

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade

Por
Nayara Castelano Brito

Belo Horizonte
2019

TESE

DSC – IRR

N. C. BRITO

2019

Nayara Castelano Brito

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutorado em Saúde Coletiva - área de concentração em Epidemiologia

Orientadora: Gláucia Cota

Belo Horizonte

2019

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca IRR
CRB/6 1975

B862i Brito, Nayara Castelano.
2019

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade/ Nayara Castelano Brito – Belo Horizonte, 2019.

X, 142 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 131-140

Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutora Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Leishmaniose Cutânea/tratamento farmacológico 2. antimoniato de meglumina 3. Terapia intralesional I. Título. II. Cota, Gláucia Fernandes (Orientação).

CDD – 22. ed. – 616.936

Nayara Castelano Brito

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade

Banca examinadora: Dr^a. Gláucia Fernandes Cota

Dr^a. Mariângela Leal Cherchiglia - Universidade Federal de Minas Gerais

Dr^a Maria Regina Fernandes de Oliveira - Universidade de Brasília

Dr^a. Mônica Viegas Andrade- Universidade Federal de Minas Gerais

Dr Gustavo Adolfo Sierra Romero - Universidade de Brasília

Dr Antônio Inácio de Loyola - Instituto René Rachou/Fiocruz

Tese defendida e aprovada em 30/05/2019

Dedico este trabalho ao meu amado irmão *João Vitor*, que me mostrou que jamais podemos desistir dos nossos sonhos e que se faltar coragem vá com medo mesmo, mas sempre siga em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as oportunidades concedidas, por ter me iluminado em todas as escolhas que me levaram até aqui e por todas as pessoas incríveis que Ele colocou em minha vida.

Agradeço também à minha orientadora, Professora Doutora Gláucia Cota, pelo apoio na elaboração dos artigos e da tese, pelo aconselhamento, pela disponibilidade, ajuda e apoio constantes, pela partilha de conhecimentos, pela paciência, carinho, acolhimento e amizade que demonstrou desde sempre. “A educação é a arma mais poderosa que você pode usar para mudar o mundo”.

A toda a família PCPP pela amizade, companheirismo e união, pelas experiências, risadas e bons momentos partilhados, sem vocês não teria sido tão especial e inesquecível. Vevê, Carol, Lindicy, Ju, Elisa, Diana, Dian, Rose, Dario, e todos os companheiros de jornada acadêmica, obrigada por estarem sempre ali quando precisei. Do PCPP para a vida! Daniel, Edward, Ana Rabello, Marcelo, Eliane, e todos os professores desta família, obrigada pelos ensinamentos diários.

Aos meus pais, por todo o apoio, dedicação e amor incondicionais, pela educação, valores, força e motivação transmitidos e por sempre acreditarem em mim e estarem ao meu lado.

Aos familiares, amigos e colegas.

A todos aqueles que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização de todo o meu trabalho e percurso acadêmico...um enorme e sincero OBRIGADA!

“Dreams save us. Dreams lift us up and transform us.”

**Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas René Rachou
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

TESE

Infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática, metanálise e análise de custo-efetividade

Parte I: Eficácia da infiltração intralesional de antimoniato pentavalente no tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática e metanálise.

Parte II: Análise de custo-efetividade da infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, no Brasil, em comparação com a terapia sistêmica, com o mesmo medicamento.

Nayara Castelano Brito

Orientadora: Gláucia Cota

RESUMO

A leishmaniose tegumentar (LC) é uma doença complexa e de epidemiologia, etiologia, patologia e características clínicas variáveis. A base do tratamento ainda são os derivados de antimônio pentavalente (Sb^V), administrados parenteralmente, apesar de sua reconhecida toxicidade. Como estratégia com potencial para reduzir a morbiletalidade representada pela toxicidade do tratamento parenteral, recentemente, a terapia intralesional (IL) com antimoniato de meglumina (AM), derivado Sb^V disponível no Brasil, foi recomendado no tratamento da LC nas Américas. Embora já utilizada há décadas, inclusive no Brasil, a eficácia da infiltração intralesional de derivados pentavalentes do antimônio ainda não foi avaliada de forma sistemática. O objetivo deste estudo foi avaliar sistematicamente a eficácia da IL- Sb^V no tratamento da LC e, em seguida, avaliar a relação custo-efetividade (CE) desta terapia em comparação com o tratamento intravenoso (IV) com a mesma droga (IV-MA), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Plataforma Internacional de Registros de Ensaio Clínicos da OMS. Os dados foram revisados e reunidos em metanálise, realizada usando o *software Comprehensive Meta-Analysis*. A análise CE foi realizada por árvore de decisão, utilizando o TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc., Massachusetts, Estados Unidos). A análise econômica utilizou como premissas o esquema posológico e os resultados obtidos no ensaio clínico REBEC RBR-44kg5x - taxa de eventos adversos (EA) e taxa de cura relacionada à abordagem infiltração intralesional com AM (IL-MA). A posologia de tratamento IV-MA, cura e taxas de eventos adversos relacionados à abordagem IV-MA foram obtidas da literatura. A análise de custo foi realizada por micro e macrocusteio. A revisão sistemática (RS) da literatura reuniu 40 estudos envolvendo 5679 pacientes tratados com IL- Sb^V . Dada a escassez de estudos comparativos e randomizados, utilizou-se a medida sumarizada da taxa de cura, combinando todos os pacientes tratados com a terapia IL- Sb^V identificados na busca da literatura, independentemente do desenho do estudo. A taxa de cura combinada para IL- Sb^V foi de 75 (IC95% 68 a 82) % e 77% (IC95% 66 a 85) % no Novo Mundo e Velho Mundo, respectivamente. Estudos comparando diretamente IL- Sb^V com 15% de paromomicina tópica, ácido tricloroacético, infiltração intralesional de solução salina hipertônica, termo e crioterapia não mostraram diferenças significativas entre as intervenções. De acordo com a análise de CE, a abordagem IL-MA gera um custo total por cura de US \$ 330,81, enquanto o tratamento IV-MA custa US \$ 494,16 por paciente curado, ou seja, a via

parenteral representa um custo incremental de US\$ 163. A abordagem terapêutica IL-MA demonstrou ser mais econômica e eficaz do que a abordagem utilizando a via parenteral de administração. A relação custo-efetividade incremental foi -US 877,64, indicando que a intervenção IL-MA pode gerar uma economia de US\$ 877,64 por paciente a mais curado, em comparação ao tratamento IV-MA, o que torna essa abordagem local custo-efetiva no cenário brasileiro.

Palavras Chaves: leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina, intralesional/terapia, custo-efetividade.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a complex and variable disease in terms of epidemiology, aetiology, pathology and clinical characteristics. The treatment's basis is still the pentavalent antimony (Sb^V) derivatives, administered parenterally, despite their recognized toxicity. As a treatment strategy with the potential to reduce the morbidity-lethality represented by the toxicity of the parenteral treatment, recently, the intralesional infiltration (IL) of meglumine antimoniate (MA), Sb^V derivative available in Brazil, was recommended in the treatment of CL in the Americas, a local approach widely used in the Old World for decades. However, before it is widespread, reliable data on efficacy and safety need to be compiled. The objective of this study was to systematically assess the efficacy of IL- Sb^V in CL and then to evaluate the cost-effectiveness (CE) of this therapy compared to intravenously treatment (IV) with the same drug (IV-MA), under the perspective of the Unified Health System (SUS) in Brazil. PubMed, LILACS and the WHO International Clinical Trials Registry Platform were reviewed and meta-analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software. CE analysis was performed by decision tree, using TreeAge Pro® 2018 (TreeAge Software, Inc., Massachusetts, and United States). Data from the REBEC RBR-44kg5x clinical trial were used to define the posology, rate of adverse events (AE) and cure rate related to the IL-MA approach. The posology of IV-MA treatment, cure and adverse event rates related to the IV-MA approach were obtained from the literature. The cost analysis was performed by micro and macro costing. A systematic review of the literature included 40 studies involving 5679 patients treated with IL- Sb^V . Given the paucity of comparative and randomized studies, we used the weighted measurement of the cure rate, combining all patients treated using the IL- Sb^V therapy identified, independently of the study design. The combined cure rate for IL- Sb^V was 75 (95%CI 68-82) % and 77% (95%CI 66 ± 85) % in the New and Old World, respectively. Studies comparing directly IL- Sb^V with 15% topical paromomycin, trichloroacetic acid, intralesional infiltration of hypertonic saline, term and cryotherapy showed no difference between the interventions. According to the CE analysis, the IL-MA approach generates a total cost per cure of US \$ 330.81, while the IV-MA treatment costs US \$ 494.16 per patient cured, i.e. the parenteral route represents an incremental cost of \$ 163. IL-MA treatment was shown to be more economical and effective than the approach using the parenteral route of administration. The incremental cost-effectiveness ratio was -US 877.64, indicating that the IL-MA intervention can generate an

economy of US \$ 877.64 compared to the IV-MA treatment, which makes this local approach cost-effective in the Brazilian scenario.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, intralesional/terapy, cost-effectiveness

