



**Universidade Federal do Acre**  
**Centro de Ciências da Saúde e Desporto**  
**Curso de Bacharelado em Medicina**

**Fabiana Costa de Souza**  
**Fábio da Silva Pereira**

**Falha terapêutica no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma  
revisão sistemática**

Rio Branco  
2023

**Fabiana Costa de Souza**

**Fábio da Silva Pereira**

**Falha terapêutica no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma  
revisão sistemática**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Curso de Medicina, da  
Universidade Federal do Acre, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andréia  
Fernandes Brilhante.

Rio Branco

2023

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC

S729f Souza, Fabiana Costa de -  
Falha terapêutica no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana:  
uma revisão sistemática / Fábio da Silva Pereira e Fabiana Costa de Souza;  
Orientadora: Dra. Andréia Fernandes Brilhante. -- 2023.  
20 f.: il.; 30 cm.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Universidade Federal do  
Acre, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Curso de Medicina. Rio  
Branco, 2023.

Inclui referências bibliográficas.

1. Leishmaniose Tegumentar Americana. 2. Falha no Tratamento. 3. Terapia  
medicamentosa. I. Brilhante, Andréia Fernandes (orientadora). II. Título.

CDD: 610

## Sumário

Resumo .....	4
Abstract.....	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	7
2.1 Registro do estudo .....	7
2.2 Estrutura PICOS .....	7
2.3 Estratégia de busca e base de dados.....	8
2.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	8
2.5 Fluxograma de seleção dos artigos .....	8
2.6 Extração de dados .....	9
2.7 Avaliação da qualidade dos estudos .....	9
3. RESULTADOS .....	10
3.1 Falha terapêutica .....	10
4. DISCUSSÃO.....	14
5. CONCLUSÃO.....	16
6. REFERÊNCIAS .....	17

# Falha terapêutica no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma revisão sistemática

Fabiana Costa de Souza<sup>1</sup>, Fábio da Silva Pereira<sup>1</sup>, Andréia Fernandes Brilhante<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre

## RESUMO

**Introdução:** A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma zoonose que ocorre em mais de 85 países no mundo. Na América do Sul, o Brasil figura entre os principais países em registros de casos de Leishmanioses. O tratamento de primeira escolha ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) é o Antimoniato de meglumina, sendo outras opções a Anfotericina B, a Pentamidina, a Pentoxifilina e a Miltefosina. A ocorrência de falha terapêutica, abandono do tratamento e efeitos adversos (EA) variáveis são comuns.

**Objetivos:** Identificar causas de falha terapêutica no tratamento da Leishmaniose Tegumentar dos diferentes tipos de tratamentos disponíveis no Brasil. **Métodos:** Foi utilizado o acrônimo PICOS para identificar a população, a intervenção, a comparação e os desfechos descritos como insucesso terapêutico em estudos clínicos randomizados. Foram realizadas buscas nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, The Cochrane Library, SciELO Brasil, utilizando os termos “Leishmaniasis, Cutaneous”, “treatment”, “therapeutic failure”, “treatment failure” nos últimos 10 anos. A pesquisa foi registrada na base PROSPERO sob o nº CRD42022320928 e a avaliação do risco de viés foi realizada através da ferramenta Cochrane Collaboration. **Resultados:** 514 artigos foram encontrados e, após análise de títulos, resumos e exclusão de duplicatas, 32 estudos foram lidos integralmente e sete incluídos na pesquisa. Adicionalmente, buscas manuais foram feitas nas referências dos artigos selecionados e no Google Scholar e mais quatro estudos foram incluídos, perfazendo um total de 11 estudos e 1060 pacientes avaliados.

**Conclusão:** O insucesso terapêutico ocorreu em menores taxas nos pacientes tratados com Miltefosina 2,5 mg/kg/dia, via oral, por 28 dias, em espécies de *Leishmania* comuns no Brasil, a *brasiliensis* e *guyanensis*, ou naqueles tratados com Pentamidina 7 mg/kg/dose, EV, em 2 ou 3 doses, a cada 7 dias, em espécies de *Leishmania guyanensis*. A taxa de efeitos adversos, falha terapêutica e abandono do tratamento

foram maiores nos pacientes tratados com AM, mesmo em associação com a pentoxifilina. A falha terapêutica se mostrou frequente, ainda que havendo tratamento adequado, diante disso, é urgente a necessidade de inovação de tecnologias ou, pelo menos, otimização daquelas disponíveis, propiciando melhores resultados no tratamento da LT.

**Palavra-chave:** 1. Leishmaniose Tegumentar Americana. 2. Falha no Tratamento. 3. Terapia medicamentosa.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cutaneous Leishmaniasis (TL) is a zoonosis that occurs in more than 85 countries in the world. In South America, Brazil is among the main countries in records of Leishmaniasis cases. The first choice treatment offered by the Unified Health System (SUS) is Meglumine Antimoniate, with other options being Amphotericin B, Pentamidine, Pentoxifylline and Miltefosine. The occurrence of therapeutic failure, treatment abandonment and variable adverse effects (AE) are common. **Objectives:** To identify causes of therapeutic failure in the treatment of Cutaneous Leishmaniasis of the different types of treatments available in Brazil. **Methods:** The acronym PICOS was used to identify the population, intervention, comparison and outcomes described as therapeutic failure in randomized clinical trials. Searches were carried out in the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), PubMed, The Cochrane Library, SciELO Brasil databases, using the terms “Leishmaniasis, Cutaneous”, “treatment”, “therapeutic failure”, “treatment failure”, in the last 10 years. The survey was registered in the PROSPERO database under number CRD42022320928 and the risk of bias assessment was performed using the Cochrane Collaboration tool. **Results:** 514 articles were found and, after analyzing titles, abstracts and excluding duplicates, 32 studies were read in full and seven were included in the search. Additionally, manual searches were performed in the references of the selected articles and in Google Scholar and four more studies were included, making a total of 11 studies and 1060 patients evaluated. **Conclusion:** Therapeutic failure occurred at lower rates in patients treated with Miltefosine 2.5 mg/kg/day, orally, for 28 days, in species of *Leishmania brasiliensis* and *guyanensis*, or in those treated with Pentamidine 7 mg/kg/dose, EV, in 2 or 3 doses, every 7 days, in species of *Leishmania guyanensis*. The rate of adverse effects, treatment failure and treatment abandonment were higher in patients treated with AM, even in association with pentoxifylline. Therapeutic failure

proved to be frequent even with adequate treatment, therefore, there is an urgent need for innovation in technologies or, at least, optimization of those available, providing better results in the treatment of TL.

