



ISSN: 2230-9926

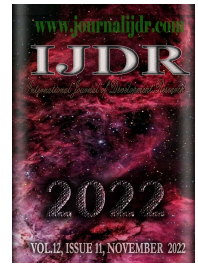
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 11, pp. 59952-59959, November, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.25555.11.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA ENTRE 2016 E 2021: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Jackeline Maria de Sousa Lima^{1,*}, Karine Suene Mendes Almeida Ribeiro², Thallyta Maria Vieira³, Mariléia Chaves Andrade³, Ana Paula Venuto Moura³, Carla Evangelista Soares⁴, Ana Carolina Oliveira Rodrigues Duarte⁵ and Sílvio Fernando Guimarães Carvalho⁶

¹Especialista. Centro de Referência em Doenças Infecciosas, Montes Claros; ²Doutoranda Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical UnB; ³Doutora, Departamento de Biologia Geral, Universidade de Montes Claros; ⁴Especialista, IFNMG Campus Montes Claros; ⁵Mestra, FHC FM Fundação Hospital do Coração Francisca Mendes, Manaus ; ⁶Doutor, Departamento de Saúde da Mulher e da Criança, Universidade de Montes Claros

ARTICLE INFO

Article History:

Received 24th August, 2022
Received in revised form
20th September, 2022
Accepted 14th October, 2022
Published online 30th November, 2022

Key Words:

Leishmaniose cutânea, Tratamento.
Antimoniato de Meglumina.

*Corresponding author:

Jackeline Maria de Sousa Lima

ABSTRACT

Objetivo: Verificar, a partir de uma revisão integrativa de literatura, quais os avanços no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana entre 2016 e 2021. **Materiais e métodos:** Revisão de literatura, do tipo integrativa, realizada com artigos científicos publicados nos últimos cinco anos nos idiomas inglês, português e espanhol em texto completo. Os descritores utilizados foram “leishmaniose cutânea”, “leishmaniose mucocutânea”, “leishmaniose tegumentar” e “tratamento”, associados aos indexadores booleanos “or” e “and”. A busca foi realizada utilizando as bases de dados BVS e PubMed. **Resultados:** Foram selecionados vinte e oito artigos de diversos países localizados nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, todos publicados em língua inglesa. Os tratamentos realizados foram baseados no uso de medicações em monoterapia, com associação de outras drogas ou terapêuticas alternativas utilizando a luz pulsada, laser, crioterapia e termoterapia. **Conclusão:** O antimoniato de meglumina continua sendo a droga mais utilizada para o tratamento da leishmaniose tegumentar. Desta forma, faz-se necessário novos estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo controlados com amostras adequadas que serão de extrema importância para a avaliação de novos regimes terapêuticos no tratamento da LT.

Copyright © 2022, Jackeline Maria de Sousa Lima et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Jackeline Maria de Sousa Lima, Karine Suene Mendes Almeida Ribeiro, Thallyta Maria Vieira, Mariléia Chaves Andrade et al. “Evolução do tratamento da leishmaniose tegumentar americana entre 2016 e 2021: uma revisão integrativa de literatura”. *International Journal of Development Research*, 12, (11), 59952-59959.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são antropozoonoses consideradas um grande problema de saúde pública por representarem um complexo de doenças com importante espectro clínico e diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 350 milhões de pessoas estejam expostas ao risco, com registro aproximado de dois milhões de novos casos das diferentes formas clínicas ao ano (Brasil, 2017). A doença pode apresentar diversas formas clínicas, de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida, bem como a relação do parasito com o hospedeiro. As duas mais comuns são a Leishmaniose Visceral (LV) e a *Leishmaniose Tegumentar Americana* (LTA). A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, que acomete a pele e as mucosas primariamente, trata-se de uma infecção zoonótica que afeta outros animais diferentes do ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente (Brasil, 2017; Silva, 2019).

No homem, a transmissão se dá através da picada das fêmeas de mosquitos *Phlebotominae*, do gênero *Lutzomyia*. O agente etiológico da LTA é um protozoário pertencente à família *Trypanosomatidae*, do gênero *Leishmania*, com duas possibilidades de subgêneros: *Leishmania* e *Viannia*. No Brasil, as três principais espécies descritas são: *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*, *Leishmania* (*Leishmania*) *amazonensis* e *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* (Brasil, 2017; Neves et al., 2011). O período de incubação da doença no ser humano é, em média, de dois a três meses, podendo variar de duas semanas a dois anos. Pode-se classificar a LTA em forma mucosa (LM) e forma cutânea (LC). A forma cutânea é dividida de acordo com sua apresentação clínica em: cutânea localizada, cutânea disseminada, recidiva cútis e cutânea difusa (Brasil, 2017). A manifestação clínica inicial da doença caracteriza-se por uma pápula eritematosa, única ou múltipla, localizada geralmente na região exposta do tegumento, que evolui para úlcera com bordas elevadas, contornos regulares e fundo com granulações grosseiras, recobertas ou não por exsudato sero-purulento (Almeida & Santos, 2011). Existem diversos exames e

testes empregados no diagnóstico da LTA, os quais variam muito em especificidade e sensibilidade (Cerutti, Lopes, Lopes Filho, & Guedes, 2017) e, levam sempre em consideração o tempo de evolução da doença, o nível de complexidade do teste e a viabilidade de aplicação do mesmo (Gomes, 2014). Assim, são empregados exames que têm como base o uso de antígenos (como a reação de Montenegro), testes sorológicos, exame direto e histopatológico, imunofluorescência, cultura e reações em cadeia da polimerase (PCR) (Assis et al., 2015).