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Plano de custo-efetividade	50
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Monitoramento eletrocardiográfico e laboratorial de efeitos adversos com antimoníato de meglumina	48
---	----

LISTA DE ABREVIACÕES

ACB	Análise Custo-Benefício
ACE	Análise de Custo-Efetividade
ACU	Análise de Custo-Utilidade
AM	Antimoniato de meglumina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CITEC	Comissão de Incorporao de Tecnologias
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporao de Tecnologias no SUS
Decs	Descritores em Ciências da Saúde
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporao de Tecnologias em Saúde
ELISA	Ensaio de imunoabsoro enzimática
EA	Eventos adversos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
IL-AM	Terapia intralesional com antimoniato de meglumina
IL-SSG	Terapia intralesional com estibogluconato de sódio
ICTRP	Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos
IDRM	Intradermoreao de Montenegro
LC	Leishmaniose cutânea localizada
LCD	Leishmaniose cutânea disseminada
LCM	Leishmaniose cutaneomucosa
LD	Leishmaniose difusa
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LM	Leishmaniose mucosa
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
MeSH	Medical Subject Headings
OMS	Organizao Mundial de Saúde
OPAS	Organizao Pan-Americana de Saúde
OR	Odds ratio
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Reao em cadeia da polimerase
PIB	Produto Interno Bruto
PROSPERO	Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
QALY	Ano de vida ajustado de qualidade
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RENAME	Relao Nacional de Medicamentos Essenciais
RIFI	Reao de imunofluorescência indireta
RS	Revisão Sistemática
SAS	Secretaria de Ateno  Saúde
Sb^v	Antimnios pentavalentes
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SINAN	Sistema de Informao de Agravos de Notificao
SSG	Estibogluconato de sódio
SUS	Sistema nico de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1	Aspectos gerais da leishmaniose	15
3.2	Opções terapêuticas para leishmaniose cutânea	18
3.3	Avaliação de tecnologias em saúde	26
3.3.1	Avaliação Econômica em Saúde	29
	Avaliações econômicas de intervenções em leishmaniose cutânea	35
4	MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1.	Revisão sistemática da literatura	37
4.2	Análises de custo-efetividade	43
5	RESULTADOS	53
	ARTIGO 1	53
	ARTIGO 2	100
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	125
7	CONCLUSÕES	130
8	REFERÊNCIAS	131
9	ANEXOS	141

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose cutânea (LC) é uma doença de evolução caracteristicamente não fatal, mas marcada por significativa morbidade decorrente das lesões de pele que são geralmente ulceradas, algumas vezes desfigurantes e distribuídas em áreas expostas do corpo. Após a cura, as cicatrizes podem ser permanentes e são consideradas causa de sofrimento psíquico e estigma social. As características clínicas da LC tendem a variar entre e dentro das regiões geográficas, em função da grande diversidade de espécies de *Leishmania* e características do hospedeiro. Distribuída desde o México até a Argentina e endêmica em 18 países, a LC é considerada uma doença de relevância epidemiológica nas Américas, com cerca de 48.915 casos notificados em 2016, dos quais 12.690 ocorreram no Brasil (PAHO/WHO, 2018).

Os pilares do tratamento em todo o mundo ainda são os compostos derivados de antimônio (TUON *et al*, 2008; WHO, 2010b), que tem como principais desvantagens a necessidade de administração por via parenteral e a alta toxicidade, o que exige monitorização laboratorial frequente e dificulta seu uso em áreas com infraestrutura em saúde escassa. Além do antimônio, outras abordagens terapêuticas, como termoterapia, crioterapia e paromomicina pomada, tem sido exploradas, com eficácia variável e no máximo não inferior àquela obtida com antimônio, evidenciando que esquema “ideal”, altamente eficaz e seguro não foi ainda identificado para o tratamento da LC (CARDONA-ARIAS *et al*, 2017; CARDONA-ARIAS; VELEZ; LOPEZ-CARVAJAL, 2015; GONZALEZ *et al*, 2008a; TUON *et al*, 2008).

A necessidade de modificação na abordagem terapêutica de pacientes com leishmaniose fica evidente diante dos alarmantes dados de mortalidade para a forma tegumentar da doença no Brasil: 108 óbitos (15,7 óbitos/ano) entre 2007 e 2012 (SINAN, 2017), o que considerando a evolução benigna desta condição, sugere estar relacionado principalmente à toxicidade do tratamento sistêmico. Dados similares foram obtidos nas Américas, onde de um total de 41.224 casos registrados em 2014, foram reportados 92 óbitos (OMS/OPAS, 2018). Diante deste cenário, a identificação de uma opção terapêutica acessível e que reúna eficácia e segurança é considerada uma prioridade em pesquisa na LC.

Em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendou a inclusão de tratamentos locais entre as alternativas terapêuticas aceitáveis também para a LC do Novo Mundo (WHO, 2010). Em seguida, em 2013, a Organização Pan-Americana da Saúde incorporou a suas

diretrizes regionais o tratamento intralesional com antimônio para casos específicos (PAHO, 2013). No Brasil, a terapia por infiltração intralesional passou a ser oficialmente recomendada no Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Tegumentar, do Ministério da saúde (MS), a partir de 2017 (BRASIL, 2017), sendo indicado apenas para lesões únicas de LC. As vantagens potenciais da infiltração intralesional são o uso de doses totais mais baixas de antimônio, o que, em teoria, deveria levar à redução de sua toxicidade. Além disto, sua administração intermitente ofereceria um esquema terapêutico mais flexível, sem a necessidade de administração de doses diárias.

Embora já utilizada há décadas, inclusive no Brasil, a eficácia da infiltração intralesional ainda não foi estabelecida de forma sistemática. Considerando a diversidade clínica da doença e de espécies de *Leishmania* envolvidas, estudos comparativos e controlados com subgrupos bem caracterizados de pacientes em diferentes regiões do mundo deveriam idealmente ser reunidos para se determinar a validade da abordagem intralesional, já que resultados obtidos em uma área poderiam não ser aplicáveis a outras. Além disto, tão importante quanto a confirmação da eficácia e segurança de uma intervenção é a avaliação de sua viabilidade econômica. Resumidamente, a tomada de decisão quanto à incorporação de uma tecnologia, além da evidência científica sobre eficácia-segurança e custos, deve principalmente considerar a razão entre estas duas grandezas.

Deste modo, no presente estudo, pretendeu-se realizar uma compilação sistemática das evidências disponíveis sobre a eficácia da terapia baseada na infiltração intralesional de AM para tratamento da LC e avaliação de custo-efetividade desta tecnologia, em comparação com a terapia sistêmica com AM, sob a perspectiva da principal fonte pagadora no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Estimar a resposta terapêutica da terapia com infiltração intralesional de antimônio pentavalente e realizar avaliação econômica do tratamento para LC com infiltração intralesional de antimoniato de meglumina, em comparação com a terapia baseada na administração parenteral do mesmo medicamento, sob a perspectiva do SUS.