**Keywords:** 1. American Cutaneous Leishmaniasis. 2. Treatment Failure. 3. Drug therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antroponose com ampla distribuição mundial e já atinge mais de 85 países em vários continentes, afetando anualmente entre 0,7 a 1,3 milhão de pessoas e configura no cenário global como um grande problema de saúde pública dada a seu espectro clínico, diversidade epidemiológica, a capacidade de produzir deformidades e danos psicológicos, com reflexos no campo social e econômico<sup>1</sup>. Nas Américas, nos últimos 20 anos já foram notificados mais de um milhão de casos, sendo o Brasil o país com maior número de registros, com 16.432 casos só no ano 2020<sup>2</sup>.

No Brasil, as leishmanioses atingem todas as unidades federadas, entretanto, com maior predomínio nas regiões Norte e Centro-Oeste<sup>3</sup>. A forma mais prevalente é a tegumentar, produzida principalmente por três espécies do protozoário *Leishmania* que acomete pele e mucosas: *L. (L) amazonensis*, *L. (Viannia) brasiliensis*, *L. (Viannia) guyanensis*<sup>1</sup>.

As lesões da leishmaniose tegumentar (LT), sem infecção bacteriana secundária, são indolores, com forma arredondada ou ovalada, tem base eritematosa, infiltrada e de consistência firme e bordas bem delimitadas, elevadas e com fundo avermelhado, geralmente encontrado em zonas expostas do corpo<sup>1</sup>. Esses sinais, alinhados ao perfil clínico-epidemiológico local, servem como base para validar a hipótese diagnóstica<sup>1 3</sup>.

Entre as formas de apresentação da LT temos a cutânea localizada, podendo ser única ou até 20 lesões em um mesmo segmento corporal, a cutânea disseminada, que são múltiplas lesões em vários segmentos corporais, a recidiva cútis, em que ocorre a reativação após cicatrização e a forma cutânea difusa, que inicia de maneira insidiosa, com lesão única e má resposta ao tratamento<sup>1</sup>. Secundariamente a LT pode aparecer a Leishmaniose mucosa (LM), que cursa destruindo a mucosa das vias aéreas superiores, comumente associada à evolução crônica curada sem tratamento, tratamento inadequado ou interrompido da LT<sup>1 3 4 5</sup>.

O tratamento de primeira escolha preconizado no Brasil é o Antimoniato de Meglumina (AM), com dose recomendada para a LT de 10mg a 20mg/kg, durante 20 dias, via intramuscular (IM), endovenosa (EV) ou intralesional (IL), sendo a via EV a mais recomendada. Outras opções terapêuticas são a Anfotericina B, Pentamidina, Pentoxifilina e Miltefosina, entretanto, são medicações com alto potencial de toxicidade, produzem efeitos adversos que variam de leves a muito graves e mesmo após tratamento completo pode ocorrer falha terapêutica, definida pela epitelação incompleta em três meses após o tratamento, piora das lesões ou aparecimento de novas lesões a qualquer momento<sup>1 5 6</sup>.

Os dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – DATASUS, revelam que, de 2010 a 2020, mais de 210 mil casos foram notificados. Somente em 2020, 16.813 casos, 475 abandonos e 11 óbitos por LT foram registrados<sup>7</sup>. Desta forma, dado a importância do tema em área nacional e a quantidade de casos de insucesso no tratamento, o presente estudo busca realizar uma revisão sistemática sobre a falha terapêutica da leishmaniose tegumentar americana no Brasil<sup>1 4 5 8</sup>.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 Registro do estudo

A estudo seguiu a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e o manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções<sup>9</sup> e inicialmente protocolado no Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO) com título: “Therapeutic failure in the treatment of American Cutaneous Leishmaniasis: a systematic review” sob o registro CRD42022320928.

### 2.2 Estrutura PICOS

A partir do acrônimo PICO, selecionado a **população** alvo, a saber, pessoas residentes no Brasil com diagnóstico confirmado de leishmaniose tegumentar americana e submetido a uma das **intervenções** terapêuticas disponíveis no Brasil, sendo o antimoniato de meglumina, anfotericina B, pentamidina, pentoxifilina ou miltefosina, **comparando** tratamentos com AM e miltefosina, AM em doses altas e baixas, AM em monoterapia ou associado à pentoxifilina, AM com pentamidina e anfotericina B e pentamidina em diferentes doses e períodos, buscando entre estes, ocorrência de **desfechos** indesejáveis definidos pela epitelação incompleta em três meses após o tratamento, piora das lesões ou aparecimento de novas lesões a qualquer momento ou



até mesmo abandono do tratamento por efeitos adversos em **estudos** clínicos randomizados.

### 2.3 Estratégias de busca de artigos

Foram realizadas buscas nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed, The Cochrane Library e SciELO Brasil a partir da combinação de termos “Leishmanose cutânea”, “terapêutica”, “tratamento” e “falha no tratamento”, publicada nos últimos 10 anos, em abril de 2022, conforme exemplificado quadro 1. Adicionalmente foram realizadas buscas no “Google Scholar” a procura de obras na literatura cinzenta e buscas manuais nas referências dos artigos selecionados, sendo elegíveis aqueles publicados a partir de 2010.

