

Opções medicamentosas no tratamento da leishmaniose tegumentar americana cutânea

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.007-072>

Carolina Galgane Lage Miranda

Doutora em Inovação Terapêutica
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Jean Matheus Guedes Cardoso

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Leandra de Cássia Ribeiro dos Santos

Graduanda em Medicina

Ana Luisa Valcanaia Dutra

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos (UNITPAC), Afya

Filipe Oliveira Ferrolho de Carvalho

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário dos Guararapes (UNIFG)

Lucas de Almeida Rocha

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Ana Beatriz Gonçalves de Sousa Guedes

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Rayssa Victoria Lima Aniszewski

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR)

Paulo Augusto Borges Soares

Pós-Graduado em Engenharia de Sistemas
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

Ana Luísa Gonçalves Felipe

Graduanda em Medicina
Instituição: Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença infecciosa endêmica em cerca de 100 países, com três formas predominantes: a cutânea, a mucosa e a visceral. É classicamente, transmitida pela picada do mosquito *Lutzomyia* e *cursea*, após a infecção, com a formação de lesão papulosa, a qual evolui para formação de nódulo, podendo até estar associada com adenopatia regional. A Leishmaniose Cutânea (LC), merece atenção especial pois é a apresentação mais recorrente de LTA, subdividida em duas formas: localizada e disseminada. O diagnóstico da LTA compreende a associação da história clínica com o perfil epidemiológico local, associado com exames laboratoriais que comprovem a presença de *Leishmania*. Os exames complementares de escolha são: o histopatológico, que revela a presença do amastigota em tecido; o isolamento do parasita em meio de cultura *in vitro* e a detecção de DNA do parasita por meio de exame de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Quanto ao tratamento dessa patologia, foco principal deste trabalho, existem drogas em desenvolvimento e outros fármacos de uso já consagrado, a citar: antimoniais pentavalentes, a anfotericina B lipossomal ou desoxicolato, além da pentamidina, que pertence às diaminas aromáticas e é utilizada para tratamento em regiões do continente americano, asiático e africano. Visto isso, ao considerar o impacto que a LTA pode provocar na qualidade de vida humana, entende-se a necessidade de elencar os principais medicamentos utilizados no seu tratamento, com o intuito de compará-los e enumerar as opções mais eficazes e seguras. Portanto, foi realizada uma revisão sistemática de literatura, em que se foram avaliadas, detalhadamente, pesquisas e trabalhos científicos publicados nos últimos 10 anos (janeiro de 2014 - janeiro de 2024), nas bases de dados bibliográficos PubMed e na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Assim, será possível



analisar quais as opções terapêuticas disponíveis no mercado, além de citar os novos medicamentos em desenvolvimento, sobretudo com o intuito de minimizar os efeitos colaterais das drogas em uso.

Palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Americana, LTA, Tratamento, Leishmaniose Cutânea.

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma doença infecciosa que ocorre em todas as zonas subtropicais e tropicais do planeta Terra, sendo endêmica em cerca de 100 países. Destaca-se como uma condição que se apresenta com três síndromes clínicas predominantes: a cutânea, a mucosa e a visceral (MARIONA PINART et al., 2020). Sabe-se que a infecção ocorre por ação de protozoários do gênero *Leishmania*, os quais abrangem mais de 20 espécies, das quais 7 são encontradas no Brasil, com prevalência para 3: *Leishmania* (*L.*) *amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*. A transmissão ocorre por meio da picada de mosquito fêmea do gênero *Lutzomyia*. Dentro desse espectro, compreende-se a subdivisão em Leishmaniose Tegumentar Americana, a qual se apresenta com as formas cutânea e mucosa (OLANDIM et al., 2022).

A LTA apresenta espectro clínico variável, o qual se relaciona com aspectos imunológicos e com o tipo de espécie envolvida. Classicamente, após a picada do mosquito, há formação de lesão papulosa, a qual evolui para formação de nódulo, podendo até estar associada com adenopatia regional. Após isso, formam-se lesões única ou múltiplas que se caracterizam como úlceras indolores com borda elevadas, regulares e com fundo granulomatoso que podem manifestar prurido, ardência e calor (OLANDIM et al., 2022)

A Leishmaniose Cutânea (LC) é a apresentação mais recorrente de LTA, com período de incubação entre 2 a 4 semanas, subdividindo-se em duas formas: localizada e disseminada. Em sua forma localizada, há formação de lesão ulcerada clássica que pode ser única ou múltiplas e que costumam evoluir bem com tratamento, tendendo à cura espontânea (BRASIL, 2017). A forma disseminada, por sua vez, constitui-se por ser mais incomum, sendo observada em apenas 2% dos casos. Caracteriza-se por formações de múltiplas lesões que se iniciam como pápulas acneiformes principalmente em face e em tronco, acompanhada de lesões ulceradas primárias. Acredita-se que ocorre disseminação hematogênica ou linfática, o que justificaria tal apresentação clínica (BRASIL, 2017).