2.2 Objetivos Específicos

- ✓ Estimar, por revisão sistemática e metanálise, a efetividade da terapia por infiltração intralesional com antimoniato pentavalente no tratamento da LC;
- ✓ Estimar os custos diretos envolvidos no tratamento com antimoniato de meglumina por via sistêmica e por infiltração intralesional;
- ✓ Realizar avaliação de custo-efetividade da infiltração intralesional em comparação com a administração intravenosa do antimoniato de meglumina para tratamento da LC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Aspectos gerais da leishmaniose

A leishmaniose constitui um complexo de doenças com importância epidemiológica mundial e que afeta, principalmente, indivíduos de países em desenvolvimento. A doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que se multiplica em alguns vertebrados específicos, os reservatórios, sendo o parasito transmitido ao homem por meio da picada de fêmeas de flebotomíneos do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. O parasito é inoculado no hospedeiro vertebrado na forma flagelada, promastigota, que é rapidamente fagocitado no interior das células do sistema mononuclear, diferenciando-se em amastigotas no tecido com o estabelecimento da infecção. Grande número de fatores, incluindo mudanças ambientais, migrações, atividades econômicas e conflitos geográficos tem contribuído para a recente disseminação da doença em várias regiões do mundo (ADHIKARI; SHAH, 2017; JABBOUR *et al*, 2015; REITHINGER, R *et al*, 2007).

Com base na sua distribuição geográfica e espécies de *Leishmania* envolvidas, é possível classificar a LC em doença do Velho e Novo Mundo. No Velho Mundo, que corresponde à Europa, Ásia e África, as espécies descritas são *Leishmania aethiopica*, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Leishmania major* e *Leishmania tropica*. Já no Novo Mundo, representado pelas Américas, a doença é causada por espécies do subgênero *Leishmania* e *Viannia*, com predomínio de *L. (V) braziliensis*, seguida por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (V) guyanensis* e *L. (V) panamensis*. Outras espécies como *Leishmania (L) mexicana*, *Leishmania (L) pifanoi*, *Leishmania (L) venezuelensis*, *Leishmania (V) peruviana*, *Leishmania (L) shawi* e *L. (V) lainsoni* são também reportadas na região amazônica e na América Central (CUPOLILLO *et al*, 2000; MURRAY, H W *et al*, 2005).

Dependendo da espécie de *Leishmania* infectante e do estado imunológico do hospedeiro, diferentes quadros clínicos podem se manifestar. As apresentações são particularmente diversas, representando um complexo de doenças que podem ser divididas em leishmaniose visceral (LV), a forma mais letal da doença, e a leishmaniose tegumentar (LT), que compreende além da leishmaniose cutânea (LC) localizada, a forma cutaneomucosa (LCM),

mucosa (LM), cutânea disseminada (LCD) e cutânea difusa (LD) (BLUM, J *et al*, 2004; BRASIL, 2017; PACE, 2014).

Dentre todas as manifestações de leishmaniose, a forma cutânea responde por 90% dos casos, presente em 82 países, tem incidência mundial estimada em 0,7 milhões a 1,3 milhões de casos/ano. Cerca de 95% dos casos de LT ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central. De acordo com última atualização da OMS, realizada em 2017, mais de 90% dos casos novos ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul e Sudão (WHO, 2018).

Já nas Américas, de acordo com dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), foram registrados 892.846 casos entre 2001 e 2016 em 17 países, o que representa uma média de 56.262 casos/ano e uma taxa de incidência de 18 casos por 100.000 habitantes. Só no Brasil, nos últimos 20 anos, foram registrados mais de 500.000 casos de LT (OPAS, 2018).

Tendo como fonte o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, DATASUS), o número total de casos de LT notificados no Brasil, no período de 2012 a 2017, foi de 105.890 casos novos, o que corresponde a taxa de incidência de 50 casos/100mil habitantes no período (média anual de 8,41 casos/100mil habitantes). A maioria dos casos era do sexo masculino (73%), sendo que 40% tinha idade entre 20 a 39 anos (DATASUS, 2018). Embora o número de lesões por indivíduo não seja uma informação constante na ficha de notificação, séries de casos nacionais revelam que a forma localizada da doença representa a maior parte dos casos de LC notificados em território brasileiro, correspondendo a 78%, 61,7% e 71% dos casos em estudos realizados no Acre (SILVA-NUNES *et al*, 2008), Mato Grosso do Sul (MURBACK *et al*, 2011) e Paraná (PONTELLO JUNIOR; GON; OGAMA, 2013), respectivamente.

Sobre a apresentação clínica da LC localizada, classicamente, após um período de incubação de duas semanas a três meses, a manifestação inicial consiste em uma pequena pápula ou nódulo eritematoso no local da inoculação do parasito, podendo ser precedido ou acompanhado de nódulos linfáticos. A susceptibilidade individual, além de diretamente relacionada à manifestação clínica, também desempenha papel na determinação do período de incubação. Normalmente a lesão propriamente estabelecida é uma úlcera arredondada,

indolor, com bordas elevadas, bem delimitadas e acompanhada por induração circundante de tamanho variável (DOWLATI, 1996; PETERS; KILLICK-KENDRICK, 1987; WHO, 2010b).

Em percentuais difíceis de serem determinados com precisão, parcela pequena dos pacientes com LC evolui para a forma mucosa concomitante ou tardia da leishmaniose. Segundo a OMS (WHO, 2010b), a LM seria exclusiva da LT do Novo Mundo, ocorrendo meses ou anos após o aparecimento da lesão cutânea primária (AMATO *et al*, 2008). No Brasil, a doença caracteriza-se por lesões infiltrativas e ulceradas das mucosas nasal, orofaríngea e laríngea, podendo evoluir para destruição progressiva do septo nasal, palato, com eventual desfiguração facial e perturbações respiratórias, sendo causada quase exclusivamente por *L. (V) braziliensis* (BRASIL, 2017).

As condições associadas com o comprometimento mucoso tardio não se encontram ainda bem estabelecidas, sendo pressuposto o atraso ou o não tratamento das lesões cutâneas como possíveis fatores de risco. Considerando que a infecção se dá pela pele, seguida pela subsequente disseminação linfo-hematogênica do parasito para outros sítios, o risco de complicação mucosa tem sido a principal justificativa para a não utilização da via de administração local, como opção à terapia sistêmica na LC do Novo Mundo, ainda que a associação entre a complicação da doença e o tipo de tratamento nunca tenha sido documentada (BLUM, JOHANNES *et al*, 2012).

O diagnóstico de LC baseia-se em características clínicas (sustentado em dados epidemiológicos) e confirmação laboratorial, o que pode se dar pela demonstração do parasito por meio da identificação microscópica de amastigotas em raspado, aspirado de lesão ou impressão de fragmentos de biópsia em lâmina (*imprint*) (MURRAY, H W *et al*, 2005). O diagnóstico parasitológico, incluindo exame direto e cultura, ainda é considerado o padrão ouro por sua alta especificidade (LUZ *et al*, 2009). No entanto, a sensibilidade do método é considerada apenas moderada, variando 70 a 75%, sendo inversamente proporcional ao tempo de evolução da doença (GOTO e LINDOSO, 2010; ESPIR *et al*, 2016; LUZ *et al*, 2009). Já a pesquisa de amastigotas, em cortes histológicos dos fragmentos de biópsia, tem revelado sensibilidade inferior à da pesquisa direta (34% a 44%) (ESPIR *et al*, 2016).

Os testes sorológicos são de uso limitado na LC devido à sua baixa sensibilidade e especificidade variável. Ensaio mais comumente utilizados são a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), com diferentes desempenhos (ROMERO, 2005). Por sua vez, reação de hipersensibilidade tardia cutânea após inoculação de antígenos de *Leishmania* (intradermoreação de Montenegro-IDRM) (MONTENEGRO, 1926) já foi o teste mais utilizado em regiões com baixa infraestrutura laboratorial instalada, principalmente devido à alta sensibilidade, facilidade de aplicação e baixo custo, até a interrupção definitiva de sua produção em 2015 (CURTI *et al*, 2011).