**Quadro 1: Exemplo de estratégia de busca - PubMed**

Inquirir	Procurar	Resultados
#1	("Leishmaniose Cutânea"[Título/Resumo] OU "Leishmaniose Americana"[Título/Resumo] OU "Leishmaniose Americana"[Título/Resumo] OU "Leishmaniose do Novo Mundo" OU "Leishmaniose do Velho Mundo"[Título/Resumo] OU "Leishmaniose, Velho Mundo"[Título/Resumo] OU "Flor Oriental"[Título/Resumo]) OU ("Leishmaniose Cutânea"[Termos MeSH])	8,882
#2	(Terapêutica[Título/Resumo] OU Terapia[Título/Resumo] OU Tratamento[Título/Resumo]) OU (Terapêutica[Termos MeSH])	9.141.149
#3	("Falha no Tratamento"[Título/Resumo]) OU ("Falha no Tratamento"[Termos MeSH])	57,733
#4	#1 E #2 OU #3	121
#5	#1 E #2 OU #3 Filtros: nos últimos 10 anos	70

### 2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos envolvendo pacientes com LTA em território nacional com emprego de alguma das medicações disponíveis no Brasil, publicados a partir de 2010 no idioma inglês ou português e com disponibilização gratuita dos dados. Os critérios de exclusão foram estudos experimentais com drogas novas ou com não humanos e estudos realizados fora do Brasil.

### 2.5 Fluxogramas de seleção de artigos

Concluídas as etapas de busca de dados, os arquivos encontrados foram analisados através da plataforma Rayyan Qatar Computing Research Institute<sup>10</sup>, permitindo a identificação e exclusão de duplicatas e a avaliação de cada obra. A revisão dos artigos recuperados foi realizada por dois pesquisadores independentes, responsáveis pela

avaliação e seleção dos artigos após análise de títulos e resumos, com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

## **2.6 Extração dos dados**

Para extração dos dados foi elaborado uma tabela padrão, as quais possibilitavam coletar as variáveis de interesse de cada estudo, como por exemplo, autor, o desenho do estudo, amostra, tratamento utilizado, a via de administração, dose empregada, efeitos adversos, tempo de seguimento e desfecho clínico, e, partir deles, discussão dos resultados encontrados.

## **2.7 Avaliação da qualidade dos estudos**

A revisão seguiu a metodologia proposta pela Colaboração Cochrane para avaliação de ensaios clínicos, que avalia dados referentes à geração da sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de desfecho, desfechos incompletos, relato de desfecho seletivo e outras fontes de vieses, classificando o risco em baixo, alto ou incerto<sup>11</sup>.

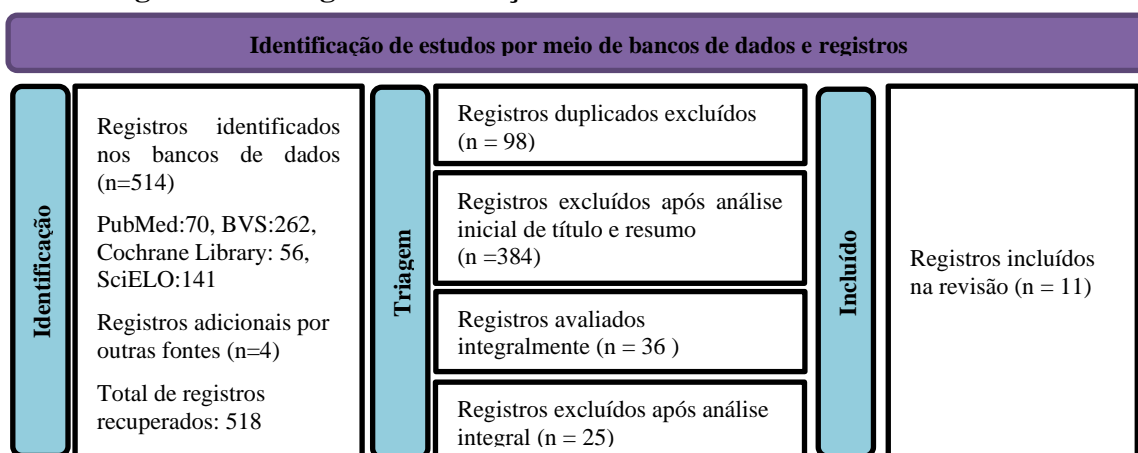
## **3. RESULTADOS**

As buscas nas bases de dados resultaram em 514 artigos, sendo que, após crivo inicial, 98 estudos foram excluídos por estarem duplicados e 384 não atendiam os critérios de inclusão, sendo selecionados para leitura integral 32 estudos, destes, sete foram considerados elegíveis para fundamentar esta revisão (figura 1). Das buscas adicionais resultaram quatro trabalhos, totalizando 11 artigos. Os estudos excluídos foram principalmente por serem de origem internacional, uso de medicamentos não autorizados por autarquia brasileira, estudos em não humanos ou pelo desenho do estudo. Os estudos incluídos foram avaliados em baixo risco ou de risco incerto de vieses<sup>11</sup>, sendo apresentados resumidamente na tabela (2).

Um total de 1060 pacientes atenderam aos critérios mínimos de inclusão, sendo aqueles com diagnóstico confirmado para LT, com pelo menos uma lesão ulcerada, quantidade total variando entre cinco e nove lesões, sem tratamento prévio, sem acometimento de mucosas, sem alterações laboratoriais ou não superiores a 1,5 o limite superior da normalidade, e ainda, sem alguma condição patológica ou fisiológica que impossibilitasse a administração da medicação. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações clínicas pré-tratamento e regularmente por tempo estabelecido em cada estudo.

Nos estudos avaliados os esquemas de tratamento incluíam terapias em dose e duração em esquema padrão regulamentada pelo manual de vigilância da leishmaniose tegumentar<sup>1</sup> ou experimentos utilizando outros esquemas com otimização de doses e intervalos, dose baixa ou alta, combinação de medicações ou variação de dias de tratamento. A análise desta revisão sistemática se limitou a buscar entre as terapias empregadas causas de falha terapêutica, expressadas por efeitos adversos (EA), abandono do tratamento, recidiva ou óbito.

**Figura 1: Fluxograma de seleção PRISMA**



### 3.1 Falha terapêutica

Machado et al.<sup>12</sup> comparou em alocação aleatória 2:1 o tratamento com miltefosina por via oral (VO), na dose de 2,5 mg/kg/dia, durante 28 dias com AM 20 mg/kg/dia por 20 dias, em 90 pacientes com LT por espécies de *L. (V.) brasiliensis*. A falha terapêutica foi observada em 25% do grupo miltefosina e 46,7% no grupo AM. Os EA significativamente mais frequentes no grupo miltefosina foram vômito (41,7%), náusea (40%) e dor abdominal (23,3%). No grupo AM, artralgias (20,7%), mialgias (20,7%) e febre (23,3%) foram significativamente mais frequentes do que no grupo miltefosina. Outros EAs comuns foram diarreia (10% dos pacientes com miltefosina) e cefaléia (43% dos pacientes com AM). Do grupo miltefosina dois pacientes necessitaram interromper momentaneamente o tratamento por apresentarem elevados episódios de vômito ou diarreia.