A Leishmaniose Mucosa (LM) é outra apresentação de LTA, a qual é comumente associada como evolução de LC. Acomete principalmente o septo nasal, porém também pode formar lesões em região orofaríngea, laríngea, no palato e em traqueia e árvore brônquica. É importante elucidar, que apesar de haver maior incidência de LM de modo secundário à LC, há possibilidade de ocorrer acometimento primário em 15% dos casos (BRASIL, 2017).

O diagnóstico de LTA compreende a associação da história clínica com o perfil epidemiológico local, associado com exames laboratoriais que comprovem a presença de *Leishmania*. Os exames complementares de escolha são: o histopatológico, que revela a presença do amastigota em tecido; o isolamento do parasita em meio de cultura *in vitro* e a detecção de DNA do parasita por meio de exame de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). Costumava-se realizar a Intradermoreação de Montenegro

(IDRM), o qual está em desuso, tendo em vista que não foi capaz de identificar infecção ativa de resolvida (ARONSON et al., 2016).

O tratamento da LTA é importante em diversos aspectos, dentre eles por ser uma doença que promove deformação facial e em outras regiões corporais acometidas, causando impacto psicossocial, bem como por ter alta prevalência e por ser uma condição negligenciada. O manejo desse distúrbio se dá especialmente com drogas já consagradas, como os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B lipossomal ou desoxicolato. Além disso, há, também, a participação da pentamidina, que pertence às diaminas aromáticas e é utilizada para tratamento em regiões do continente americano, asiático e africano. Outro medicamento que tem emergido no tratamento da LTA é a pentoxifilina, que é classificada como vasodilatador periférico, e vem ganhando espaço como coadjuvante por desempenhar papel imunomodulador, com redução do tempo de tratamento, quando comparado com a terapia convencional (BRASIL, 2017).

No que tange à LC, o manejo deve ser direcionado conforme a espécie de *Leishmania* infectante, contudo a ausência de material de rastreio nos serviços leva à uma adaptação que se baseia na prescrição do medicamento conforme as características epidemiológicas de cada região. O manejo dos pacientes que apresentam LC por *L. braziliensis* e outras espécies, exceto *L. guyanensis*, apresenta como primeira opção o antimoniato de meglumina endovenoso (EV) ou intramuscular (IM), exceto os indivíduos portadores de doença renal, hepática, cardíaca ou com idade superior a 50 anos. Nesse perfil, preconiza-se o uso de anfotericina B lipossomal. Em se tratando de infecção por *L. guyanensis*, tem-se como tratamento de primeira linha o uso do isetionato de pentamidina, exceto em cardiopatas, nefropatas, hepatopatas e em indivíduos com idade superior a 50 anos, sendo que nesses casos o manejo também engloba o uso de anfotericina b lipossomal. Há também uma opção para portadores de LC com lesão única de até 3 centímetros de diâmetro, que apresentem lesão em qualquer local, exceto cabeça e regiões periarticulares, compreendendo o uso de antimoniato intralesional (BRASIL, 2017).

Em pacientes com LM, tem-se a preferência de realização do tratamento em centros de referência, com fito de acompanhamento com otorrinolaringologista. A primeira opção de manejo se constitui por associação entre antimoniato de meglumina e pentoxifilina, exceto os portadores de comorbidades cardíacas, renais e hepáticas, bem como indivíduos com idade superior a 50 anos. Caso o indivíduo se encontre dentro de alguns dos perfis citados, deve iniciar a anfotericina b lipossomal (BRASIL, 2017).