Nos últimos anos, a detecção do DNA do parasito por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) vem desempenhando papel importante no diagnóstico de casos com exame parasitológico negativo. Com especificidade próxima a 100% e sensibilidade entre 92 e 98% (GOTO; LINDOSO, 2010), mas ainda carecendo de padronização, são testes considerados de alto-custo e dependentes de infraestrutura laboratorial complexa, limitados aos centros de referência (GOMES *et al*, 2008; PEREIRA, E. DE F. A. *et al*, 2008; REITHINGER, R *et al*, 2007).

3.2 Opções terapêuticas para leishmaniose cutânea

Vários são os fatores que podem influenciar a eficácia dos medicamentos no tratamento da LC: a espécie de *Leishmania* envolvida, forma clínica, duração da doença, presença de imunossupressão e de coinfeções. A localização da lesão, a idade e o gênero do paciente são também fatores que muitas vezes determinam a escolha do tratamento. Os fatores intrínsecos relacionados às diferentes espécies de *Leishmania* explicam em grande parte as diferenças de eficácia regionais descritas para a doença. Igualmente importantes são os aspectos relacionados à adesão, tolerância e resposta imunológica ao parasito, por sua vez também determinados pela presença de comorbidades, dentre elas a coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (GONZALEZ *et al*, 2008b; REVEIZ *et al*, 2013; TUON *et al*, 2008).

Ainda que diversas opções estejam descritas, a droga considerada de primeira escolha e mais utilizada é o antimônio pentavalente nas apresentações estibogluconato de sódio (SSG) e AM

(GONZALEZ *et al*, 2008b; ROMERO, G. A.; MOLINET; NORONHA, 2013; WHO, 2010b). A eficácia do antimônio pentavalente (Sb^V) por via sistêmica foi descrita em revisão sistemática (RS) que reuniu 23 estudos (1133 pacientes) realizados nas Américas, sendo estabelecida em 76,5% (TUON *et al*, 2008). Nesta revisão, a taxa média de cura observada no Brasil com o AM foi de 71,3% (avaliada em 310 pacientes), diferente da observada na Colômbia, 91,4% (avaliada em 449 pacientes) (TUON *et al*, 2008).

Apesar de serem usados há mais de sete décadas, o mecanismo de ação dos antimônios permanece uma área ativa de pesquisa. Acredita-se que o Sb^V se comporte como um pró-fármaco que, no interior de vacúolos digestivos de macrófagos (fagolisossomos), seja transformado em sua forma trivalente ativa (Sb^{III}) e tóxica, pela ação de tióis provenientes da célula hospedeira, ou do próprio parasito (glutathiona, cisteína e cisteinil-glicina, no hospedeiro e tripanotona redutase, no parasito) (FRÉZARD *et al*, 2001; ROBERTS; BERMAN; RAINEY, 1995). Além da ação leishmanicida direta, há indícios da existência de outros mecanismos de ação dos antimoniatos pentavalentes vinculados à indução de respostas do hospedeiro, seja mediado por células T, produção de citocinas (LOPEZ; MURRAY, 1996; MURRAY, HENRY W, 2001; PATHAK; YI, 2001) ou aumento da capacidade fagocitária de monócitos e neutrófilos (MUNIZ-JUNQUEIRA; DE PAULA-COELHO, 2008).

No organismo humano, o antimoniato pentavalente é rapidamente absorvido e mais de 80% da dose administrada é excretada na forma inalterada por via renal em até 24 horas. Devido a esta rápida eliminação, são necessárias altas doses do fármaco em regime contínuo para garantir a quantidade adequada nos sítios de ação, onde ocorre seu acúmulo a longo prazo, sendo seu efeito dose e tempo dependentes. A eliminação ocorre em duas fases: na primeira, a meia-vida é pequena, de aproximadamente duas horas, e na segunda fase, a meia-vida é mais lenta, cerca de 76 horas. A fase de eliminação lenta parece relacionada com a conversão *in vivo* de Sb^V para Sb^{III} , o que poderia justificar a toxicidade cumulativa observada (CHULAY; FLECKENSTEIN; SMITH, 1988).

No Brasil, o antimônio pentavalente disponível é o AM, em sua apresentação comercial GLUCANTIME[®], produzido pela SANOFI-AVENTIS e distribuído pelo MS. O esquema de tratamento recomendado pelo MS para LC consiste na administração de 15 a 20 mg Sb^V /kg/dia, tanto para adultos quanto para crianças, por via parenteral, intramuscular ou

endovenosa, durante 20 dias consecutivos, devendo-se respeitar o limite máximo de 15 ml de AM, o que corresponde a três ampolas (1215 mg de Sb^v). Não havendo cicatrização completa após 12 semanas, o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2017) preconiza que o esquema seja repetido, desta vez por 30 dias, apenas uma vez. Ainda segundo o Manual, o AM é indicado para tratamento de todas as formas de LT.

Uma ampla variedade de efeitos colaterais atribuídos ao AM está descrita na literatura, desde sintomas não graves, como anorexia, cefaleia, mialgia, náuseas, a eventos de grande relevância clínica, tais como hepatite, pancreatite e arritmia cardíaca. Morte súbita é relatada como evento raro (WHO, 2010). Já a elevação sérica de enzimas hepáticas e pancreáticas ocorre com relativa frequência (30-40%), na maioria das vezes assintomática (OLIVEIRA-NETO et al, 1997). Segundo dados da RS de Oliveira e colaboradores (OLIVEIRA et al, 2011), que reuniu 65 estudos descrevendo eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento da LC no Novo Mundo, elevação do nível sérico das enzimas pancreáticas lipase e amilase foi relatada em 59,9% dos casos descritos em tratamento com antimônio pentavalente por via parenteral.

Pancreatite com manifestação clínica foi relatada em dois estudos (SALDANHA et al, 2000 e WORTMANN et al, 2002). No primeiro estudo, os autores compararam a toxicidade das duas formulações de antimoniato pentavalente disponíveis, AM e SSG BP88 (Shandong Xinhua Pharmaceutical Co.), ambos administrados na dose de 20 mg/kg/dia por 20 dias consecutivos em 111 pacientes com LC. Três casos de pancreatite foram observados no grupo AM (total de 47 pacientes tratados) e 11 no grupo de SSG (total de 64 pacientes tratados). No entanto, todos os casos foram classificados como leves, ou seja, apenas níveis séricos elevados de enzimas pancreáticas associadas à dor abdominal. No segundo estudo, Wortmann e colaboradores realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo comparando duas durações de tratamento com SSG em militares com LC: 10 e 20 dias. A interrupção do tratamento foi necessária como resultado da pancreatite em sete pacientes (18%); quatro pacientes no grupo de tratamento de 10 dias e três no grupo de tratamento de 20 dias, sendo que a interrupção ocorreu durante os primeiros 10 dias de terapia para todos os sete pacientes.

Tal como observado para as alterações bioquímicas, as alterações eletrocardiográficas também dependem da dose e duração do tratamento (CHULAY; SPENCER; MUGAMBI, 1985). Alteração da repolarização ventricular é a alteração mais frequente e o prolongamento do intervalo QT é o EA mais letal causado pelo antimônio pentavalente, sendo ambos preditivos de cardiotoxicidade grave (RIBEIRO *et al*, 1999; SADEGHIAN; ZIAEI; SADEGHI, 2008). No estudo de Paula e colaboradores (2003), dos 19 pacientes tratados com AM que realizaram eletrocardiograma semanalmente, até a conclusão do tratamento, onze apresentaram alterações eletrocardiográficas durante o uso do medicamento, sendo dez pacientes com distúrbios de repolarização ventricular e um com taquicardia sinusal (PAULA, *et al*, 2003). Em um estudo retrospectivo com 65 britânicos tratados com SSG, seis (10%) desenvolveram prolongamento do intervalo QT, de forma assintomática, na terceira semana de tratamento (LAWN *et al*, 2006).