Da mesma forma que Machado et al.<sup>12</sup>, Chrusciak-Talhari et al.<sup>13</sup> comparou a miltefosina com AM, porém com espécies de *L. (V.) guyanensis*. Dois pacientes do grupo miltefosina e um do grupo AM foram perdidos no seguimento. Insucesso clínico ocorreu em 14 pacientes do grupo miltefosina, três nunca cicatrizaram a lesão e os outros 11 tiveram epitelização completa, mas recidivaram e já no grupo AM, quatro

nunca cicatrizaram e outros oito recidivaram após epitelização completa, ocorrendo em 78% nos primeiros dois meses após tratamento, sendo a falha terapêutica registrada de 28,6% e 46,4%, nos grupos miltefosina e AM, respectivamente.

Quanto aos EA, Chrusciak-Tallari et al.<sup>13</sup> relata que os mais comuns no grupo miltefosina foram os vômitos, com 48,3%, ocorrendo principalmente na primeira semana de tratamento e dois pacientes, de 15 e 21 anos, desenvolveram edema testicular doloroso, resolvido espontaneamente. Houve alterações leves e moderadas das provas laboratoriais renais e hepáticas, quatro deles com creatinina acima de 1,4 mg/dl, com retorno a normalidade em até duas semanas pós terapia. No grupo AM 33% dos pacientes relataram artralgia e a elevação transitória leve de enzimas hepáticas ocorreram em dois pacientes.

Ourives-Neves et al.<sup>14</sup> avaliou 185, pacientes em três braços do estudo e comparou o AM, na dose de 15 mg/kg/dia, EV ou IM, por 20 dias, com três doses de pentamidina, administrada 4mg/kg/IM a cada três dias e anfotericina B na dose de 1mg/kg/dia, por via EV durante 20 dias. Em 163 pacientes a espécie identificada era de *L. (V.) guyanensis*. Após a randomização 28/37 da AB, 2/74 do AM e 1/74 da pentamidina retiraram-se do estudo. Cinco pacientes do grupo AM e quatro do grupo pentamidina foram perdidos durante o seguimento. Dois pacientes do grupo AB precisaram interromper o tratamento, um por hipopotassemia e outro por vômitos. Os EA do braço AM mais comuns foram artralgia (20,3%) e cefaleia (9,5%) e no grupo pentamidina foram dor (35,1%) ou enduração no local das injeções (10,8%). Ao final de seis meses, a falha terapêutica para AM foi de 43,1% e de 39,7% para pentamidina.

Brito et al.<sup>15</sup> em um ensaio clínico piloto com 36 pacientes, comparou o uso de AM 20 mg/kg/dia associado a pentoxifilina oral de 400 mg três vezes por dia ou placebo. Os EA foram leves e transitórios como artralgia, cefaleia, febre e anorexia. Três pacientes foram excluídos por perda de seguimento ou ausência para avaliação imunológica. O insucesso clínico registrado foi de 44% e 53% para os grupos pentoxifilina e placebo, respectivamente.<sup>3</sup>

Lyra et al.<sup>16</sup> avaliou especificamente a toxicidade pancreática induzida por alta ou baixa dose de AM e constatou que 50% dos pacientes apresentaram algum EA compatível com pancreatite, como anorexia, náusea, vômito e dor abdominal. Dos 72 pacientes avaliados no estudo, 14 tiveram hiperamilasemia, 13 com grau I e um com grau II. Somente de 62 pacientes foram dosados a lipase sérica, destes 34 apresentaram hiperlipasemia, 17 grau I, 10 grau II e sete tiveram que interromper o tratamento por

serem classificados como grau III. As dosagens séricas maiores foram mais comuns nos grupos com altas doses de AM.

Saheki et al.<sup>17</sup> avaliou tratamento com AM comparando a dose de 5mg/kg/dia por 30 dias com doses de 20 mg/kg/dia por 20 dias. De todos os pacientes, 97,2% tiveram pelo menos um EA e 58,3% daqueles do grupo alta dose e 19,4% do grupo baixa dose suspenderam temporariamente o tratamento. Nove indivíduos tiveram falha clínica, oito destes foram curados após terapia adicional e um não voltou para tratamento. Um óbito ocorreu no grupo de alta dose, que embora não atribuída ao tratamento, apresentava anormalidades graves eletrocardiográficas e de enzimas pancreáticas relacionadas ao AM. A falha terapêutica registrada foi de 5,6% e 22,8% nos grupos alta e baixa dose, respectivamente.

Em ensaio clínico de braço único, Ramalho et al.<sup>18</sup> avaliou a infiltração intralesional semanal com AM em 53 pacientes. Os valores médios de tratamento, infiltrações e volume foram de 43 dias, sete infiltrações e 3,9 ml (315 mg). A maioria dos EA foram locais como prurido, vermelhidão, dor e edema, classificados como leve ou moderada intensidade. Dois pacientes tiveram EA mais graves, um com reação de hipersensibilidade tardia local e outro com hipersensibilidade sistêmica e precisaram suspender o tratamento. Oito pacientes foram considerados como falha terapêutica, três pacientes aos 45 dias, quatro aos 90 dias e um que estava aparentemente curado, teve sua lesão reativada, retratados com AM parenteral ou intralesional.

Em projeto multicêntrico, Machado et al.<sup>19</sup>, avaliou 133 pacientes com *L. (V.) brasiliensis*, comparando a miltefosina dose 2,5 mg/kg/dia, via oral, por 28 dias, associado ao fator estimulador de colônias de macrófagos tópico (M + GM) com a miltefosina oral associada a placebo tópico (M + P) e um terceiro grupo controle com AM 20 mg/kg/dia, por via EV. Os EA no grupo M + GM foi de 79% e no grupo M + P de 76%, sendo os mais comuns a náuseas, vômitos e cefaleia, tendo dois pacientes interrompendo o tratamento devido a vômitos intensos. No grupo controle 65% tiveram EA, entre os mais frequentes estão a artralgia, mialgia, febre e cefaleia e um paciente interrompeu o tratamento por artralgia e mialgia intensa. Entre os grupos, quatro pacientes recidivaram a lesão e outros seis abandonaram o tratamento. A falha terapêutica registrada foi de 24,4% no grupo M + GM, 23,4% no grupo M + P e 55,6% no grupo AM.