Contudo, mesmo com todo o conhecimento sobre a patogênese e diagnóstico da doença ainda são poucas as opções disponíveis para o tratamento da LTA em todo o mundo. As drogas escolhidas têm sido os antimoniais, que podem ser usados por via parenteral e intralesional, e a anfotericina B, cujo custo é bem elevado. Mais recentemente, foi introduzida a miltefosina de uso oral, em pacientes acima de 12 anos de idade e pesando mais de 30 kg. Ela age inibindo a biossíntese de fosfolípidos e esteróis na membrana celular do parasito, interferindo nas vias celulares de sinalização e na permeabilidade da membrana, causando morte celular por mecanismo de apoptose em promastigotas e amastigotas (Brasil, 2021). O tratamento da LC, diferentemente da LM, baseia-se em função do risco-benefício apresentado ao paciente, uma vez que as lesões tendem a ser autolimitadas e de baixa letalidade. Além disso, a maioria das opções de tratamento agrega fortes reações adversas em função de sua alta toxicidade e posologia pouco confortáveis ao paciente. As alternativas atuais possuem administração, em geral, oral, intramuscular, intravenosa ou intralesional, com ciclos que podem durar de alguns dias até quatro meses em casos mais extensos ou de recidivas, não havendo alternativas de tratamento tópico atualmente disponíveis no mercado global (WHO, 2010). Neste contexto, este estudo teve como objetivo verificar, a partir de uma revisão integrativa de literatura, quais as evoluções no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana entre 2016 e 2021. Nesta perspectiva, a realização do presente trabalho justifica-se pela importância de conhecer amplamente o que tem sido realizado na tentativa de encontrar novas opções terapêuticas ou drogas eficazes, com baixa toxicidade e de custo reduzido, para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, do tipo integrativa, norteada para responder à pergunta “Quais evoluções foram obtidas no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana nos últimos cinco anos?”. A elaboração desta revisão foi baseada na recomendação PRISMA (Galvão, Pansani, & Harrad, 2015). A recomendação PRISMA (Principais Itens para relatar revisões Sistemáticas e Meta-Análise) é uma ferramenta atualizada para atender a vários avanços conceituais e práticos na ciência das revisões sistemáticas. Assim, buscaram-se artigos científicos, publicados em periódicos indexados de janeiro de 2016 a outubro de 2021, nas bases de dados Medline, Scielo e Lilacs, a partir da PubMed e da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A pesquisa dos artigos ocorreu nos meses de setembro e outubro de 2021 e foram utilizados os seguintes descritores: “leishmaniose cutânea”, “leishmaniose mucocutânea”, “leishmaniose tegumentar” e “tratamento”, associados aos indexadores booleanos “or” e “and”; bem como os filtros: estudos clínicos randomizados, duplos cegos e placebos controlados e artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis em texto completo, publicados em português, inglês ou espanhol. Após a aplicação dos filtros, foi realizada uma leitura independente por dois pesquisadores. A partir disso, foram excluídos os artigos duplicados que fugiam ao tema proposto por este estudo, bem como aqueles cujas drogas/tratamentos ainda estavam em fase de teste em laboratórios, ou que eram realizados em modelos animais.

A Figura 1 demonstra o organograma da seleção de artigos, em suma: a partir da busca de dados com os descritores “leishmaniose cutânea AND tratamento”, foram encontrados 2936 artigos na BVS e 5543 na PubMed. Após aplicação dos filtros foram selecionados 108 artigos,

sendo 55 na BVS e 53 na PubMed. Já com os descritores “leishmaniose tegumentar AND tratamento” foram encontrados 9 artigos na BVS e 835 na PubMed. Com os descritores “leishmaniose mucocutânea AND tratamento”, por sua vez, foram encontrados 41 artigos na BVS e 215 na PubMed.

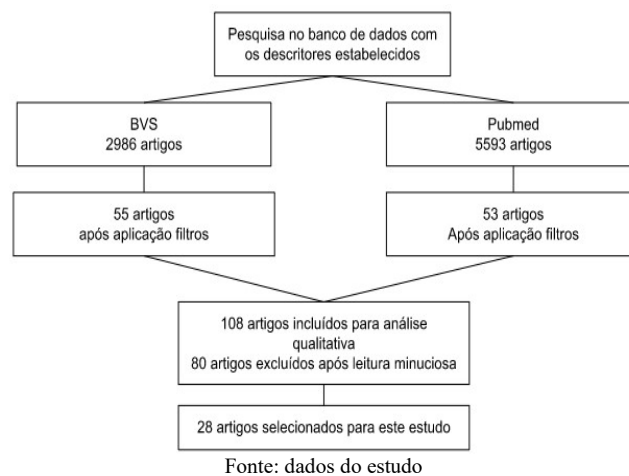


Figura 1. Organograma de seleção de artigos nas bases de dados

RESULTADOS

Após a leitura e seleção dos artigos de acordo com o protocolo de pesquisa, os 28 manuscritos foram organizados na Tabela 1. Os tratamentos avaliados nos artigos foram subdivididos em tratamentos medicamentosos e outras terapias, conforme descrito na Tabela 2. O antimonio de meglumina, foi a droga mais avaliada nas pesquisas realizadas para este estudo, sendo sua eficácia avaliada em 13 artigos. Outros fármacos também foram avaliados nos artigos: miltefosina (04) pentoxifilina (02), cloroquina (02), tetraciclina (01), paromomicina isolada (01) e em combinação com gentamicina (01), pentamidina (03), azitromicina lipossomal (01), tamoxifeno (01), anfotericina b creme (01), metronidazol (01), estibogluconato de sódio (04), fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (01), alopurinol (01), fluconazol (01), difenciprona (01), violeta genciana (01) e cloruro de sódio (01). Outras terapias não medicamentosas foram a luz intensa pulsada (01), termoterapia (02), laser de dióxido de carbono (02) e terapia fotodinâmica (01). A Tabela 2 resume os resultados dos tratamentos nos estudos selecionados. Outro ponto relevante, é que as pesquisas foram realizadas em diversos países localizados em regiões de clima tropical e subtropical, condição relacionada à maior prevalência da doença. As localidades onde estudos foram apresentados encontram-se na Tabela 3. Tendo em vista a sua publicação em diversos países, os artigos foram todos escritos na língua inglesa e publicados em periódicos com alcance internacional. Percebe-se que o Brasil foi o país que mais teve estudos publicados sobre o tratamento de leishmaniose tegumentar (35,71%), seguido pelo Irã (21,44%) e Paquistão (17,86%) (Tabela 3). O grande número de artigos publicados pode ser explicado devido o grande número de casos de leishmaniose tegumentar no país, seguido pela Colômbia (López et al., 2018).

DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou os avanços obtidos nos últimos cinco anos no tratamento da LTA, por meio de uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa é um método que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. Ela proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de investigações significativas na prática. Pode ser considerado como método ímpar no campo da saúde, já que sintetiza as pesquisas disponíveis e direciona para uma prática fundamentada no conhecimento científico (Souza, Silva, & Carvalho, 2010).