A LTA é uma condição que possui elevada prevalência mundial e que apresenta drogas consolidadas para o seu tratamento. Contudo, algumas apresentam danos hepáticos, cardíacos, renais e apresentam restrição de idade para uso. Sendo assim, foram sendo desenvolvidos, ao longo do tempo, manejos alternativos para contornar essa doença. O objetivo deste projeto consiste em avaliar os



tratamentos recentes desenvolvidos e em analisar a comparação de diversos estudos com as terapêuticas estabelecidas há mais tempo.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, em que se foram avaliadas pesquisas e trabalhos científicos publicados nos últimos 10 anos (janeiro de 2014 - janeiro de 2024). As informações foram obtidas mediante busca ativa realizada na base de dados eletrônicos PubMed e LILACS. Para tal fim, empregou-se os descritores em ciências da saúde (DeCS), a citar: “Leishmaniose Tegumentar Americana” e “Tratamento”.

Foram aprovados os seguintes critérios de inclusão na produção da revisão sistemática: os estudos realizados na espécie humana, de ambos os sexos, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, todos publicados nos últimos 10 anos. Além disso, foram incluídos apenas aqueles cujo resumo apresentou os seguintes termos: “Leishmaniose Tegumentar Americana” e “Tratamento”.

Como critérios de exclusão, foi imposta a retirada de trabalhos ultrapassados (tempo superior a 10 anos e sem conteúdo relevante para a pesquisa) e/ou duplicados que não abordaram os medicamentos propostos para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana cutânea. Além disso, foram excluídos os estudos que tratavam de estudos em crianças, estudos *in vitro* e em outras espécies.

A pesquisa gerou 267 resultados. Todos os resultados encontrados foram revisados com base nos resumos, resultando na exclusão de 143 deles por não atenderem aos critérios de inclusão. Dos 124 restantes após essa etapa, procedeu-se à leitura completa dos artigos e diretrizes selecionados, resultando na escolha de 10 estudos que abordaram o objetivo principal da revisão, relatando sobre Leishmaniose Tegumentar Americana cutânea e seu tratamento.

Nesse sentido, durante uma pesquisa, foram examinados os tratamentos empregados, assim como a eficácia de cada um, e identificados os medicamentos que demonstram melhores resultados em comparação, com eficácia sendo definida como a capacidade de promoção do crescimento capilar em áreas previamente afetadas pela Leishmaniose Tegumentar. Além disso, algumas variáveis (tais como idade, estilo de vida, condições médicas coexistentes, entre outras) foram consideradas determinantes do estágio da doença e do seu impacto no organismo como um todo.

3 RESULTADOS

A tabela 1 lista os principais fármacos empregados para estabilizar e reverter Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) cutânea, conforme evidenciado por estudos científicos. Alguns desses já estão em uso há bastante tempo, enquanto outros demonstram resultados promissores, embora necessitem de investigações adicionais para validar sua eficácia.

O relato de caso desenvolvido por Olandim et al., descreve a história de uma paciente tratada com o método terapêutico homeopatia. A intervenção foi feita por um medicamento individualizado a cada consulta e vários medicamentos homeopáticos foram administrados, de forma progressiva. O tratamento personalizado com homeopatia isoladamente mostrou eficácia na recuperação de um quadro de LTA por um período de meses, livres dos efeitos colaterais da terapia convencional, mantendo seus resultados ao longo de anos de acompanhamento. Dessa forma, a abordagem individualizada com homeopatia pode ser contemplada no manejo da LTA, proporcionando aos pacientes uma alternativa aos possíveis efeitos prejudiciais dos medicamentos consagrados.

Martins et al., realizou um ensaio clínico piloto, randomizado e aberto. Foram abordados 384 pacientes com suspeita de diagnóstico de LTA no período piloto do ECR, 43 pacientes foram incluídos e randomizados. Vinte e dois foram designados para o grupo M+P (Miltefosina e Pentoxifilina) e 21 para o grupo A+P (Antimonial pentavalente e Pentoxifilina). Houve 348 pacientes com diagnóstico confirmado de CL (Leishmaniose Cutânea), dos quais 18 foram incluídos, e houve 43 pacientes com LM (Leishmaniose Mucosa), dos quais 25 foram incluídos. Conclui-se que, neste ensaio clínico piloto randomizado, o tratamento M+P e o tratamento A+P produziram taxas de cura semelhantes, não houve diferença na chance de cura com base no tratamento e, ainda, primeiro foi associado a um menor risco de efeitos adversos. Desta forma, novos estudos com mais pacientes e seguimento mais prolongado são recomendados.