Mendes et al.<sup>20</sup>, no mesmo sentido que Machado et al. 2021<sup>19</sup>, avaliou 150 pacientes com *L. (V.) guyanensis*. EA sistêmicos leves e transitório ocorreram em 97%

dos pacientes que usaram miltefosina, principalmente náuseas e vômitos. No grupo AM, 86% dos pacientes apresentaram algum EA e se destacam a artralgia e mialgia. Sete perdas foram documentadas, uma por efeito adverso grave do AM e outros dois do grupo AM e quatro do grupo M + P não retornaram ao acompanhamento. Um paciente do grupo AM recidivou. O insucesso clínico registrado foi de 34%, 42% e 50% nos grupos M + P, M + GM e AM, respectivamente.

Gadelha et al.<sup>21</sup>, em um estudo piloto, avaliou a eficácia da pentamidina 7 mg/kg/IM, em dose única, em 20 pacientes, verificando EA leve em 85% dos pacientes e a falha terapêutica em 45%. Depois, em um segundo estudo Gadelha et al.<sup>22</sup>, envolvendo 159 pacientes, em três braços, comparou a eficácia e segurança do uso da pentamidina 7 mg/kg/IM, em dose única, duas e três doses, com intervalo de 7 dias entre doses. Os EA ocorreram mais naqueles submetidos a duas e três doses como dor, eritema, inchaço no local da injeção, astenia, febre, mal-estar e cefaleia. Houve insucesso terapêutico em 29 pacientes do grupo dose única, destes, 3 nunca cicatrizaram e 26 recidivaram após epitelização completa. Do grupo de duas doses, um não cicatrizou e outros nove recidivaram após epitelização completa. Do grupo com três doses, dois pacientes recidivaram após epitelização completa. A taxa de falha terapêutica foi de 55%, 18,9% e 3,8%, respectivamente nos grupos uma, duas ou três doses.

**Tabela 1 – Artigos analisados na revisão sistemática**

<b>Autor/ano</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>N</b>	<b>Tratamento/ Comparação</b>	<b>Dados encontrados</b>
Machado et al. <sup>12</sup> (2010)	Miltefosina no Tratamento da Leishmaniose Cutânea Causada por <i>Leishmania brasiliensis</i> no Brasil: um estudo randomizado e controlado	90	Comparou a miltefosina por via oral (VO), na dose de 2,5 mg/kg/dia, durante 28 dias com AM 20 mg/kg/dia por 20 dias	Os EA mais frequentes: no grupo miltefosina foram vômitos (41,7%), náusea (40%) e dor abdominal (23,3%). No grupo AM, artralgias (20,7%), mialgias (20,7%) e febre (23,3%) Outros EAs comuns foram diarreia (10% dos pacientes com miltefosina) e cefaleia (43% dos pacientes com AM). Do grupo miltefosina dois pacientes necessitaram interromper momentaneamente o tratamento por apresentarem elevados episódios de vômito ou diarreia. A falha terapêutica foi observada em 25% do grupo miltefosina e 46,7% no grupo AM.
Chrusciak-Tallari et al. <sup>13</sup> (2011)	Ensaio Clínico Controlado Randomizado para Acessar a Eficácia e Segurança da Miltefosina no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Causada por <i>Leishmania (viania) guyanensis</i> em Manaus, Brasil.	90	Miltefosina por via oral (VO), na dose de 2,5 mg/kg/dia, durante 28 dias.  AM 20 mg/kg/dia por 20 dias.	Perda de seguimento: 1 AM e 2 Miltefosina. Insucesso clínico: 14 pacientes do grupo miltefosina; grupo AM, 12 pacientes. Os EA gastrointestinais mais comuns no grupo miltefosina foram os vômitos, com 48,3%; dois pacientes, de 15 e 21 anos, desenvolveram edema testicular doloroso, resolvido espontaneamente; alterações leves e moderadas das provas laboratoriais renais e hepáticas. No grupo AM 33% dos pacientes relataram artralgia e elevação transitória leve de enzimas hepáticas em dois pacientes. Falha terapêutica de 28,6% e 46,4%, nos grupos miltefosina e AM, respectivamente
Ourives-Neves et al. <sup>14</sup> (2011)	Estudo clínico randomizado comparando antimoniatto de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por <i>Leishmania guyanensis</i> .	185	AM na dose de 15 mg/kg/dia por 20 dias  Pentamidina, 3 doses 4mg/kg/IM, a cada três dias  Anfotericina B na dose de 1mg/kg/dia, por via EV durante 20 dias	Após a randomização 28/37 da AB, 2/74 do AM e 1/74 da pentamidina retiraram-se do estudo. Cinco pacientes do grupo AM e quatro do grupo pentamidina foram perdidos durante o seguimento. Três pacientes do grupo AB precisaram interromper o tratamento por EA. Os EA do braço AM mais comuns foram artralgia (20,3%) e cefaleia (9,5%) e no grupo pentamidina foram dor (35,1%) e endureção no local das injeções (10,8%). A falha terapêutica para AM foi de 43,1% e de 39,7% para pentamidina.
Brito et al. <sup>15</sup> (2014)	Breve Relatório: Resultados Clínicos e Imunológicos na Leishmaniose Tegumentar Pacientes tratados com pentoxifilina.	36	AM 20 mg/kg/dia associado a pentoxifilina oral de 400 mg, três vezes por dia ou placebo	Os EA foram leves e transitórios como artralgia, cefaleia, febre e anorexia. Três pacientes foram excluídos por perda de seguimento ou ausência para avaliação imunológica. O insucesso clínico registrado foi de 44% e 53% para os grupos pentoxifilina e placebo, respectivamente.