Tabela 1. Artigos utilizados na revisão integrativa

Título	Referência	Objetivo
A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis	Martins SS, Barroso DH, Rodrigues BC, Motta JOC, Freire GSM, Pereira LIA, et al	Avaliar a eficácia e os efeitos adversos associados à combinação oral de miltefosina e pentoxifilina.
Evaluating the efficacy and safety of vascular IPL for treatment of acute cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled trial.	Tafazzoli Z, Nahidi Y, Goyonlo MV, Morovatdar N, Layegh P	Determinar a eficácia da luz intensa pulsada (LIP) com espectro de comprimento de onda afetando lesões vasculares na leishmaniose cutânea aguda
Associated-risk determinants for anthroponotic cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: A cohort study in Iran.	Aflatoonian MR, Sharifi I, Aflatoonian B, Bamorovat M, Heshmathkhan A, Babaei Z, et al	Identificar os potenciais determinantes de risco que podem afetar as características demográficas e clínicas dos pacientes com LC e o resultado do tratamento com antimoniato de meglumina no sudeste do Irã.
Comparing the Efficacy of Oral Chloroquine versus Oral Tetracycline in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis	Malik F, Hanif MM, Mustafa G	Comparar a eficácia da cloroquina oral versus tetraciclina oral no tratamento da Leishmaniose cutânea (LC)
Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis	Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al	Comparar a eficácia de uma combinação de creme tópico de paromomicina-gentamicina com creme tópico de paromomicina para tratamento de LC, causada por <i>L. panamensis</i> .
Oral Pentoxifylline Associated with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Cutaneous Leishmaniasis	Brito H, Dourado M, Guimaraes LH, Meireles E, Shrifir A, Carvalho EM	Avaliar a eficácia e segurança da Pentoxifilina oral mais Sbv versus placebo mais Sbv em pacientes com LC na Bahia, Brasil.
Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil	Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antonio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et al	Comprovar a eficácia, segurança e a não inferioridade da dose baixa de antimônio em comparação com o tratamento padrão em altas doses de antimônio.
Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis.	Soto J, Paz D, Riveiro D, Soto P, Quispe J, Toledo J, et al	Comparar a terapia intralesional (IL) com pentamidina, com a terapia intralesional com antimônio (ILSb) para lesões únicas de <i>Leishmania braziliensis</i> boliviana
Intralesional Versus Oral Chloroquine in Cutaneous Leishmaniasis: Comparison of Outcome, Duration of Treatment and Total Dose of Drug	Soto J, Paz D, Riveiro D, Soto P, Quispe J, Toledo J, et al	Comparar a cloroquina intralesional versus oral na leishmaniose cutânea e determinar a taxa de cura, a duração do tratamento e a dose total do medicamento
Topical liposomal azithromycin in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis	Rajabi O, Layegh P, Hashemzadeh S, Koddami M	Comparar a eficácia de uma formulação tópica de azitromicina lipossomal com antimoniato de meglumina intralesional (glucantime) no tratamento da LC
Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of Thermotherapy in the Treatment of <i>Leishmania donovani</i> -Induced Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Clinical Trial	Refai WF, Madarasingha NP, Sumanasena B, Weerasingha S, Silva A, Fernandopulle R, et al	Investigar alternativas de eficácia, segurança e custo-efetividade da termoterapia pela primeira vez para <i>L. donovani</i> na LC
Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial	Machado PRL, Ribeiro CS, França-Costa J, Trinconi CT, Yokonama-Yasunaka JKU, Malta-Santos H, et al	Avaliar a eficácia da co-administração de tamoxifeno e antimoniato de meglumina (SbV) em um ensaio clínico piloto de fase II em pacientes com Leishmaniose cutânea localizada.
An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region	Gadelha EPN, Ramasawmy R, Oliveira BC, Guerra JAO, Rocha NM, Silva GAVR, et al	Avaliar a eficácia e segurança do IP em dose única, duas ou três doses de 7 mg/kg de peso corporal, por via intramuscular, com intervalo de sete dias entre cada dose.
A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia	López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, Arana B	Mostrar os resultados do primeiro estudo controlado e randomizado avaliando a segurança e eficácia do Anfoleish administrado topicamente, duas ou três vezes por dia durante 28 dias, para o tratamento da leishmaniose tegumentar não complicada na Colômbia
Randomized, double-blind study on intralesional metronidazole versus intralesional sodium stibogluconate in <i>Leishmania donovani</i> cutaneous leishmaniasis	Somaratne VN, Ranawaka RR, Jayaruwam HM, Wipuladassa DM, Silva SHP	Avaliar a eficácia do metronidazol intralesional na LC causada por <i>L. donovani</i> .
Fractional Ablative CO2 Laser Followed by Topical Application of Sodium Stibogluconate for Treatment of Active Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Trial	Artzi O, Sprenger E, Koren A, Mehrabi JN, Katz O, Hilerowish Y	Comparar a eficácia, segurança, dor associada e resultado cosmético final do laser de dióxido de carbono (CO2) fracionado seguido de aplicação tópica de estibogluconato de sódio versus injeções de estibogluconato de sódio para o tratamento da Leishmaniose cutânea
Topical 15% Paromomycin-Aquaphilic for Bolivian <i>Leishmania braziliensis</i> Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized, Placebo-controlled Trial	Soto J, Soto P, Ajata A, Luque C, Tintaya C, Paz D, et al	Demonstrar a superioridade da taxa de cura de paromomicina-Aquaphilic em relação ao veículo Aquaphilic
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.	Mendes L, Guerra JO, Costa B, Silva AS, Guerra MGB, Ortiz J, et al	Comparar o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e miltefosina (G + M) versus placebo e miltefosina (P + M) ou antimoniato de meglumina (MA) parenteral no tratamento de 150 pacientes com Leishmaniose cutânea causada por <i>Leishmania guyanensis</i> na Amazônia.

Continue ...

Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium Stibogluconate In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis	Rashid HU, Ullah I, Adeeb H, Zeb N, Mohammad A, Rehman N	Avaliar o efeito sinérgico do alopurinol como uma terapia adjuvante junto com Estibogluconato de sódio intra-lesional convencional no tratamento da Leishmaniose cutânea
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	Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, Lago T, Guimarães LH, Schriefer A, et al	Comparar a eficácia de 3 braços de tratamento para LC, ou seja, Sb v padrão, miltefosina combinada com GM-CSF tópico e miltefosina combinada com placebo tópico, em uma região altamente endêmica de LC causada por <i>L. braziliensis</i>
Fluconazole in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania braziliensis: A Randomized Controlled Trial	Prates FVO, Dourado MEF, Silva SC, Schriefer A, Guimarães LH, Brito MG, et al	Avaliar a eficácia e segurança do fluconazol oral em alta dosagem em comparação com a Sb v parenteral de dosagem padrão para o tratamento da LC devido a <i>L. braziliensis</i> .
Fractionated illumination improves the treatment outcomes of photodynamic therapy for high grade cutaneous leishmaniasis	Khan K, Khan AU, Ghufran, Khan A, Khan M, Ahmad I	Comparar a eficácia de PDT de iluminação de fração única versus múltipla para lesões de alto grau de LC.
Immunomodulatory effects of topical diphencyprone for the treatment of acute urban cutaneous leishmaniasis	Nahidi Y, Goyonlo VM, Layegh P, Taghavi F, Najafi MN	Avaliar a eficácia da imunoterapia com difenciprona para o tratamento de LC urbano agudo.
The topical treatment of old world cutaneous leishmaniasis with gentian violet along with cryotherapy: a pilot single-blind randomized controlled clinical trial	Sepaskhah, Mozhdih; Behdad, Kasra; Bagheri, Zahra	Avaliar o efeito antileishmania da VG (Violeta genciana) em humanos
Failure of an Innovative Low-Cost, Noninvasive Thermotherapy Device for Treating Cutaneous Leishmaniasis Caused by Leishmania tropica in Pakistan	Kāmink S, Abdi A, Kamau C, Ashraf S, Ansari MA, Qureshi NA, et al	Estabelecer a eficácia, segurança e viabilidade de HECT-CL em <i>L. tropica</i> .
Salvage therapy with Sodium chlorosum (formerly DAC N-055) for cases of refractory lupoid cutaneous leishmaniasis: results from a compassionate use study with 0.09% Sodium chlorosum in amphiphilic basic cream	Molkara S, Pousourtani E, Stahl KW, Maleki M, Khamesipour A, Bogdan C, et al	Avaliar o efeito de uma terapia de último recurso com clorosum de sódio 0,09% tópico em LCL no Irã.
Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial	Ramalho DB	Fornecer informações sobre a eficácia e segurança de uma técnica de infiltração intralesional de AM padronizada para o tratamento da LC.
A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis	Sampaio RNR, Silva JSF, Paula CDR, Porto C, Motta JOC, Pereira LIA, et al	Avaliar a eficácia da miltefosina para o tratamento de LM em comparação com a do antimonial pentavalente em um estudo piloto

Fonte: dados do estudo

Tabela 2. Principais tratamentos descritos nas publicações selecionadas (novembro, 2021)

Autor/ano	Leishmania	Tamanho da amostra	Grupo Experimental	Grupo controle	Resultados
Martins SS, Barroso DH, Rodrigues BC, Motta JOC, Freire GSM, Pereira LIA, et al	<i>L. braziliensis</i>	43	Miltefosina (M) + pentoxifilina (P)	Antimoniato de meglumina (A) + pentoxifilina (P)	M+P produziu taxa de cura semelhante ao A+P, o primeiro teve um risco menor de efeitos adversos
Tafazzoli Z, Nahidi Y, Goyonlo MV, Morovatdar N, Layegh P	-	30	Luz Intensa Pulsada (IPL)	Antimoniato de meglumina intralesional (AIL)	IPL inferior ao AIL
Aflatoonian MR, Sharifi I, Aflatoonian B, Bamorovat M, Heshmatkhan A, Babaei Z, et al	<i>L. tropica</i>	2.422	Antimoniato de meglumina intralesional (AIL) + crioterapia (C)	Antimoniato de meglumina IM (AIM)	AIL + C produziu taxa de cura e recaída semelhante ao AIM tempo de cura - AIL + C < AIM
Malik F, Hanif MM, Mustafa G	-	50	Grupo A - Cloroquina Grupo B- Tetraciclina	comparativo de intervenção	Eficácia do grupo A foi 100% e grupo B 92%
Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al	<i>Leishmania panamenses</i>	399	Paromomicina-gentamicina tópico	Paromomicina tópico	Taxa de cura semelhante entre paromomicina tópico e paromomicina-gentamicina 80%
Brito H, Dourado M, Guimarães LH, Meireles E, Schriefer A, Carvalho EM	<i>L. braziliensis</i>	164	Antimoniato de meglumina + pentoxifilina (A+P)	Antimoniato de meglumina + placebo (A)	AP não é mais eficaz que a monoterapia com A
Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antonio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et al	<i>L. braziliensis</i>	72	Antimoniato de meglumina dose baixa	Antimoniato de meglumina dose padrão	Dose baixa de antimoniato de meglumina é inferior a dose padrão
Soto et al. 2016	<i>L. braziliensis</i>	90 grupo A 60 grupo B	Pentamidina intralesional (PIL)	Antimoniato de meglumina intralesional (Sb IL)	Eficácia semelhante entre PIL e SbIL