Devido à alta toxicidade observada, recomenda-se que o paciente em tratamento com AM seja submetido a uma rigorosa avaliação clínica antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico periódico, além de realização de análises bioquímicas para avaliação das funções renal, pancreática e hepática. Ainda que imprescindível, deve-se ressaltar que este monitoramento clínico e laboratorial representa um dificultador adicional à administração de derivados de antimônio em áreas com baixa organização da rede de assistência à saúde, com acréscimo significativo de gastos para o sistema de saúde. Além disto, EA, particularmente os mais graves, estão associados a uma maior taxa de abandono de tratamento, aumento e/ou prolongamento de hospitalização e maior número de consultas ambulatoriais (BRASIL, 2017).

Considerando o arsenal terapêutico disponível no Brasil e as recomendações vigentes do MS do Brasil para o tratamento de LT (BRASIL, 2017), outros medicamentos são indicados para situações específicas, a saber: anfotericina B lipossomal para transplantados, pacientes acima de 50 anos, gestantes e portadores de disfunção cardíaca, renal ou hepática, e a pentamidina, para a doença causada por *L. guyanensis*. Alternativas, que por sua vez, também não são isentas de efeitos colaterais graves, como a toxicidade renal no caso da anfotericina B, além de reações durante a infusão e alto custo, repercussão hemodinâmica e distúrbios metabólicos, especialmente glicêmicos, no caso da pentamidina (OLIVEIRA *et al*, 2011).

Embora não contemplados pelo manual de recomendações brasileiro, encontram-se também descritos na literatura científica, sendo utilizados em outros países, regimes de tratamento alternativos orais, com os derivados azóis, e tratamentos tópicos, tais como com paromomicina, sulfato de zinco e solução salina hipertônica (CARDONA-ARIAS; VELEZ; LOPEZ-CARVAJAL, 2015).

Em outubro de 2018 a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), embasados pelo Parecer Técnico Científico (PTC) “Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança” do Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS/Fiocruz), avaliou o medicamento oral, miltefosina, para tratamento de leishmaniose. Os seis ensaios clínicos randomizados incluídos no PTC, comparando miltefosina e AM, mostraram taxas similares de cura, em seis meses, e eventos adversos de menor gravidade com a miltefosina. Apesar de ainda não ser registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), quesito exigido para incorporação de medicamentos no SUS, de acordo com dados do relatório técnico da Conitec, o medicamento pode ser adquirido pelo MS, para uso em programas de saúde pública, por intermédio de organismos multilaterais internacionais, havendo, para tanto, a dispensa de registro. Dessa forma, a Conitec recomendou a incorporação no SUS de miltefosina para o tratamento de leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento (CONITEC, 2018).

Já entre os métodos físicos utilizados, especialmente no tratamento da LC do Velho Mundo, estão o laser com dióxido de carbono, terapia por calor (radiofrequência) e a crioterapia (GONZALEZ *et al*, 2008b; KHATAMI *et al*, 2007; TUON *et al*, 2008). Dentre estas alternativas de tratamento ditas não sistêmicas, a maior experiência acumulada relaciona-se ao uso de antimoniato pentavalente em infiltração intralesional, termoterapia, crioterapia e paromomicina pomada, todas incluídas em recomendações elaboradas pela OPAS (2013) e OMS (2010). A eficácia de termoterapia, crioterapia e paromomicina já foram avaliadas em revisões sistemáticas com metanálises. Kim e colaboradores, em 2009, avaliaram a eficácia da paromomicina no tratamento tópico da LC em revisão que incluiu 14 ensaios e 1.221 pacientes. Os resultados mostraram que paromomicina tópica foi inferior ao Sb^v parenteral no tratamento da LC no Novo Mundo (risco relativo: 0,67; 0,54-0,82) (KIM *et al*, 2009).

A eficácia e segurança da crioterapia no tratamento da LC foi descrita em metanálise com oito ensaios clínicos envolvendo 470 pacientes. Não foram encontradas diferenças na eficácia

entre crioterapia e os antimoniais pentavalentes em uso parenteral (67,3% e 67,7%, respectivamente), apesar das várias limitações metodológicas encontradas, tais como o reduzido número de estudos e de participantes, além do desenho inadequado dos trabalhos (LOPEZ-CARVAJAL *et al*, 2016).

Em relação à termoterapia para tratamento da LC no Velho e Novo Mundo, revisão com oito ensaios clínicos controlados foi publicada em 2015. Seiscentos e vinte e dois pacientes foram submetidos à termoterapia, com eficácia de 73,2% em comparação com 667 pacientes submetidos ao tratamento sistêmico com antimoniato pentavalente, com eficácia de 70,6%. A termoterapia apresentou eficácia semelhante ao tratamento de referência e foi recomendada como primeira escolha para a LC em áreas onde a prevalência da forma mucosa é baixa, em pacientes que têm contraindicação à terapia sistêmica (CARDONA-ARIAS; VELEZ; LOPEZ-CARVAJAL, 2015).

O uso do antimoniato pentavalente em aplicação direta na lesão foi descrito há cerca de três décadas, no entanto, nenhuma publicação reunindo de forma sistemática sua eficácia e segurança pôde ser identificada. Ainda assim, baseando-se em pequeno número de trabalhos publicados nas Américas e na experiência de alguns centros de referência no tratamento da doença, a OPAS em 2013 passou a recomendar a abordagem intralesional para pacientes com lesões únicas de até 900 mm² de área (ou diâmetro de até três centímetros), em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, desde que presente em indivíduo não imunodeprimido e com possibilidade de seguimento. O esquema terapêutico recomendado consistiu em 1-5 infiltrações a cada 3-7 dias, com a administração de 1-5 ml por sessão (dependendo do tamanho da lesão) (PAHO, 2013). Seguindo esta orientação, em 2017 o MS no Brasil passou também a preconizar a infiltração intralesional de AM para pacientes com lesão única, em esquema de uma a três infiltrações, por via subcutânea. De acordo com o Manual brasileiro, a terapia deveria se basear em uma infiltração de aproximadamente cinco ml por sessão, sendo o intervalo entre as infiltrações de 15 dias (BRASIL, 2017). As vantagens potenciais da abordagem intralesional decorreriam do menor volume total infiltrado da medicação, o que em teoria, poderia reduzir a toxicidade sistêmica e a necessidade de monitoramento laboratorial e eletrocardiográfico (BRASIL, 2017; VASCONCELLOS, 2012).

As evidências que sustentam a recomendação da OMS para a infiltração intralesional são principalmente os ensaios não randomizados disponíveis. Especialmente para o Novo Mundo, a organização salienta a fragilidade dos dados, mas explicita seu apoio a abordagens locais, em casos específicos e realizada por profissionais capacitados (WHO, 2010).

Por sua vez, a recomendação emitida pela OPAS em 2013 em relação à infiltração intralesional com antimônio baseou-se em três estudos (PAHO, 2013), sendo uma revisão não sistemática e duas séries retrospectivas de casos. Blum e colaboradores (BLUM, JOHANNES *et al*, 2012), após uma revisão narrativa sobre o tema não identificaram evidências sobre a associação entre terapias locais e o risco de desenvolver LM, mesmo assim, de modo conservador, os autores concluem recomendando abordagens não sistêmicas apenas diante da inexistência de fatores de risco já identificados para o desenvolvimento de LM, como lesões cutâneas múltiplas, grandes (> 4 cm), localizadas em cabeça ou pescoço e pacientes com imunossupressão. Entre os estudos clínicos disponíveis à época, destaca-se estudo realizado por Oliveira-Neto e colaboradores, com 74 pacientes com LC tratados por infiltração intralesional de antimônio, 59 (80%) deles curados após um intervalo de 12 semanas. O seguimento extenso (até 10 anos) não revelou recaídas ou o desenvolvimento de lesões mucosas (OLIVEIRA-NETO, 1997).