Gadelha et al. <sup>21</sup> (2015)	Eficácia e segurança de pentamidina em dose única (7mg/kg) para pacientes com leishmaniose cutânea causada por <i>L. guyanensis</i> : um estudo piloto.	20	Pentamidina em dose única (7mg/kg)	EA leve em 85% dos pacientes e a falha terapêutica em 45%.
Lyra et al. <sup>16</sup> (2016)	Toxicidade pancreática como efeito adverso induzido pelo antimonio de meglumina terapia em um ensaio clínico para leishmaniose cutânea.	72	Doses de 5mg/kg/dia por 30 dias Doses de 20 mg/kg/dia por 20 dias	50% dos pacientes apresentaram algum EA compatível com pancreatite, como anorexia, náusea, vômito e dor abdominal. 14 tiveram hiperamilasemia (13 com grau I e um com grau II). 62 pacientes foram dosados a lipase sérica, destes 34 apresentaram hiperlipasemia (17 grau I, 10 grau II e sete tiveram que interromper o tratamento por serem classificados como grau III)
Saheki et al. <sup>17</sup> (2017)	Dose baixa versus alta de antimonio para leishmaniose tegumentar americana: um estudo randomizado controlado cego de não inferioridade no Rio de Janeiro, Brasil.	72	Doses de 5mg/kg/dia por 30 dias Doses de 20 mg/kg/dia por 20 dias	De todos os pacientes, 97,2% tiveram pelo menos um EA e 58,3% daqueles do grupo alta dose e 19,4% do grupo baixa dose suspenderam temporariamente o tratamento. Nove indivíduos tiveram falha clínica, oito destes foram curados após terapia adicional e um não voltou para tratamento. Um óbito. Falha de 5,6% em alta dose e 22,8% baixa dose.
Ramalho et al. <sup>18</sup> (2018)	Infiltração intralesional de antimonio de meglumina para leishmaniose cutânea localizada: ensaio clínico fase II, braço único, aberto.	53	Infiltração intralesional de AM	A maioria dos EA foram locais como prurido, vermelhidão, dor e edema, classificados de leve ou moderada intensidade. Dois pacientes tiveram EA mais graves e precisaram suspender o tratamento. Oito pacientes foram considerados como falha terapêutica.
Gadelha et al. <sup>22</sup> (2018)	Ensaio clínico randomizado aberto comparando a segurança e eficácia de uma, duas ou três doses semanais de isetonato de pentamidina (sete miligramas por quilograma) no tratamento da leishmaniose cutânea na Amazônia	159	Pentamidina 7 mg/kg/IM, em dose única, duas e três doses, com intervalo de 7 dias entre dose	Os EA ocorreram mais naqueles submetidos a duas e três doses como dor, eritema, inchaço no local da injeção, astenia, febre, mal-estar e cefaleia. Houve insucesso terapêutico em 29 do grupo dose única, 10 do grupo de duas doses e do dois do grupo com três dose.
Machado et al. <sup>19</sup> (2021)	Um estudo randomizado duplo-cego para avaliar a miltefosina e o fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos tópicos no tratamento da leishmaniose cutânea causada por <i>Leishmania brasiliensis</i> no Brasil	133	Miltefosina 2,5 mg/kg/dia + fator estimulador de colônias de macrófagos tópico (M + GM); Miltefosina + placebo tópico (M + P); Grupo controle com AM 20 mg/kg/dia, por via EV	A falha terapêutica registrada foi de 24,4% no grupo M + GM, 23,4% no grupo M + P e 55,6% no grupo AM; Os EA no grupo M + GM foi de 79% e no grupo M + P de 76%, sendo os mais comuns a náuseas, vômitos e cefaleia, tendo dois pacientes interrompendo o tratamento devido a vômitos intensos. No grupo controle 65% tiveram EA
Mendes et al. <sup>20</sup> (2021)	Associação de miltefosina com fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) no tratamento da leishmaniose cutânea na região amazônica: ensaio randomizado e controlado	150	Miltefosina 2,5 mg/kg/dia + fator estimulador de colônias de macrófagos tópico (M + GM); Miltefosina + placebo tópico (M + P); Grupo controle com AM 20 mg/kg/dia, por via EV	O insucesso clínico registrado foi de 34%, 42% e 50% nos grupos M + P, M + GM e AM, respectivamente. EA sistêmicos leves e transitório ocorreram em 97% dos pacientes que usaram miltefosina, principalmente náuseas e vômitos. No grupo AM, 86% dos pacientes apresentaram algum EA e se destacam a artralgia e mialgia.

#### 4. DISCUSSÃO

Esta revisão buscou a partir de estudos clínicos avaliar as evidências de falha no tratamento da LT, pois embora seja uma doença de evolução benigna, também é comumente elencado no rol de doenças negligenciadas<sup>5</sup>, recebendo pouco incentivo ou financiamento para desenvolvimento de terapias menos agressivas e mais eficazes, já que a principal terapia é o AM há mais 80 anos e apresenta alta toxicidade, diversos EA potencialmente fatais e podem não atingir a cura clínica<sup>1 23</sup>.

No que se refere aos EA e sua classificação de gravidade, ainda existe a necessidade de realização de ensaios clínicos que avaliem os tratamentos já utilizados<sup>3</sup> e poucas revisões são encontradas<sup>5</sup>. A eficácia do tratamento da LT pode estar relacionada ao medicamento, a via de administração, a duração ou associados ao hospedeiro, como idade, sexo, comorbidades, número, localização e duração das lesões, metabolismo da droga e adesão ao tratamento ou também relativos ao parasita quanto a sua patogenicidade<sup>23</sup>.

Sabe-se que a LT, no Brasil, é uma das afecções dermatológicas que necessitam de mais atenção, pois ela atinge questões estéticas, psicossociais, socioeconômicas e

está presente em todas as regiões do país<sup>3</sup>. Diante dessas questões já expostas, é importante que seja discutido, identificado e proposto melhorias no tratamento dessa doença para que a falha terapêutica seja reduzida.

Como já foi relatado, no Brasil, a droga de escolha para o tratamento da LT é o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime) durante 20 dias seguidos ou 30 dias seguidos a depender da etiologia, mas, ainda que seja considerado eficaz, possui alta toxicidade e diversos EA<sup>24</sup>. Além disso, sabe-se que variações genéticas de uma espécie é capaz de originar diversidades antigênicas, virulência, patogenicidade e resistência às drogas. Ademais, por meio dos próprios indivíduos, a diferença genética, raça, situação clínica, imunidade individual, gravidade da doença, entre outros fatores podem influenciar diretamente na resposta terapêutica por meio dos medicamentos preconizados<sup>5</sup>.