Um ensaio clínico controlado, randomizado e aberto para um número total de 159 pacientes com Leishmaniose Cutânea, causada predominantemente por Leishmaniose guyanensis, foi conduzido por Gadelha et. al., Neste estudo, de novembro de 2013 a dezembro de 2015, um total de 159 pacientes foram selecionados e divididos em três grupos para receber tratamento com IP (Isetionato de Pentamidina): I) 53 pacientes receberam uma única injeção intramuscular com dose de 7 mg/kg de peso corporal; II) 53 pacientes receberam duas injeções de 7 mg/kg, com intervalo de sete dias entre elas; e III) 53 pacientes foram submetidos a três injeções de 7 mg/kg, com intervalo de sete dias entre cada dose. Dos 159 pacientes, 120 foram detectadas com *L. guyanensis*, cujas taxas de cura de 45%, 81,1% e 96,2% foram observadas nos grupos um, dois e três, respectivamente. A taxa de cura no grupo que recebeu três doses de IP foi significativamente maior em comparação com os grupos que receberam dose única ($p < 0,0001$) e duas doses ($p = 0,03$). Não foram relatados eventos adversos graves durante o estudo. O estudo atual demonstra que o IP é um medicamento seguro, cuja eficácia varia conforme o número de doses administradas. Observe-se que a administração de IP em pacientes com LTA, causada principalmente por *L. guyanensis*, foi mais eficaz quando realizada em três ou duas doses de 7 mg/kg.

Añez N. et al., desenvolveu um estudo que aborda o tratamento da LTA, causada, sobretudo, pela *Leishmania braziliensis*, no qual 122 lesões provocadas por *Leishmania braziliensis* em 92 pacientes, foram tratadas com infiltrações intralesionais (IL) semanais de um composto antimonial

pentavalente genérico, combinado com anestésicos locais. A solução, composta por uma concentração de 90 mg/ml de Sb 5+ combinada com lidocaína a 2% na proporção de 1:3, demonstrou eficácia na cicatrização de úlceras em todos os pacientes envolvidos no protocolo atual.

Por sua vez, o estudo de Barroso et al., através de um estudo de coorte retrospectivo de uma área endêmica de *Leishmania braziliensis*, se propôs a comparar os resultados do tratamento da LTA com o Antimoniato de Meglumina (NMG) e Anfotericina B lipossomal (LAB). O grupo NMG apresentou uma taxa de cura superior à do grupo LAB (taxa de cura de 88% versus 55%, respectivamente) na análise ajustada (risco relativo (RR) = 1,55, IC 95%: 1,19 - 2,02) e após o pareamento por escore de propensão (RR = 1,63, IC 95%: 1,20 - 2,21). O grupo NMG também teve uma taxa de eventos adversos (EA) mais elevada (taxa de eventos de 52% versus 44%) na análise ajustada (RR = 1,61, IC 95%: 1,06 - 2,43, $p = 0,02$), porém esse resultado não foi observado após o pareamento por escore de propensão (RR = 0,87, IC 95%: 0,49 - 1,52, $p = 0,61$). Deste modo, observa-se que o grupo NMG demonstrou uma taxa de cura superior à do grupo LAB.

Cataldo JI et al., elaborou uma revisão retrospectiva de prontuários médicos, para analisar e comparar a resposta terapêutica ao Antimoniato de Meglumina em baixas doses 5 mg/kg/dia, principalmente quando os efeitos colaterais são mais temidos, em pacientes que adquiriram LTA em outros estados brasileiros além do Rio de Janeiro (grupo OS) e 72 pacientes do Rio de Janeiro. Neste estudo, um curso de 5 mg de Sb_v/kg/dia curou 72,8% dos 81 pacientes infectados com leishmaniose cutânea (CL) e 66,6% dos 27 com leishmaniose mucosa (ML): 70% no grupo CL/RJ, 81% no grupo CL/OS, 50% no grupo ML/RJ e 80% no grupo ML/OS. Após até dois ciclos de tratamento adicionais com a mesma dose, 88,9% e 85,2% dos pacientes com LC e LM foram curados, respectivamente.

Por sua vez, Lopes et al., analisou o arsenal das principais medicações disponíveis para o tratamento da LTA cutânea e concluiu que, por conta da alta toxicidade dos tratamentos atuais, à incômoda administração parenteral e ao aumento da taxa de casos refratários, novas moléculas farmacologicamente ativas eficazes contra os patógenos tornou-se mais intensa, como os metabólitos secundários do fungo do gênero *Trichoderma*. Foi analisado o efeito do extrato etanólico de *Trichoderma asperelloides* (Ext-Ta) e suas frações sobre promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis* e, concluiu-se que sua atividade farmacológica foi atribuída à fração de baixo peso molecular (LMWF) do Ext-Ta. Os resultados são promissores, sobretudo no que tange a criação de um medicamento de fácil administração, acessível e simplificado, porém, é necessária uma investigação mais detalhada dos componentes ativos desse fungo, utilizando técnicas de identificação aprimoradas.