Por fim, devem ser mencionadas as observações feitas por Gadelha e colaboradores, com o tratamento por IL de 64 indivíduos com LT por *L. guyanensis*. Neste caso, a cura clínica foi observada em 60 casos (93,%) com três a 10 aplicações semanais de 0,5 a 10ml por lesão (GADELHA *et al*, 1990). Com base nestes dados, o documento da OPAS conclui que as evidências para tratamento baseado na infiltração intralesional de antimônio são “muito baixas”, gerando uma força de recomendação classificada como “fraca”. Ainda assim, os tratamentos locais ficaram recomendados, restritos a centros de referência para tratamento da doença, sendo a decisão de sua incorporação aos esquemas nacionais atrelada às evidências disponíveis em cada país (PAHO, 2013). Para o manual brasileiro de abordagem da leishmaniose tegumentar, versão revisada de 2017, não foram citadas as referências que embasaram a recomendação (BRASIL, 2017).

Além do aspecto eficácia, o perfil de segurança da abordagem por infiltração intralesional de antimônio pentavalente é pouco conhecido, exceto pelo relato de dor e outros sinais no local

da infiltração, como edema, eritema e prurido, descritos sucintamente nas séries de casos disponíveis (MASMOUDI *et al*, 2006; MUJTABA; KHALID, 1999; MUNIR; JANJUA; HUSSAIN, 2008; REITHINGER, R *et al*, 2005; SOTO, J *et al*, 2013; UZUN *et al*, 2004). Além desses, hipopigmentação (SHARQUIE; AL-TALIB; CHU, 1988; UZUN *et al*, 2004) e também hiperpigmentação (FARIS *et al*, 1993; SHARQUIE, 1995; SHARQUIE; AL-TALIB; CHU, 1988) foram EA identificados por alguns pesquisadores.

Em RS dos efeitos adversos relacionados ao tratamento da LC no Novo Mundo, apenas três estudos (144 pacientes) (BARRIOS *et al*, 1986; GADELHA *et al*, 1990; OLIVEIRA-NETO *et al*, 1997) descreveram a toxicidade da abordagem. Em síntese, apenas EA leves a moderados foram relatados em cerca de 98% dos casos: dor, eritema ou edema no local da aplicação. Urticária, hemorragia, lipotimia e a formação de abscesso local foram raramente observados (OLIVEIRA *et al*, 2011; SOTO, J *et al*, 2013).

Uma análise retrospectiva da nossa própria experiência com a infiltração intralesional de AM no Centro de Referência em Leishmanioses do Instituto René Rachou, Fiocruz, identificou 31 pacientes tratados em cinco anos (2008 e 2013). O tratamento intralesional consistiu de uma a seis infiltrações (mediana três) por um período de até 12 semanas. Quanto aos EA, todos os pacientes relataram desconforto leve durante a sessão de infiltração e, em dois casos, foi descrito como dor intensa. Os EA identificados foram eczema (reação inflamatória intensa), coceira e inchaço ao redor da lesão e mal-estar. Nenhum evento adverso grave foi descrito (SILVA *et al*, 2016).

De forma detalhada e prospectiva, os efeitos adversos da injeção intralesional de AM e sua influência nos parâmetros laboratoriais clínicos foram avaliados em um estudo descritivo e transversal, no Irã, com 105 pacientes com LC. O efeito colateral mais comumente relatado foi dor (89,5%), seguido de sensação de queimação (81,9%), eritema (45,7%) e prurido localizado (28,6%). Náuseas e vômitos foram relatados em 11,4% e 7,6% dos participantes, respectivamente. Todos os parâmetros laboratoriais em todos os pacientes permaneceram normais após o tratamento (ESFANDIARPOUR *et al*, 2012).

Nas Américas, apenas um autor pesquisou e descreveu a ocorrência de EA com abordagem por infiltração intralesional (SOTO, 2013) de forma prospectiva. Neste estudo, após a observação de cinco participantes sem alterações sistêmicas, a monitorização sistemática dos

EA foi suspensa. Mais recentemente, estudo fase II com a abordagem intralesional realizado também no Centro de Referência em Leishmanioses do Instituto René Rachou, Fiocruz, descreveu a taxa de incidência e a caracterização de EA entre 53 pacientes acompanhados (FERNANDES, 2019). Os pacientes receberam em média 6 ± 2 infiltrações e os EA foram monitorados semanalmente, enquanto durava o tratamento e, depois, aos 3, 6 e 12 meses do início do tratamento. No geral, 86,9% dos pacientes apresentaram ao menos um evento adverso. Os eventos locais relatados foram pruridos, edema e dor local, enquanto os sistêmicos foram mialgia, artralgia e cefaleia. Alterações laboratoriais ocorreram em 32% dos casos e, eletrocardiográficas, em 64,1%. Todos os eventos foram leves a moderados, não requerendo uso de nenhuma intervenção clínica.

Em populações específicas, como crianças, de acordo com dados de uma revisão sistemática avaliou a eficácia e os eventos adversos das intervenções para o tratamento da LC em pacientes pediátricos, apenas um estudo avaliou a eficácia da terapia intralesional com antimônio (URIBE-RSTREPO et al, 2018). Layegh e colaboradores relataram uma eficácia de 72,3% de antimoniato de meglumina intralesional em crianças ≤ 13 anos de idade. O número mediano de sessões de tratamento foi de 5 (4–6). Os ventos adversos relatados foram eritema e prurido leve no local da injeção (LAYEGH et al, 2009). No entanto, o estudo foi classificado como risco claro de viés para ocultação da alocação do tratamento e cegamento na avaliação de resultados.

3.3 Avaliação de tecnologias em saúde

Entende-se por “tecnologia em saúde” quaisquer intervenções tecnológicas que podem ser utilizadas na promoção, atenção e cuidados em saúde incluindo medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte, e programas e protocolos assistenciais (WHO, 2019). Segundo a OMS, avaliação de tecnologias em saúde (ATS) “refere-se à avaliação sistemática de propriedades, efeitos e/ou impactos da tecnologia em saúde. É um processo multidisciplinar onde se avaliam as questões sociais, econômicas, organizacionais e éticas de uma intervenção ou tecnologia em saúde”. Seu objetivo principal é embasar uma tomada de decisão.

De forma sucinta, a ATS considera dados clínicos, epidemiológicos e econômicos na tomada de decisão sobre a alocação dos escassos recursos públicos em saúde, através de análise criteriosa do benefício da incorporação e utilização de produtos tecnológicos em saúde, o que, em última análise, representa para a sociedade a garantia de acesso a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade, e para o sistema de saúde, garantia de eficiência na alocação de recursos e sustentabilidade financeira (BANTA; ALMEIDA, 2009).

O conceito de ATS surgiu na década de 1960, sendo gradativamente estabelecido como ferramenta essencial da boa prática de gestão em saúde pública, com destaque para os países Austrália, Canadá e Inglaterra (BANTA; ALMEIDA, 2009).

A agência de ATS australiana *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) é um órgão independente nomeado pelo governo australiano, com a função de recomendar novos medicamentos para listagem no formulário nacional de medicamentos: *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS). Nenhum medicamento novo pode ser incluído a menos que o comitê faça uma recomendação positiva. Ao recomendar um medicamento para listagem, o PBAC leva em consideração as condições médicas para as quais o medicamento foi registrado para uso na Austrália, sua eficácia clínica, segurança e custo-efetividade em comparação com outros tratamentos já disponíveis. O PBS lista todos os medicamentos disponíveis para serem distribuídos aos pacientes a um preço subsidiado pelo Governo. O PBAC geralmente não é um órgão pró ativo pois não define quais medicamentos serão avaliados, ele avalia as submissões geralmente apresentados pelos fabricantes dos novos medicamentos ou de indicação adicional de medicamentos já listadas no PBS (HAILEY, 2009).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é um órgão público não-governamental do Departamento de Saúde do Reino Unido (*Non-Departmental Public Body - NDPB*), que serve tanto ao sistema de saúde público *National Health Service* (NHS) inglês quanto ao Serviço Nacional de Saúde do País de Gales (NHS Welsh). O NICE desenvolve diretrizes clínicas para tratamentos integrais; avaliações de tecnologias especialmente para novos medicamentos, dispositivos e testes diagnósticos e guias de saúde pública para a promoção da saúde e prevenção de doenças. As recomendações do NICE são mandatórias e as tecnologias recomendadas devem estar disponíveis em até três meses após a publicação da

recomendação. Para tomar decisões, o Comitê do NICE considera eficácia, importância clínica e os custos a serem gerados (CHALKIDOU, 2009).