Continue

Hanif MM, Akram K, Mustafa G		86	Cloroquina intralesional (CIL)	Cloroquina oral	Eficácia semelhante, porém a CIL duração do tratamento e dose total menor
Rajabi O, Layegh P, Hashemzadeh S, Koddami M	-	66	Azitromicina lipossomal tópica (ALT)	Antimoniato de meglumina intralesional (AIL))	ALT tem a mesma eficácia AIL
Refai WF, Madarasingha NP, Sumanasena B, Weerasingha S, Silva A, Fernandopulle R, et al	L. donovani	115	Termoterapia	Estibogluconato de sódio intralesional (ILSSG)	Termoterapia não é inferior ao ILSSG
Machado PRL, Ribeiro CS, França-Costa J, Trinconi CT, Yokonama-Yasunaka JKU, Malta-Santos H, et al	-	38	Tamoxifeno + Antimoniato de meglumina (TAM)	Antimoniato de meglumina (AM)	TAM maior taxa de cura que o AM
Gadelha EPN, Ramasawmy R, Oliveira BC, Guerra JAO, Rocha NM, Silva GAVR, et al	L. guyanensis	159	Isetionato de pentamidina (PI) em dose única, duas ou três doses	-	A cura no grupo de três doses foi maior que nos grupos dose única ou duas doses
López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, Arana B	-	105	Anfoleish 3% tópico, 2 ou 3 vezes ao dia	-	Não recomendado para tratamento de LC
Somaratne VN, Ranawaka RR, Jayaruwam HM, Wipuladassa DM, Silva SHP	-	188	Metronidazol intralesional (MI)	Estibogluconato de sódio intralesional (SSB)	SSB tem melhor resposta. Porém o MI é uma alternativa eficaz
Artzi O, Sprenger E, Koren A, Mehrabi JN, Katz O, Hilerowish Y	-	20	Laser de CO2 fracionado+SSB tópico	SSB intralesional	Laser+SSB tópico mostrou melhor resultado cosmético e menos doloroso que o SSB intralesional
Soto J, Soto P, Ajata A, Luque C, Tintaya C, Paz D, et al	L. braziliensis	80	Paromomicina 15% aquafilic e veículo aquafilic	Pentamidina intralesional	Paromomicina 15% aquafilic foi superior ao veículo aquafilic e igualmente eficaz a pentamidina intralesional
Mendes L, Guerra JO, Costa B, Silva AS, Guerra MGB, Ortiz J, et al	L. guyanensis	150	Fator estimulante de colônia de granulocitos e macrófago + Miltefosina (G+M) e Placebo+Miltefosina (P+M)	Antimoniato de Meglumina (AM)	M+P é semelhante a AM, porém com menor toxicidade G+M não melhorou a resposta terapêutica em relação a M+P
Rashid HU, Ullah I, Adeeb H, Zeb N, Mohammad A, Rehman N		164	Aloporinol oral + Estibogluconato de sódio intralesional (A+SSB)	Estibogluconato de sódio intralesional (SSB)	A+SSB reduz o tempo de terapia se comparado ao SSB
Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, Lago T, Guimarães LH, Schriefer A, et al	L. braziliensis	133	Miltefosina+GM-CSF topico (M+GM) e Miltefosina+Placebo (M+P)	Antimoniato de Meglumina (AM)	M+P E M+GM sao mais eficazes que AM. M+GM não melhora o resultado terapêutico.
Prates FVO, Dourado MEF, Silva SC, Schrifer A, Guimarães LH, Brito MG, et al	L. braziliensis	53	Fluconazol oral em altas doses (F)	Antimoniato de Meglumina (AM)	Fluconazol oral não deve ser considerado um tratamento eficaz
Khan K, Khan AU, Ghufraan, Khan A, Khan M, Ahmad I	-	60	Terapia fotodinâmica (TFD) de fração múltipla	TFD de fração única	TFD de fração múltipla melhora a eficácia do tratamento para lesões de LC de alto grau
Nahidi Y, Goyonlo VM, Layegh P, Taghavi F, Najafi MN	-	46	Imunoterapia com difenciprona e antimoniato de meglumina intralesional	antimoniato de meglumina intralesional	A combinação de difenciprona e meglumina intralesional resultou na resolução mais precoce das lesões
Sepaskhah, Mozhdih; Behdad, Kasra; Bagheri, Zahra	-	161	crioterapia + violeta de genciana (VG)	crioterapia	A aplicação de VG não mostrou eficácia significativa com relação a apenas a crioterapia
Kâmink S, Abdi A, Kamau C, Ashraf S, Ansari MA, Qureshi NA, et al	L. tropica	317	termoterapia com um dispositivo portátil de cristalização exotérmica de baixo custo e não invasivo (HECT-CL).	-	Taxa de falha em 91% dos pacientes que usaram o HECT-CL, não sendo indicado como tratamento
Molkara S, Pousourtani E, Stahl KW, Maleki M, Khamesipour A, BogdaN C, et al	-	20	sodium chlorosum em creme em lesões de leishmaniose cutanea lupica	-	Melhora clínica em 45% , mostrando ser um tratamento seguro e promissor nesses casos graves de LC lúpica
Ramalho DB		53	aplicação intralesional de antimoniato de meglumina	-	Taxa de cura definitiva em 180 dias foi de 87%
Sampaio RNR., Silva JSF, Paula CDR, Porto C, Motta JOC, Pereira LIA, et al	-	40	Miltefosina vo	Antimoniato de meglumina ev	Taxa de cura semelhantes entre a Miltefosina e Antimoniato de meglumina

Fonte: Dados do estudo

Tabela 3. Países nos quais tiveram artigos publicados neste estudo (novembro, 2021)

País	n	%
Brasil	10	35,71
Irã	6	21,44
Colômbia	2	7,14
Paquistão	5	17,86
Panamá	1	3,57
Bolívia	1	3,57
Sri Lanka	2	7,14
Israel	1	3,57
Total	28	100

Fonte: Dados do estudo

A LTA tem ampla distribuição mundial, está presente principalmente em regiões tropicais e subtropicais do Velho e Novo Mundo, com alta incidência no continente americano e asiático. No primeiro, há registros de casos desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai (Brasil, 2017). A LTA é um dos casos que merece mais atenção, devido à sua magnitude e risco de deformidades, com reflexos importantes no campo social, econômico e psicológico. Assim como a maioria das doenças infecciosas é, em grande parte, um problema de países em desenvolvimento e, por isso, oferece pouco incentivo comercial para as indústrias farmacêuticas desenvolverem drogas com custo menor e eficazes para o tratamento. É, portanto, um grande desafio, das pesquisas que avaliam novas terapêuticas para a LTA, encontrar uma droga que seja tão eficaz quanto os tratamentos já preconizados, de fácil administração, baixa toxicidade e baixo custo. O antimoniato de meglumina, derivado pentavalente de antimônio disponível nas Américas, constitui-se como medicamento de primeira escolha no Brasil. Seu uso é preconizado pelas vias intramuscular (IM), endovenosa (EV) e por infiltração intralesional (IL). Tem indicação consagrada na literatura e na prática médica, porém, com efeitos adversos graves e bem conhecidos: toxicidades cardíaca, hepática, pancreática, renal e do sistema musculoesquelético, o que torna seu uso contraindicado em diversos grupos de pacientes com comorbidades cardíacas, hepáticas, renais e hematológicas (Sampaio *et al.*, 2019). Embora sejam eficazes, o uso parenteral, os efeitos colaterais e o custo elevado do tratamento levam a necessidade da realização de pesquisas que avaliem regimes terapêuticos diferentes dos atuais (Almeida & Santos, 2011). Estudo realizado por Saheki *et al.* (2017), mostrou que pacientes tratados com altas doses de antimoniato de meglumina tiveram efeitos clínicos e laboratoriais mais graves do que aqueles que receberam baixas doses, sendo que, os pacientes que receberam baixas doses, tiveram uma taxa de cura menor do que aqueles que receberam altas doses. Embora a hipótese de não inferioridade não tenha sido formalmente determinada neste estudo, o tratamento com baixa dose de antimoniato pode ser considerado uma alternativa aceitável em pacientes intolerantes ou que apresentem contraindicação ao esquema padrão de alta dose. É preciso, que novos estudos usando baixa dose de antimoniato sejam realizados com amostra de tamanho adequado, acompanhamento a longo prazo e determinada a hipótese de não inferioridade.