Por fim, Carvalho et al., através de uma revisão sistemática, expõe as barreiras na administração intramuscular/intravenosa de Antimoniato de meglumina (MA; Glucantime) e estuda as alternativas a esta abordagem e as possibilidades de desenvolvimento de medicamentos baratos, acessíveis e não tóxicos ou novos métodos de administração, com enfoque principal na nanotecnologia. Conclui-se

que, as probabilidades de criar um medicamento inovador para LTA ou uma nova forma de administrar MA são reduzidas. Apesar de os nanocarreadores MA representarem uma perspectiva promissora, essa tecnologia ainda está em estágio inicial. Uma alternativa mais imediata seria desenvolver um bioequivalente da miltefosina, um composto oral eficiente que não está mais sujeito a patentes.

Quadro 1 – Principais medicamentos utilizados na estabilização e regressão da LTA cutânea

Autores	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Terapia utilizada	Tempo de observação	Resultados
Olandim, 2022	Relato de caso	1 paciente	Homeopatia	5 meses	Houve regressão de todas as manifestações da doença, sem efeitos colaterais e sem sinais de recaída após 12 anos de seguimento
Martins 2021	Ensaio clínico piloto, randomizado e aberto.	43 pacientes	Miltefosina oral e Antimoniais pentavalentes associados à Pentoxifilina	20-28 dias	Tratamento M+P e o tratamento A+P produziram taxas de cura semelhantes, e o primeiro foi associado a um menor risco de EAs
Gadelha, 2018	Ensaio clínico controlado, randomizado e aberto	159 pacientes	Isetionato de pentamidina	De novembro de 2013 a dezembro de 2015	Administração de IP em pacientes com LTA, causada predominantemente por <i>L. guyanensis</i> , foi mais eficiente em três ou duas doses de 7 mg/kg
Añez 2018	Série de casos	92 pacientes	Antimonial pentavalente genérico – intralesional	Sem informação	Infiltrações intralesionais semanais foram eficazes o suficiente para curar lesões em todos os pacientes incluídos
Barroso, 2022	Coorte retrospectivo do Brasil	Sem informações	Antimoniato de Meglumina (NMG) e Anfotericina B lipossomal (LAB)	6 meses	Observa-se que o grupo NMG demonstrou uma taxa de cura superior à do grupo LAB
Cataldo, 2018	Revisão retrospectiva de prontuários médicos	36 (outros estados brasileiros) 72 pacientes (Rio de Janeiro)	Antimoniato de meglumina 5 mg Sbv/kg/dia	Sem informação.	Baixas doses de AM podem ser preferidas quando a toxicidade é a principal preocupação.

4 DISCUSSÃO

A LTA apresenta como base do seu tratamento o uso de antimoniais pentavalentes, com destaque para o antimoniato de meglumina endovenoso, intramuscular ou intralesional, bem como o uso de anfotericina b lipossomal e desoxicolato, pentoxifilina, pentamidina, miltefosina e terapias coadjuvantes. Ademais, observou-se que a abordagem terapêutica está associada com a espécie de protozoário específico para determinadas formas clínicas de LTA.

A respeito da terapia local com antimoniato de meglumina, observou-se benefício de manejo em pacientes que apresentavam lesões únicas que não ultrapassassem 3 centímetros de diâmetro. De

acordo com Añez N. et al., houve benefício no uso associado de antimoniato com lidocaína a 2%, com melhor resposta da cicatrização lesional.

No que consiste a terapia sistêmica, a associação de pentoxifilina com antimoniato teve resultado similar ao manejo com pentoxifilina e miltefosina. Segundo Martins et al., além da similaridade terapêutica, houve menor número de complicações com o uso da miltefosina quando comparado com o uso de antimoniato. O perfil de complicações associados com os antimoniais pentavalentes é relatado como prevalente, o que é prejudicial para os pacientes, tendo em vista o grande número de pacientes com comorbidades. Sendo assim, a miltefosina pode ser uma boa opção para o manejo de pacientes com restrições.