Segundo Neves et al.<sup>14</sup>, percebeu-se uma eficácia no tratamento bem similar entre a Pentamidina e o Antimonial, contudo, a praticidade da pentamidina para os pacientes (apenas 3 injeções com intervalos de 2 dias) é mais favorável que o tratamento com o antimonial (pelo menos 20 aplicações). Somando-se a isso, fatores como a acessibilidade a unidade de saúde para tratamento, pode comprometer a adesão terapêutica<sup>13</sup>. Também Gadelha et al.<sup>21</sup> demonstrou benefícios com o uso da pentamidina em espécies de *L. guyanensis*, fazendo somente três doses de 7mg/kg/dia em intervalos de sete dias, pois apesar de ainda haver elevados índices de EA, em sua maioria locais, baixou a taxa de insucesso terapêutico para menos de 5%, o que pode ser uma alternativa viável a ser explorada, possivelmente melhorando a adesão terapêutica e índices de recidivas por tratamento incompleto ou irregular.

Saheki et al.<sup>17</sup>, avaliando doses baixa e alta do AM em *L. brasiliensis*, apresentou resultados significativos, demonstrando falha terapêutica inferior aos demais estudos, sendo 5,6% em dose alta por 20 dias e 22,8% aqueles tratados com doses baixas por 30 dias, porém ainda com elevados índices de efeitos adversos e de necessidade de suspensão temporária do tratamento. Quanto à associação da pentoxifilina, também não houve resultados significativos, permanecendo altos índices de falha terapêutica.

Os estudos desenvolvidos por Machado et al.<sup>11</sup> e Chrusciak-Talhari et al.<sup>12</sup> avaliaram a resposta terapêutica à miltefosina nas duas espécies mais comuns no Brasil, droga de uso oral recentemente incorporada ao inventário de tratamento da LT em território nacional, obtendo menores taxas de insucesso comparadas ao AM. Em 2021,



Machado et al.<sup>18</sup> e Mendes et al.<sup>19</sup> compararam a miltefosina associada fator estimulador de colônia de macrófagos com miltefosina mais placebo e AM, demonstrando mais uma vez eficácia superior da miltefosina ao AM, independente de fator estimulador. Tais resultados revelam uma oportunidade de diminuir evasão dos pacientes dado a sua facilidade de administração e menores efeitos adversos.

Em suma, os estudos definem diversas variedades de critérios para falha terapêutica, como retorno ou aumento de lesões em períodos distintos do tratamento, lesões que permaneceram mesmo com o cumprimento do tempo total do tratamento, o próprio abandono ou falta de seguimento no tratamento. Nos estudos analisados, ratificam e reiteram que os EA não são, ou pelo menos não deveriam ser, motivos suficientes para suspensão do tratamento. Alguns, inclusive, relatam a associação de sintomáticos para manejo dos EA e facilitar a adesão ao tratamento. Outros, infelizmente, só relatam que houve abandono ao tratamento devido aos EA.

Sob outra ótica, discute-se sobre a falha terapêutica, mas não conseguem associar diretamente, com efetividade, nenhuma variável ou associação de variáveis que corroboram para esse desfecho. Entretanto, pressupõe-se, que esse desfecho é multifatorial, prevalente, mas não majoritário. A associação de fatores como: adesão terapêutica, droga escolhida, posologia selecionada, espécie da cepa, imunologia do paciente, gravidade dos sintomas, cronologia da clínica do paciente, abandono de tratamento prévio, toxicidade e efeitos adversos das medicações, aspectos socioeconômicos e demográficos corroboram direta e indiretamente para a falha terapêutica desses pacientes<sup>4 5 25</sup>.

Ademais, apesar dos estudos demonstrarem menores efeitos adversos e insucesso terapêutico com uso da Miltefosina VO e Pentamidina 7mg/kg aplicada em 3 doses, uma das limitações é que a análise se deu entorno a posologia dos medicamentos e em pacientes com condições clínicas pré-estabelecidas. Nesse sentido, mais estudos são necessários abrangendo também aqueles com comorbidades prévias ou com dificuldade de acesso as unidades de saúde, permitindo uma visão mais abrangente e contribuindo na escolha do tratamento, e, conseqüentemente, diminuir o insucesso terapêutico dentre as causas modificáveis ou manejáveis.

## **5. CONCLUSÕES**

A falha terapêutica é de fato uma constante nas leishmanioses, independente do esquema terapêutico utilizado, seja pelos efeitos adversos produzidos, pela ineficiência

do medicamento, inespecíficas ou ainda associados a fatores sociais e demográficos envolvidos em todo o processo de tratamento e acompanhamento da doença. Entretanto, as evidências reunidas, embora ainda seja inferior ao ideal, demonstrou que nas espécies de *Leishmanias* mais comuns no Brasil, *brasiliensis* e *guyanensis*, o uso da Miltefosina 2,5 mg/kg/dia, via oral, por 28 dias ou naqueles tratados com Pentamidina 7 mg/kg/dose, IM, em 2 ou 3 doses, a cada 7 dias, na espécie de *Leishmania guyanensis*, houve menores taxas de insucesso terapêutico e de efeitos adversos comparados ao AM.

A taxa de efeitos adversos, falha terapêutica e abandono do tratamento foram maiores nos pacientes tratados com AM, mesmo em associação com a pentoxifilina. No contexto do uso do AM, pesa-se a necessidade do paciente ter que deslocar-se a unidade de saúde diariamente, ao menos 20 dias, bem como a alta prevalência de efeitos adversos sistêmicos e a nível hepático, renal e cardíaco, e, ainda que cumpra toda a etapa de tratamento, pode haver a falha terapêutica, como demonstrado nos estudos avaliados, diante disso, é urgente a necessidade de inovação de tecnologias, a fim de propiciar melhores resultados no tratamento da LT.

