. 444-448, Set.-Out. 2008.
- 84 HANNA, E.; ABADI, R.; ABBAS, O. Imiquimod in dermatology: an overview. **International Journal of Dermatology**, v. 55, n. 8, p. 831-844, Aug. 2016.
- 85 SHAMSI MEYMANDI, S. *et al.* Comparative histological and immunohistochemical changes of dry type cutaneous leishmaniasis after administration of meglumine antimoniate, imiquimod or combination therapy. **Archives of Iranian Medicine**, v. 14, n. 4, p. 238-243, July 2011.
- 86 BERBERT, T. R. N. *et al.* Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. **Dermatology Research and Practice**, v. 2018, p. 9014726, Dec. 2018.
- 87 BRITO, N. C.; RABELLO, A.; COTA, G. F. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **PLoS One**, v. 12, n. 9, p. e0184777, Sept. 2017.

- 88 SILVA, R. E. *et al.* Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 8, p. 512-516, Aug. 2016.
- 89 OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil-an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. **International Journal of Dermatology**, v. 36, n. 6, p. 463-468, June 1997.
- 90 OPAS - Organización Panamericana de la Salud. **Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento**. Washington, D.C.: OPS, 2013.
- 91 GADELHA, A. R. *et al.* Tratamento da leishmaniose tegumentar americana com injeções intralesionadas de n-metil-glucamina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 65, n. 4, Jul-Ago. 1990.
- 92 VASCONCELLOS, E. E. C. *et al.* Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 2, p. 257-260, Aug. 2012.
- 93 SOTO, J. *et al.* Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 56, n. 9, p. 1255-1260, May 2013
- 94 SOTO, J. *et al.* Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 4, p. 852-856, Apr. 2016.
- 95 RAMALHO, D. B. *et al.* Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 9, p. e180200, June 2018.
- 96 AÑEZ, N. *et al.* Successful treatment against American cutaneous leishmaniasis by intralesional infiltration of a generic antimonial compound-lidocaine combination. A follow up study. **Acta Tropica**, v. 185, p. 261-266, Sept. 2018.
- 97 DUQUE, M. C. O. *et al.* Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. **Acta Tropica**, v. 193, p. 176-182, May 2019.
- 98 DUQUE, M. C. O. *et al.* Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 774-776, Nov.-Dec. 2016.

- 99 BARRIOS, L. A. *et al.* Intralesional glucantime in *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 1, p. 173-174, 1986.
- 100 GOMES, C. M. *et al.* Field Validation of SYBR Green- and TaqMan-Based Real-Time PCR Using Biopsy and Swab Samples To Diagnose American Tegumentary Leishmaniasis in an Area Where *Leishmania (Viannia) braziliensis* Is Endemic. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, n. 2, p. 526-534, Feb. 2017.
- 101 NAME, R. Q. *et al.* Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. 249-254, Mai.- Jun. 2005.
- 102 SAMPAIO, R. N. R. *et al.* Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 686-690, Nov.-Dez. 2009.
- 103 GOMES, C. M. *et al.* The influence of treatment on the development of leishmaniasis recidiva cutis: a 17-year case-control study in Midwestern Brazil. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 1, p. 109-114, Jan. 2015.
- 104 HOSMER JR, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. **Applied logistic regression**. 3 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2013.
- 105 RIBEIRO, J. B. P. *et al.* Evaluation of the efficacy of systemic miltefosine associated with photodynamic therapy with liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L.) amazonensis* in C57BL/6 mice. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 13, p. 282-290, Mar. 2016.
- 106 WHO – World Health Organization. Control of the Leishmaniases. **Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases**. Geneva: WHO; 22-26 Mar. 2010.
- 107 CONCEIÇÃO-SILVA, F.; LEITE-SILVA, J.; MORGADO, F. N. The Binomial Parasite-Host Immunity in the Healing Process and in Reactivation of Human Tegumentary Leishmaniasis. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. 1308, June 2018.
- 108 OLLIARO, P. *et al.* Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 1, p. e0006141, Jan. 2018.

- 109 SILVA, R. E. D. *et al.* Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous leishmaniasis treatment. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 2, p. 71-79, Feb. 2018.
- 110 SCHUBACH, A. E. O. *et al.* Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 213-217, May-June 2005.
- 111 BACCAN, G. C. *et al.* Hormone levels are associated with clinical markers and cytokine levels in human localized cutaneous leishmaniasis. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, n. 3, p. 548-554, Mar. 2011.
- 112 NEVES, D. B.; CALDAS, E. D.; SAMPAIO, R. N. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis-relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. **Tropical Medicine & International Health**, v. 14, n. 12, p. 1515-1522, Dec. 2009.
- 113 AGUIAR, M. G. *et al.* Plasma antimony determination during cutaneous leishmaniasis treatment with intralesional infiltration of meglumine antimoniate. **Tropical Medicine & International Health**, v. 23, n. 10, p. 1110-1117, Oct. 2018.
- 114 BLUM, J. *et al.* Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. **International Health**, v. 4, n. 3, p. 153-163, Sept. 2012.
- 115 SAHEKI, M. N. *et al.* Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0178592, May 2017.
- 116 MOTTA, J. O. C.; SAMPAIO, R. N. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 3, p. 331-335, Mar. 2012.
- 117 VASCONCELLOS, E. C. F. **Tratamento intralesional da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina no instituto de pesquisa clínica Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro (2002 a julho 2011)**. 2013. Tese (Doutorado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2013.
- 118 OLLIARO, P. *et al.* Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2130, Mar. 2013

- 119 OLIVEIRA-RIBEIRO, C. *et al.* Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 559, Aug. 2017.
- 120 BRAHIM, L. R. *et al.* Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 838-843, Dec. 2017.

ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo de coorte retrospectivo sobre o uso da N-metilglucamina intralesional no tratamento da forma cutânea da Leishmaniose Tegumentar Americana em unidade de saúde com predominância de *L. (V.) braziliensis*.

Pesquisador: Bruna Côrtes Rodrigues

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 71309217.0.0000.5558

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília - HUB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.261.920

Apresentação do Projeto:

Serão estudados retrospectivamente, pela análise de prontuário 20 pacientes com leishmaniose cutânea com foram tratados com com injeção intralesional de N-metilglucamina, constituída por Sb5+ 81mg/ml, na posologia de 1ml/cm² de lesão, 1 aplicação por semana, com duração de até 4 semanas em comparação com 60 pacientes tratados conforme as orientações do MS com 10-20mg Sb5+/kg/dia por via endovenosa por 20 dias para verificar se o tratamento com N-metilglucamina intralesional é comparável em termos de eficácia e efeitos adversos ao tratamento intravenoso ou intramuscular. O desfecho primário será a cura, caracterizada pela reepitelização completa da lesão dermatológica e ausência de áreas de infiltração após 90 dias do término do tratamento. Como desfechos secundários serão analisadas a presença de efeitos adversos, necessidade de interrupção da terapia por mais de sete dias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar dados de eficácia e efeitos adversos de pacientes com Leishmaniose Cutânea que foram submetidos à N-metilglucamina intralesional, comparados aos pacientes com tratamento sistêmico padronizado.

Objetivo Secundário:

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.261.920

Avaliar ambos os grupos quanto a tempo de cura, efeitos adversos locais e sistêmicos (cardiotoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade), dose utilizada, recidiva e evolução para LM. Com isso, obter informações para, se pertinente, auxiliar na padronização dessa técnica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não haverá nenhum risco para os pacientes envolvidos, visto que os dados serão coletados a partir de registros realizados previamente no prontuário.

Benefícios:

Não haverá benefícios primários aos sujeitos da pesquisa. A pesquisa poderá beneficiar pacientes futuros, pois ampliará conhecimentos na área de Leishmaniose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é importante e poderá contribuir para melhor padronização do tratamento da leishmaniose cutânea.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre e esclarecido está adequado e os pesquisadores comprometem-se a procurar os pacientes para assinatura do termo. Entretanto eles referem porém que muitos pacientes residem em locais distantes do centro de pesquisa e é provável que alguns deles não sejam encontrados por desatualização de cadastros no Hospital Universitário de Brasília. Tendo em vista essa dificuldade, é solicitado ao comitê de ética a dispensa para esses casos em que os pacientes não consigam ser encontrados.

Recomendações:

Considerando-se que se trata de um projeto de pesquisa retrospectivo com avaliação do prontuário dos pacientes, e a dificuldade de encontrar alguns pacientes, particularmente os pacientes que moram em áreas endêmicas e vêm ao hospital apenas para o tratamento no período da doença, somos pelo parecer da dispensa do TCLE para esses pacientes que não forem localizados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

pela aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 6ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2017. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

**UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA**



Continuação do Parecer: 2.261.920

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1.- 3.b. e XI.2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_794092.pdf	15/07/2017 19:55:55		Aceito
Outros	termo_de_ciencia1.pdf	15/07/2017 19:47:20	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_de_compromisso1.pdf	15/07/2017 19:42:53	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Guilherme.pdf	15/07/2017 19:27:08	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Dra_Raimunda.pdf	15/07/2017 19:26:32	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Claudia.pdf	15/07/2017 19:26:10	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Ciro.pdf	15/07/2017 19:25:46	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Bruna.pdf	15/07/2017 19:25:17	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Outros	CV_Arthur.pdf	15/07/2017 19:24:51	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	15/07/2017 19:16:57	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	15/07/2017 19:11:37	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa.doc	15/07/2017 19:11:10	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	07/06/2017 02:44:02	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11/05/2017 17:42:36	Bruna Côrtes Rodrigues	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 2.261.920

Não

BRASILIA, 06 de Setembro de 2017

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

O (a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto **ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO SOBRE O USO DA N-METILGLUCAMINA INTRALESIONAL NO TRATAMENTO DA FORMA CUTÂNEA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA EM UNIDADE DE SAÚDE COM PREDOMINÂNCIA DE *L. (V.) Braziliensis***.

O objetivo desta pesquisa é avaliar cura clínica, efeitos adversos e interrupção do tratamento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana cutânea localizada tratados com N-metilglucamina intralesional comparados com pacientes tratados conforme recomendação da Organização Pan-americana de Saúde.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

Como se trata de uma pesquisa retrospectiva, a sua participação será através da permissão para que os pesquisadores consultem o seu prontuário para obter informações anotadas em consultas prévias com a dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). A identificação dos participantes será mantida em sigilo e não será divulgada. O(a) senhor(a) não terá mais contato com os pesquisadores se assim desejar. O(a) senhor(a) não terá nenhum prejuízo ou benefício com esta pesquisa. Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo. Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no HUB podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

Se o(a) Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dr(a). Bruna Côrtes Rodrigues, no HUB telefone: (61) 999094571 ou pelo e-mail brunacr.med@gmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Telefone (61) 3107-1918 E-mail cepfm@unb.br.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura

Bruna Côrtes Rodrigues
Pesquisador Responsável

Brasília, ___ de _____ de _____