Em pacientes com perfil de risco para uso de antimoniato, foi observada melhor resposta ao tratamento com dose diária reduzida e com ciclos de pausas para evitar complicações. Conforme Cataldo JI et al., houve cura no grupo de pacientes, com redução da incidência de complicações.

O paciente acometido por LTA que tem como agente etiológico *L. guyanensis*, revelou melhor resposta ao tratamento com isetionato de pentamidina. De acordo com Gadelha et al., o perfil de melhor resposta foi aquele que teve maior período de tratamento com a pentamidina, consistindo em 3 injeções com aplicação a cada 7 dias de uma injeção. Logo, percebe-se melhor resposta ao tratamento com mais doses.

Por fim, estudos com homeopatia (OLANDIM et al., 2022), com metabólitos secundários do fungo do gênero *Trichoderma* (LOPES et al., 2020) e com enfoque em nanotecnologia (CARVALHO et al., 2019) apresentam-se em estágios iniciais e necessitam de maiores pesquisas para esclarecimento.

5 CONCLUSÃO

É evidente os entraves relacionados às terapias convencionais de tratamento da LTA, sobretudo pela toxicidade dos tratamentos consagrados e pela refratariedade associada ao uso de algumas drogas. Em contrapartida, existem medicações que apresentam efeito curativo similar aos antimoniais e à anfotericina b desoxicolato, todavia com menos efeitos colaterais estabelecidos. Há, também, a abordagem com o uso de doses reduzidas de antimoniato pentavalente, com boa resposta curativa, com minimização de condições adversas.

Além disso, existem protótipos de terapias coadjuvantes que podem apresentar resposta significativa no combate à LTA, porém ainda estão em condições iniciais. Sendo assim, é importante estimular a produção de estudos que busquem comparar os resultados dentre as opções de tratamento, a fim de avaliar quais são as que apresentam o melhor desempenho em cada classe de indivíduo, dando destaque para pessoas com idade acima dos 50 anos ou que apresentem comorbidades associadas com condições cardiovasculares, hepáticas e renais.



REFERÊNCIAS

AÑEZ, NÉSTOR et al. Successful treatment against American cutaneous leishmaniasis by intralesional infiltration of a generic antimonial compound-lidocaine combination. A follow up study. *Acta tropica* vol. 185 (2018): 261-266. doi:10.1016/j.actatropica.2018.06.001. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.06.001>. Acesso em 03 Mar. 2024.

ARONSON, NAOMI et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 63,12 (2016): e202-e264. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw670>. Acesso em 01 Mar. 2024.

BARROSO, DANIEL HOLANDA et al. Meglumine antimoniate was associated with a higher cure rate than liposomal amphotericin B in the treatment of American tegumentary leishmaniasis: A retrospective cohort study from a *Leishmania braziliensis*-endemic area. *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 12 993338. 23 Sep. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.993338>. Acesso em 01 Mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em 01 Mar. 2024.

CATALDO, JAMYRA IGLESIAS et al. Favorable responses to treatment with 5 mg Sb_v/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* vol. 51,6 (2018): 769-780. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0464-2017>. Acesso em 02 Mar. 2024.

GADELHA, ELLEN PRISCILLA NUNES et al. 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 neglected tropical diseases* vol. 12,10 e0006850. 31 Oct. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006850>. Acesso em 02 Mar. 2024.

LOPES, DANIELLE DE SOUSA et al. Ethanolic Extract of the Fungus *Trichoderma asperelloides* Induces Ultrastructural Effects and Death on *Leishmania amazonensis*. *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 10 306. 15 Jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00306>. Acesso em 01 Mar. 2024.

MARTINS, SOFIA SALES et al. A Pilot Randomized Clinical Trial: Oral Miltefosine and Pentavalent Antimonials Associated With Pentoxifylline for the Treatment of American Tegumentary Leishmaniasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 11 700323. 1 Jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.700323>. Acesso em 01 Mar. 2024.

OLANDIM, ANA AMÉLIA CAMPOS CLARO et al. Leishmaniose Tegumentar Americana: relato de casos de sucesso com tratamento exclusivamente homeopático. *Rev. homeopatia (São Paulo)*, p. 5–11, 2022. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1381648>. Acesso em 04 Mar. 2024.



PINART, MARIONA et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. The Cochrane database of systematic reviews vol. 8,8 CD004834. 27 Aug. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004834.pub3>. Acesso em 02 Mar. 2024.