Portanto, é perceptível e corroborativo com outros estudos que existe uma necessidade extrema de investimentos em pesquisas de tratamentos das leishmanioses, seja por estratégias de associação de drogas, otimização de posologias, tempo de tratamento ou via de administração das medicações, buscando, efetivamente, um melhor desempenho, ou seja, mecanismos facilitadores de adesão e diminuição de efeitos adversos, desta forma, promovendo menor taxa de abandono ou insucesso terapêutico e, conseqüentemente, progressão da doença.

## **6. REFERÊNCIAS**

1. Brasil. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. 2017, Brasília - DF, 1<sup>a</sup> ed., pag. 1-191.
2. Organização Pan Americana da Saúde. Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas [Internet]. Núm. 10, dezembro de 2021. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponível em:<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>
3. Vasconcelos JM, Gomes CG, Sousa A, Teixeira AB, Lima JM. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. Rev. bras. anal. clin, p. 221-227, 2018.
4. Ribeiro, MN; Pimentel, Fumin; Schubach, AO; Oliveira, RVC; Teixeira, JL; Leite, MPS; Fonseca, M.; Santos, GPL; Salgueiro, MM; Vasconcelos, ECF; Lyra, MR; Saheki, MN & Valet-Rosalino, CM - Fatores associados à adesão a diferentes

esquemas terapêuticos com antimoniato de meglumina em ensaio clínico para leishmaniose cutânea. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 56(4): 291-6, 2014.

5. Schubach AO and Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: Conceição-Silva F, and Alves CR, comps. *Leishmanioses do continente americano* [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2014, pp. 390-412. ISBN 978-85-7541-568-9. <https://doi.org/10.7476/9788575415689.0023>.
6. Brasil. Nota Informativa nº 13/2020-CGVZ/DEIDT/SVS/MS, de 01 de julho de 2020. Brasília: Ministério da saúde.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de saúde. TabnetDatasus. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02> acesso em 20 de janeiro 2023.
8. Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF. Leishmaniose tegumentar na região metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). Rev Soc Bras Med Trop 2001.
9. Revisões sistemáticas (ACESSO ABERTO) Páginha MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Revisões Sistemáticas 2021;10:89
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan: um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. Syst Rev. 2016;5:210.
11. Carvalho AP, Silva V, Grande AJ. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. Diagn Tratamento. 2013;18(1):38-44.
12. Machado PR, Ampuero J, Guimarmaes LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, Souza RS, Talhari A, Penna G, Carvalho EM. Miltefosina no tratamento da leishmaniose tegumentar causada por *Leishmania braziliensis* no Brasil: ensaio randomizado e controlado. Plos Negl Trop Dis. 21 de dezembro de 2010; 4(12):e912. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000912> PMID:21200420
13. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Ensaio clínico randomizado controlado para avaliar a eficácia e segurança da miltefosina no tratamento da leishmaniose tegumentar causada por *Leishmania (Viannia) guyanensis* em Manaus, Brasil. Am J Trop Med Hyg. 2011; 84(2):255–60. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0155> PMID: 21292895
14. Ourives-Neves L, Talhari AC, Gadelha EP, Silva RM Junior, Guerra JA, Ferreira LC, et al. Ensaio clínico randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea por

*Leishmania guyanensis*. Anais brasileiros de dermatologia. 2011; 86(6):1092–101. PMID: 22281895

15. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, Carvalho EM, Machado PR, Passos S. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Apr;90(4):617-20. doi: 10.4269/ajtmh.12-0729. Epub 2014 Feb 24. PMID: 24567316; PMCID: PMC3973503.
16. Lyra MR, Passos SRL, Pimentel MIF, Bedoya-Pacheco SJ, Valete-Rosalino CM, Vasconcellos ECF, Antonio LF, Saheki MN, Salgueiro MM, Santos GPL, Ribeiro MN, Conceição-Silva F, Madeira MF, Silva JLN, Fagundes A, Schubach AO. Toxicidade pancreática como efeito adverso induzido pela terapia com antimoniato de meglumina em ensaio clínico para leishmaniose cutânea. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2016;58:68.
17. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antônio LdF, Pimentel MIF, Salgueiro MdM, et al. (2017) Dose baixa versus alta de antimônio para leishmaniose tegumentar americana: um estudo randomizado controlado cego de não inferioridade no Rio de Janeiro, Brasil. *PLoS ONE* 12(5): e0178592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone0178592>
18. Ramalho DB, da Silva RE, de Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, de Avelar DM et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 113(9): e180200, 2018.*
19. Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, et al. A Double-blind, Randomized Trial to Evaluate Miltefosine and Topical Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e2465-e2469. doi:10.1093/cid/ciaa1337
20. Mendes L, Guerra JO, Costa B, et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: A randomized and controlled trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:358-363. doi:10.1016/j.ijid.2020.11.183
21. Gadelha EPN, Guerra JAO, Talhari CC, da Silva RM, Talhari S, Ourives-Neves L, Gontijo B, Chrusciak-Talhari A. Eficácia e segurança de uma dose única de pentamidina (7mg/kg) para pacientes com leishmaniose cutânea causada por *L. Guyanensis*: um estudo piloto. *Anais Brasileiros de Dermatologia (Online)*, 2015 v. 90, p. 807. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153956> PMID:26734860
22. Gadelha EPN, Ramasawmy R, Oliveira BC, Rocha MN, Guerra JAO, da Silva GAVR, et al. (2018) Ensaio clínico randomizado aberto comparando a segurança e eficácia de uma, duas ou três doses semanais de isotionato de pentamidina (sete miligramas por quilograma) no tratamento da leishmaniose cutânea na Região Amazônica. *PLoS Negl Trop Dis* 12(10):e0006850. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006850>

23. Carvalho SH, Frézard, F., Pereira, NP, Moura, AS, Ramos, LMQC, Carvalho, GB e Rocha, MOC (2019), Leishmaniose tegumentar americana no Brasil: uma revisão crítica da abordagem terapêutica atual com antimoniato de meglumina sistêmico e possibilidades de curto prazo para um tratamento alternativo. *Trop Med Int Health*, 24: 380-391. <https://doi.org/10.1111/tmi.13210>
24. Oliveira LF *et al.* Systematic review of the adverse effect of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*, 118 (2): 87-96, 2011.
25. Rodrigues AM, Hueb M, dos Santos TARR, Fontes CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 39, n. 2, p. 139-45, 2006.