A agência canadense de ATS, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), é uma organização independente, sem fins lucrativos, responsável por fornecer avaliações baseadas em evidência de novas tecnologias, incluindo medicamentos, testes diagnósticos, dispositivos e procedimentos médicos, odontológicos e cirúrgicos. Todos os novos medicamentos, excetuado os medicamentos para câncer, devem ser avaliados antes da decisão de incluí-los na lista de cobertura. As recomendações da CADTH têm um caráter consultivo, cabendo aos Ministérios da Saúde e governos provinciais decidirem a introdução das tecnologias no sistema de saúde ou planos públicos de medicamento (BATTISTA et al, 2009).

Já no Brasil, o acesso à saúde está condicionado à existência de dotação orçamentária. Assim, ainda que a integralidade da assistência no âmbito do SUS seja uma determinação legal, o acesso irrestrito a toda e qualquer tecnologia disponível no mercado brasileiro e internacional para todas as pessoas, além de inviabilizar a sustentabilidade do sistema de saúde, com impacto direto no princípio de equidade (BRASIL, 1990). Frequentemente novas tecnologias não apresentam benefícios reais ou critérios de segurança suficientes para substituírem às em uso. Ainda na década de 1990, o MS identificou a necessidade do estabelecimento de políticas de avaliação de tecnologias na sua estrutura regimental, como um caminho para o atendimento equitativo e universal no SUS (SILVA, 2003).

Os custos crescentes em saúde, a necessidade de garantir direitos constitucionais do cidadão e a crescente intervenção do poder judiciário no setor de saúde fez com que o governo buscasse meios mais formais de aprimorar o processo de decisão quanto à incorporação e ao uso das tecnologias em saúde (BRASIL, 2009). O início da institucionalização do processo de avaliação para incorporação de tecnologias no SUS ocorreu em 2006 com a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias do MS (CITEC), por meio da portaria nº 152, de 19 de janeiro de 2006 e portaria nº 3.323, de 27 de dezembro de 2006, sob a coordenação da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS). No ano de 2008, a portaria nº 2.587, de 30 de outubro (revogada pela Portaria nº 203, de 07/02/2012) transferiu a coordenação da CITEC para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE).

Em 2009, na Audiência Pública sobre saúde que culminou na aprovação da lei 12. 401, de 28 de abril de 2011, que altera a Lei 8080/90 no que tange à assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, institucionalizando a Conitec, regulamentada pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A Conitec substituiu a CITEC e iniciou suas atividades em 2011. A Comissão é órgão colegiado de caráter permanente, vinculada à SCTIE e assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), criado em 2012. A Comissão tem por objetivo assessorar o MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes (CONITEC, 2019; CAPUCHO et al 2012). A Conitec exerce papel consultivo, ou seja, faz recomendações, cabendo ao Secretário da SCTIE a decisão de incorporação no SUS.

Do ponto de vista operacional, uma solicitação de incorporação de tecnologias submetida à Conitec implica na abertura de processo administrativo, havendo um conjunto de requisitos a ser cumprido pelo demandante, entre os quais o registro da tecnologia na Anvisa; apresentação de evidências científicas demonstrando que a tecnologia é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS, e estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia solicitada com as já disponibilizadas no SUS (CONITEC, 2019).

3.3.1 Avaliação Econômica em Saúde

Avaliação econômica é um conjunto de técnicas de análise, que avalia comparativamente duas ou mais tecnologias possíveis para uma determinada doença, por meio da mensuração sistemática de custos e resultados em saúde. A relação entre a diferença de custos das intervenções e de benefício resultante das mesmas, deve fornecer uma razão, a qual deve nortear as ações e prioridades em saúde (DRUMMOND, MICHAEL F *et al*, 2015). O objetivo da avaliação econômica em saúde é subsidiar a distribuição de recursos escassos disponíveis para se obter o máximo rendimento possível, medido por meio da melhoria nos indicadores de quantidade e qualidade de saúde (GIL et al, 2001). Resumidamente, o propósito da avaliação econômica é melhorar a eficiência: a forma como os insumos

(dinheiro, trabalho, capital etc.) podem ser convertida em resultados (anos de vida salvos, o ganho de saúde, melhora da qualidade de vida, etc.) (DRUMMOND, MICHAEL F *et al*, 2015).

Os custos podem ser definidos de várias formas, didaticamente divididos em diretos (médicos e não-médicos), indiretos e intangíveis. Os custos diretos médicos são aqueles imediatamente associados ao tratamento ou a intervenção realizada no sistema de saúde, como teste diagnóstico, internação, honorários médicos, medicamentos, etc., e os custos diretos não-médicos compreendem recursos referentes ao deslocamento e alimentação dos pacientes, gastos com serviços de assistência social, dentre outros. Os custos indiretos são aqueles relacionados à perda da capacidade produtiva do indivíduo ante o processo de adoecimento ou mortalidade. Custos indiretos somente seriam considerados em uma análise se baseados na perspectiva social. Custos intangíveis são muitas vezes de natureza qualitativa como sofrimento, dor, exclusão social, entre outros. Todos os tipos de avaliação econômica lidam com os custos da mesma forma ou pelo menos nas mesmas unidades (ou seja, monetária) (TRANMER *et al*, 2005; BROUWER *et al*, 2002; BRASIL, 2014; ANTONINI RIBEIRO, *et al* 2016).

Os benefícios referem-se aos efeitos que intervenções têm na saúde da população estudada. As medidas de desfecho podem, por exemplo, ser mudança na pressão sanguínea, mudança nos níveis de glicose, casos de doenças evitados, dias sem sintomas, tratamentos bem-sucedidos, vidas salvas, anos de vida ganhos ou até mesmo número de doentes curados. Os benefícios podem também ser considerados nos mesmos termos que os custos, sendo avaliados em termos monetários. O tipo de desfecho/benefício utilizado vai depender do tipo de avaliação econômica realizada (BERGMON, 2015).

As avaliações econômicas de tecnologias em saúde utilizam modelos matemáticos de decisão para avaliar os custos e benefícios das tecnologias comparadas, por permitirem a integração de dados de diferentes fontes e a comparação de diferentes cenários. Os modelos matemáticos procuram representar os eventos relevantes da história natural de uma doença, bem como os efeitos das intervenções e procuram representar a complexidade do mundo real de forma compreensível e simplificada, sem modificá-los nos seus atributos essenciais, procurando

demonstrar os eventos e as condições essenciais aplicada a um determinado cenário clínico (SOÁREZ et al, 2014).

Os dados para a estruturação dos modelos geralmente são extraídos de fontes primárias e/ou secundárias, incluindo dados de ensaios clínicos, estudos observacionais, bancos de dados de seguros de saúde, registros de casos, dados dos sistemas de vigilância epidemiológica e pesquisas primárias, de preferência. O modelo deve ser estruturado de modo que suas entradas e saídas sejam relevantes para a perspectiva de tomada de decisão da avaliação econômica. Tanto os custos quanto as consequências para a saúde devem refletir a perspectiva de tomada de decisão escolhida, que pode ser da sociedade ou do pagador público ou particular (WEINSTEIN et al, 2003). Para condições mórbidas de evolução temporal relativamente curta, como leishmaniose cutânea por exemplo, cujos desfechos de importância normalmente acontecem em um período de meses, os modelos de análise de decisão simples (ou árvore de decisão) têm sido amplamente utilizados (VANNI, et al, 2009).

A avaliação econômica engloba quatro tipos de estudo: i) custo-benefício; ii) custo-minimização; iii) custo-utilidade; e iv) custo-efetividade. De modo geral, o que os diferencia é a forma de mensurar os desfechos em saúde (DRUMMOND, MICHAEL F *et al*, 2015).

Custo-benefício

A análise de custo-benefício (ACB) é uma técnica de avaliação econômica onde as medidas de todas as consequências positivas e negativas de uma intervenção ou programa são demonstrados em termos financeiros. Então, todos os custos e benefícios devem ser expressos em termos monetários, incluindo o valor das vidas humanas perdidas ou salvas como resultado da intervenção (PIOLA; VIANNA, 1995).