No estudo realizado por Ramalho (2018), o antimoniato intralesional foi eficaz em 87% dos casos de leishmaniose tegumentar, com número reduzido de lesões por paciente. Neste estudo, a maioria dos eventos adversos apresentados pelos pacientes foram locais, com intensidade leve ou moderada, e 13% dos pacientes apresentaram infecção bacteriana, de fácil manejo. Alguns tratamentos adjuvantes utilizados potencializaram o efeito da meglumina e diminuíram o tempo de cura e o número de aplicações intralesionais. Foram eles: a difenciprona tópica (Nahidi, Goyonlo, Layegh, Taghavi, & Najafi, 2021), o tamoxifeno (Machado *et al.* 2018), e a crioterapia (Aflatoonian *et al.*, 2019). Ainda não se sabe se o antimoniato de meglumina intralesional é superior ou equivalente ao tratamento sistêmico (Ramalho, 2018). O mesmo é recomendado em pacientes com número limitado de lesões e, leva em consideração o custo-benefício relacionado à diminuição de efeitos colaterais sistêmicos e idas aos serviços de saúde. Seria interessante, mais estudos, abordando diferentes espécies de *Leishmania*, número de lesões por

pacientes e acompanhamento dos mesmos a longo prazo para avaliar a eficácia deste tratamento em comparação com o uso EV. A miltefosina, segunda droga mais citada nos artigos, é administrada por via oral e apresenta poucos efeitos colaterais. Os mais comuns são: náusea, vômito e alterações discretas da função renal e hepática. Apresenta contraindicação absoluta para os pacientes com: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes; danos graves e pré-existentes da função hepática ou renal; Síndrome de Sjogren-Larsson; problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glicose-galactose e gravidez (Brasil, 2021). Estudos realizados mostraram uma eficácia da miltefosina melhor que a meglumina endovenosa, com efeitos colaterais mais leves e a vantagem por ser administrada por via oral.

A eficácia da miltefosina também foi comparada com a meglumina em monoterapia e associada a fator estimulante de macrófagos granulócitos tópicos. Nestes estudos, a eficácia da miltefosina foi superior à da meglumina, independentemente do período de avaliação. É importante ressaltar que a adição do fator estimulador de colônias de macrófagos granulócitos tópicos não interferiu na eficácia da meglumina (Martins *et al.*, 2021; Mendes *et al.*, 2021; Machado *et al.*, 2017). Embora o uso da miltefosina seja recente, já existem relatos de resistência quando usado em monoterapia. Cada vez mais estudos são realizados com drogas combinadas, no intuito de aumentar a eficácia do tratamento. Neste sentido, estudo piloto realizado por Martins *et al.* (2021), com a associação da pentoxifilina à meglumina e à miltefosina, mostrou taxa de cura semelhante entre os dois tratamentos. Houve redução das reações adversas e das idas ao serviço de saúde para o grupo que recebeu miltefosina associada à pentoxifilina. Desta forma, faz-se necessário realizar outros estudos com amostra maior para que seja testada a eficácia da associação da pentoxifilina no tratamento da leishmaniose tegumentar. O estudo realizado por Graça Brito *et al.* mostrou equivalência da taxa de cura quando associadas pentoxifilina e meglumina endovenosa em relação à monoterapia. Ocorreu, entretanto, aumento dos efeitos adversos (Brito *et al.*, 2017), reforçando a necessidade de maiores estudos com estas associações. Essa associação é atualmente preconizada pelo Ministério da Saúde para leishmaniose mucosa, quando não há contraindicação a essas drogas. A eficácia do uso da meglumina intralesional foi comparada, também, com o uso da azitromicina lipossomal (Rajabi, Layegh, Hashemzadeh, & Koddami, 2016) tópica. Foi constatada aplicabilidade semelhante entre as duas drogas. Novamente a quantidade de amostras analisadas foi pequena, sendo necessário outros estudos para avaliar a eficácia desse tratamento tópico. Outra opção existente no Brasil é a anfotericina B lipossomal, que tem benefício superior e menor toxicidade no tratamento de LTA, se comparada aos antimoniais pentavalentes¹. No entanto, o custo da droga é muito alto, além dos gastos adicionais com a infusão e monitorização laboratorial dos pacientes, o que torna seu uso pouco atrativo. Ainda assim, o bom perfil de segurança da droga torna a anfotericina B lipossomal uma opção viável no tratamento da LTA, sendo recomendada em portadores de insuficiência cardíaca, renal e hepática, transplantados, gestantes e maiores de 50 anos. Não obstante, além do custo elevado e do uso exclusivo em ambiente hospitalar, os pacientes podem ter os seguintes eventos adversos: febre, tremores, lombalgia, distúrbios eletrolíticos e toxicidade renal (Brasil, 2017; Alves, 2018).

Com base nos critérios metodológicos desta revisão, não foi observado nenhum artigo comparando a eficácia da anfotericina B lipossomal com outras drogas. Lopes *et al.* (2018) desenvolveram neste contexto, a anfotericina em creme tópico, que se mostrou como uma intervenção segura e bem tolerada, porém, sua eficiência não foi suficiente para indicar seu uso em pacientes com leishmaniose tegumentar. A pentamidina é indicada como primeira escolha em regiões onde predomina a infecção por *Leishmania guyanensis*, que ocorre principalmente na região norte do Brasil. Seus principais efeitos colaterais estão relacionados ao descontrole glicêmico (hiper e hipoglicemia), comprometimento pancreático, renal e cardíaco, leucopenia, trombocitopenia, hipocalcemia e ao choque anafilático. Gadelha *et al.* (2018) avaliou o emprego e segurança da pentamidina IM em dose única, duas ou três doses, para lesões de *L. guyanensis*, mostrando ser uma opção segura e eficaz no grupo que utilizou as três

doses. Outro estudo comparou a pentamidina IL com o antimônio IL em lesões únicas de *Leishmania braziliensis* boliviana, mostrando segurança e benefício similar aos tratamentos realizados com antimoniato (Soto *et al.*, 2016). Mais uma vez, ressalta-se a necessidade de estudos que avaliem a eficácia com outras espécies de leishmania e um número maior de lesões por paciente. Outras drogas utilizadas com grandes vantagens foram a cloroquina oral e a tetraciclina oral (Hanif, Akram, & Mustafa, 2016; Rajabi *et al.*, 2016). A quantidade de estudos também não é suficiente neste caso. As medicações utilizadas por via oral são promissoras, devido a fácil administração e melhor acesso ao tratamento. Estudo de Malik, e Mustafa (2019) comparou a cloroquina intralesional com a cloroquina oral, mostrando uma serventia semelhante, porém, o uso intralesional apresentou menor dosagem e duração do tratamento. É preciso realizar mais estudos, com essa droga, principalmente em regiões da América e com diferentes espécies de leishmania. O estibogluconato de sódio intralesional sozinho ou associado ao alopurinol oral (Somarathe, Ranawaka, & Jayaruwan, 2019; Rashid *et al.*, 2020) também foi utilizado e apresentou redução no tempo de terapia. Já o estibogluconato de sódio intralesional comparado ao metronidazol intralesional (Somarathe, Ranawaka, & Jayaruwan, 2019), mostrou ser mais eficaz, porém o metronidazol intralesional pode ser uma alternativa. Entretanto, mais estudos, com amostras maiores são necessários. A paromomicina (Sosa *et al.*, 2019; Soto *et al.*, 2019) também é outra substância utilizada em tratamento tópico. Nesta revisão, dois artigos avaliaram a eficácia da paromomicina, sendo que em um, utilizou-se a paromomicina associada a gentamicina em comparação com a paromomicina isolada, em lesões causadas por *L. panamenses*, mostrando uma taxa de cura semelhante (Sosa *et al.*, 2019). Já em outro artigo (Soto *et al.*, 2019) comparou-se a paromomicina aquafilic com a pentamidina IM mostrando taxa de cura igualmente eficaz. Os resultados deste estudo são promissores por ter administração tópica, embora, mais haja necessidade de mais pesquisas com acompanhamento a longo prazo e diferentes espécies de leishmania. O Clorosum de sódio tópico mostrou resultados promissores, com taxa de cura primária de 45% e 20% após um ano de tratamento para leishmaniose cutânea lupóide refratária. Tal fator pode ser atribuído ao caráter progressivo e destrutivo deste tipo de leishmaniose se comparado aos outros tratamentos preconizados (Molkara *et al.*, 2019). Já estudo realizado com fluconazol oral (Prates *et al.*, 2017) e violeta de genciana associado a crioterapia (Sepaskhah, Behdad, & Bagheri, 2019) não tiveram evidências científicas suficientes para recomendar o uso destes tratamentos. Além do tratamento medicamentoso, outras terapias têm sido usadas no mundo, em monoterapia, ou associadas com medicação. Tal uso potencializa os efeitos do tratamento padrão, reduz as dores e reações adversas e melhor a cicatriz deixada pela doença. A termoterapia induzida por radiofrequência também se mostrou eficaz no tratamento da leishmaniose cutânea causada pela *Leishmania donovani*, quando comparada ao uso de estibogluconato de sódio intralesional (Refai *et al.*, 2017). Já a termoterapia com dispositivo portátil de cristalização exotérmica não invasiva (HECT-CL), mostrou-se sem eficácia (Kämink *et al.*, 2019) com taxa de falha de 91%, não sendo indicada como tratamento.

Já a terapia fotodinâmica, especialmente a com luz fracionada, apresentou resultados eficazes para tratar a leishmaniose cutânea de alto grau (Khan *et al.*, 2020) se comparada a com a de fração única. Outro estudo comparou o resultado da dor e diminuição das cicatrizes do tratamento intralesional de estibogluconato de sódio e o tratamento tópico do estibogluconato de sódio potencializado com laser de CO2 fracionado. Os resultados mostraram que o laser de CO2 fracionado seguido pela aplicação tópica de estibogluconato de sódio é menos doloroso e leva a um melhor resultado cosmético final em comparação com as injeções intralesionais de estibogluconato de sódio (Artzi *et al.*, 2019). Também a luz intensa pulsada, embora com taxa de eficácia inferior a tratamentos padrões, é uma alternativa de segunda linha para o tratamento desta doença (Tafazzoli, Nahidi, Goyonlo, Morovatdar, & Layegh, 2021). Durante o processo de seleção dos artigos para esta revisão, muitos estudos foram excluídos por não serem placebo controlados ou ainda estarem em fase de estudos em animais ou laboratórios. Mas são estudos com drogas

promissoras e servem de piloto para a realização de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebos controlados. Nesta revisão, a maioria dos estudos incluídos apresenta uma amostra pequena, o que restringe os resultados. A realização de ensaios clínicos multicêntricos e um maior incentivo financeiro para as pesquisas podem ser uma solução para minimizar as dificuldades.

CONCLUSÃO

Muitos estudos foram realizados nos últimos anos sobre a leishmaniose tegumentar americana, porém, ela continua vista como um problema de saúde pública. O trabalho evidenciou uma busca científica constante por novas terapêuticas que apresentem uma melhor tolerabilidade, baixa toxicidade, maior eficácia e menor custo. O antimoniato de meglumina demonstrou ser a droga mais utilizada, mesmo diante da sua alta toxicidade, inúmeras contraindicações e do seu uso parenteral que constituem um fator limitante. Outro fármaco recorrente em estudos foi a miltefosina, com eficácia semelhante ao antimoniato de meglumina, porém já existem relatos de resistência quando usada em monoterapia. Foi possível também observar o uso combinado de várias terapêuticas, no intuito de minimizar os efeitos adversos, reduzir resistência e alcançar uma melhor efetividade. Apesar de observar os avanços nos tratamentos da LC, ainda se faz necessária a realização de mais estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo controlados, com amostras adequadas e com várias espécies de leishmania. Isso é de extrema importância para a avaliação de novos regimes terapêuticos para o tratamento da LT.

REFERÊNCIAS

- Aflatoonian, M. R., *et al.* (2019). Associated-risk determinants for anthroponotic cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate: A cohort study in Iran. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 13 (6).
- Almeida, O. L. S., & Santos, J. B. (2011). Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatologia*, 86 (3), 497-506.
- Alves, S. M. M. (2018). *Desempenho e segurança da anfotericina b lipossomal (Ambisome®) no tratamento de indivíduos com leishmaniose tegumentar americana: uma série de casos* (Dissertação de mestrado). Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.
- Artzi, O., Sprencher, E., Koren, A., Mehrabi, J. N., Katz, O., & Hilerowish, Y. (2019). Fractional Ablative CO2 Laser Followed by Topical Application of Sodium Stibogluconate for Treatment of Active Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Trial. *Acta Derm Venereol*, 99 (1), 53-7.
- Assis, T. S. M., Guimarães, P. M., Oliveira, E., Peruhype-Magalhães, V., Gomes, L. I., & Rabello, A. (2015). Study of implementation and direct cost estimates for diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in an urban area in Brazil. *Cad Saúde Púb*, 31 (10), 2127-36.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2017). *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar*. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021). *Nota Informativa No 13/2020-CGVZ/DEIDT/SVS/MS. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>.
- Brito, H., Dourado, M., Guimarães, L. H., Meireles, E., Shrifre, A., & Carvalho, E. M. (2017). Oral Pentoxifylline Associated with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 96 (5), 1155-1159.
- Cerutti, P. H. P., Lopes, C. G., Lopes Filho, F. G., & Guedes, V. R. (2017). Métodos diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar Americana: uma revisão de literatura. *Revista de Patologia do Tocantins*, 4 (4), 55-59.
- Gadelha, E. P. N., *et al.* (2018). An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three

- weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *Plos Negl Trop Dis*, 12 (10).
- Galvão, T. F., Pansani, T. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar revisões sistemáticas e Meta-análises: a recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24 (2), 335-342.
- Gomes, C. M. (2014). *Acurácia da reação em cadeia da polimerase em amostras de saliva, swab nasal e papel filtro oral no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, revisão sistemática da literatura e meta-análise* (Dissertação de doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília.
- Hanif, M. M., Akram, K., & Mustafa, G. (2016). Intralesional Versus Oral Chloroquine in Cutaneous Leishmaniasis: Comparison of Outcome, Duration of Treatment and Total Dose of Drug. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26 (4), 260-262.
- Kâmink, S., et al. (2019). Failure of an Innovative Low-Cost, Noninvasive Thermotherapy Device for Treating Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania tropica* in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg*, 101 (6), 1373-1379.
- Khan, K., Khan, A. U., Ghufuran, Khan, A., Khan, M., & Ahmad, I. (2020). Fractionated illumination improves the treatment outcomes of photodynamic therapy for high grade cutaneous leishmaniasis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 29.
- López, L., Vélez, I., Asela, C., Cruz, C., Alves, F., Robledo, S., & Arana, B. (2018). A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*, 12 (7).
- Machado, P. R. L., et al. (2021). 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. *National Library of Medicine*, 73 (7).
- Machado, P. R. L., et al. (2018). Tamoxifen and meglumine antimoniate combined therapy in cutaneous leishmaniasis patients: a randomised trial. *National Library of Medicine*, 23 (9), 936 - 942
- Machado, P. R. L., et al. (2017). 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. *Clinical Infectious Diseases*, 64 (1), 67-71.
- Machado, P. R. L., et al. (2017). A Double-blind, Randomized Trial to Evaluate Miltefosine and Topical Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmaniabraziliensis* in Brazil. *Clinical Infectious Diseases*, 64(1), 67-71.
- Malik, F., Hanif, M. M., & Mustafa, G. (2019). Comparing the Efficacy of Oral Chloroquine versus Oral Tetracycline in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 29(5), 403-405.
- Martins, S. S., Barroso, D. H., Rodrigues, B. C., da Motta, J. O. C., Freire, G. S. M., Pereira, L. I. A., Kurisky, P. S., Gomes, C. M., & Sampaio, R. N. R. (2021). A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With Pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol*, 11.
- Mendes, L., Guerra, J. O., Costa, B., Silva, A. S. D., Guerra, M. D. G. B., Ortiz, J., Doria, S. S., Silva, G. V. D., de Jesus, D. V., Barral-Netto, M., Penna, G., Carvalho, E. M., & Machado, P. R. L. (2021). 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*, 103, 358-363.
- Molkara, S., et al. (2019). Salvage therapy with Sodium chlorosum (formerly DAC N-055) for cases of refractory lupoid cutaneous leishmaniasis: results from a compassionate use study with 0.09% Sodium chlorosum in amphiphilic basic cream. *BMC Infect Dis*, 19 (1).
- Nahidi, Y., Goyonlo, V. M., Layegh, P., Taghavi, F., & Najafi, M. N. (2021). Immunomodulatory effects of topical diphencyprone for the treatment of acute urban cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treatment*, 32 (2), 220-226.
- Neves, L. O., et al. (2011). Estudo clínico randomizado comparando antimoniatto de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatologia*, 86 (8), 1092-1101.
- Prates, F. V., Dourado, M. E., Silva, S. C., Schriefer, A., Guimarães, L. H., Brito, M. D., Almeida, J., Carvalho, E. M., & Machado, P. R. (2017). Fluconazole in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis*: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*, 64 (1), 67-71.
- Rajab, O., Layegh, P., Hashemzadeh, S., & Koddami, M. (2016). Topical liposomal azithromycin in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther*, 29 (5), 358-363.
- Ramalho, D. B. (2018). Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 113 (9).
- Rashid, H. U., Ullah, I., Adeeb, H., Zeb, N., Mohammad, A., & Rehman, N. (2020). Synergistic Effect Of Oral Allopurinol And Intralesional Sodium Stibogluconate In The Treatment Of Cutaneous Leishmaniasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 32 (4), 558-561.
- Refai, W. F., et al. (2017). Efficacy, Safety and Cost-Effectiveness of Thermotherapy in the Treatment of *Leishmania donovani*-Induced Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg*, 97 (4), 1120-1126.
- Saheki, M. N., et al. (2017). Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *Plos One*, 12 (5).
- Sampaio, R. N. R., et al. (2019). A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52.
- Sepaskhah, M., Behdad, K., & Bagheri, Z. (2019). The topical treatment of old world cutaneous leishmaniasis with gentian violet along with cryotherapy: a pilot single-blind randomized controlled clinical trial. *J Bra Soc Tropical Med*, 52.
- Silva, R. E. (2019). Validação da técnica de infiltração intralesional de antimoniatto de meglumina para tratamento de Leishmaniose cutânea (Dissertação de mestrado). Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz.
- Somarathe, V. N., Ranawaka, R. R., & Jayaruwan, H. M. (2019). Randomized, double-blind study on intralesional metronidazole versus intralesional sodium stibogluconate in *Leishmania donovani* cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*, 30 (1), 87-89.
- Sosa, N., et al. (2019). Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*, 13 (5).
- Soto, J., et al. (2016). Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 94 (4), 852-856.
- Soto, J., et al. (2019). Topical 15% Paromomycin-Aquaphilic for Bolivian *Leishmania braziliensis* Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis*, 68 (5), 844-849.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)*, 8(1). 102-106.
- Tafazzoli, Z., Nahidi, Y., Goyonlo, M. V., Morovatdar, N., & Layegh, P. (2021). Evaluating the efficacy and safety of vascular IPL for treatment of acute cutaneous leishmaniasis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 36 (3), 631-640.
- World Health Organization (WHO). *Technical report series: Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases*. Geneva, Suíça: WHO.