A ACB permite determinar, em primeiro lugar, se uma intervenção oferece um ganho líquido geral de bem-estar e como o ganho de bem-estar dessa intervenção se compara com o das intervenções comparativas. O aumento do uso de intervenções com o maior ganho líquido aumentará a eficiência. Ao avaliar todos os custos e benefícios nas mesmas unidades, a análise de custo-benefício compara intervenções diversas usando o critério de benefício líquido. A ACE, portanto, aborda simultaneamente aspectos relacionados à eficiência

produtiva e alocativa. A maneira mais usual de apresentar o resultado final é por “*net present value*, NPV”, que é obtido subtraindo-se o custo total do benefício total, ambos em valor presente. Esse cálculo permite apresentar o custo ou economia líquida atingida pela adoção da tecnologia: valores positivos trariam benefício à sociedade, enquanto valores negativos, significam desperdício de recursos (BRASIL, 2014).

Custo-minimização

A análise de custo-minimização é a forma mais simples de avaliação econômica em que somente os custos são submetidos à comparação, pois as eficácias ou as efetividades das alternativas comparáveis são iguais. Esse tipo de análise é útil na comparação de doses e vias de administração diferentes para medicamentos equivalentes genéricos, por exemplo, em que os efeitos são absolutamente semelhantes. A ACM determina a alternativa menos onerosa depois que as evidências indicam que não há diferenças importantes entre as opções no benefício promovido (PEREIRA, M. L.; DE OLIVEIRA BALDONI; DEL-REI, 2014). No entanto, tem pouca aplicabilidade, visto que são raras as intervenções com desfechos em saúde idênticos.

Custo-efetividade

Em 1977, WEINSTEIN e STASON descreveram os fundamentos metodológicos dos estudos de custo-efetividade considerando que os recursos em saúde, sendo finitos, demandavam que decisões sobre sua alocação fossem feitas levando em consideração os custos em relação aos benefícios esperados. A forma mais utilizada de avaliação econômica em saúde, pela maneira prática e acessível de medir as consequências, é a análise de custo-efetividade (ACE). Por meio desta abordagem é possível contrapor os custos financeiros e as consequências (desfechos clínicos) em unidades naturais, por exemplo, anos de vida ganhos, número de vidas salvas, eventos clínicos evitados, cura, entre outros, com o uso de uma tecnologia ou intervenção em saúde. Esta análise é geralmente aplicada para a comparação entre alternativas que competem entre si, ou seja, duas estratégias possíveis, mas que não podem ser implementadas concomitantemente, também chamadas competitivas ou mutuamente exclusivas. Em termos de análise final, a intervenção será considerada custo-efetiva se produz

melhor desfecho clínico para um custo incremental (adicional) justificável (BRASIL, 2014; VANNI, *et al*, 2009).

A etapa final de estudos de custo-efetividade, após a coleta dos dados, é o cálculo de custos e de efetividade das alternativas em análise. Após o ordenamento de acordo com os custos, é calculada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), obtida por meio da divisão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades. Quando a intervenção é mais barata e mais custo-efetiva, o resultado da ACE pode ser apresentar uma RCEI negativa. Neste caso, a estratégia alternativa é denominada estratégia custo-econômica, do inglês “*cost-saving*”, ou seja, a sua implementação irá resultar em economia de recursos econômicos uma vez que os custos evitados decorrentes da carga da doença pós-intervenção são maiores que os custos da doença e custos da implementação da intervenção (DRUMMOND, MICHAEL F *et al*, 2015).

A principal vantagem da ACE é a facilidade de mensuração dos desfechos por profissionais da saúde, visto que as unidades de saúde são medidas comuns na prática clínica. Uma desvantagem é que os desfechos mensurados das alternativas terapêuticas utilizadas na comparação devem ser medidos nas mesmas unidades clínicas. Porém, a maior limitação é o seu aspecto pontual, ou seja, de considerar apenas o objetivo final do estudo, como mortalidade em relação a um tratamento, e não seu efeito na qualidade de vida dos pacientes, que pode ser melhor ou pior em relação a sua efetividade (RASCATI, 2009).

Custo-utilidade

A análise de custo-utilidade é uma forma de análise de custo-efetividade que permite avaliar ao mesmo tempo o impacto das intervenções na mortalidade e morbidade (DRUMMOND *et al*, 1987). Cada ano influenciado por uma intervenção é multiplicado por um peso que reflete o valor que os indivíduos atribuem à qualidade de vida vivida durante esse ano. Uma maior qualidade de vida é geralmente expressa como uma utilidade em valor em uma escala de 0 (morto) para um (qualidade de vida perfeita). O QALY é uma combinação do valor de diferentes estados de saúde com a sua duração. Um Ano de Vida Ajustado por Qualidade (AVAQ ou *Quality Adjusted Life Years* - QALY) é equivalente a um ano de vida num estado de saúde perfeito. Quando se realiza comparação entre diferentes intervenções, utilizando uma

ACU, podemos estimar não só o custo de viver mais (anos de vida ou *Life Years* - LY) mas também o custo de viver mais saudável (qualidade de vida). As intervenções que apresentem os valores de custos por QALY ganhos mais baixos deverão ser escolhidas (BASKIN, 1998; WHITEHEAD, SHEHZAD, 2005). O resultado da RCEI é apresentado por custo por QALY ganho.

Outra medida de utilidade avaliável principalmente por instituições como a OMS e o Banco Mundial é o ano de vida ajustado por incapacidade (AVAI ou *Disability Adjusted Life Years* - DALY). Os DALYs ajustam o tempo de vida com doença e o tempo de vida perdido devido à mortalidade prematura. Através da utilização de um grupo de pesos, que refletem a redução da capacidade funcional, é possível descrever os anos de vida com doença por um tempo de perda de vida equivalente. DALYs para uma doença ou condição de saúde são calculados como a soma dos anos de vida perdidos (YLL) devido à mortalidade prematura na população e os anos perdidos devido a incapacidade (YLD) para pessoas que vivem com a condição de saúde ou suas consequências. Ao contrário dos QALYs, os DALYs devem ser reduzidos (MURRAY, ACHARYA, 1997).

Os resultados fornecidos pela ACE e ACU podem ser apresentados como RCEI ou "*Incremental Cost Effectiveness Ratio*" (ICER) e validados através de análise de sensibilidade. A RCEI expressa um resumo dos resultados de uma avaliação comparativa de diferentes tecnologias de saúde, sendo o principal resultado de uma análise econômica (DRUMMOND *et al*, 1987).

Para uma nova tecnologia ser recomendada com base em avaliações econômicas, o RCEI deve ser comparado com um limiar de custo-eficácia (LCE), que deve representar o maior custo aceitável para uma unidade adicional de benefício. Entende-se que limiar (*threshold*) é o referencial numérico da RCEI abaixo do qual a tecnologia é considerada custo-efetiva.

Apesar das avaliações econômicas serem uma parte obrigatória do processo de ATS em muitos países, a maior parte deles, incluindo o Brasil, o Canadá e a Austrália, nunca estabeleceram um valor LCE explícito para a avaliação de novas tecnologias em seus sistemas nacionais de saúde. O Senado brasileiro está revisando o projeto de lei n. 415 de 2015 (PLS 415; <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/122071>), que aborda a

definição, regulamentação e publicação do parâmetro de custo-efetividade utilizado para análise dos pedidos de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), no entanto, até a presente data, este valor ainda não foi definido.

Durante anos, o limite de custo-efetividade mais amplamente citado foi o publicado em 2001 pela Comissão de Macroeconomia e Saúde da OMS. O limiar foi estabelecido com base no PIB *per capita* de cada país e no valor econômico estimado de um ano de vida ajustável para a incapacidade (DALY, do inglês *disability-adjusted life years*); o limite sugere que tecnologias com DALY resultante menor que um Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* seria muito custo-efetiva, enquanto tecnologias com este valor entre um e três PIB *per capita* seriam custo-efetivas, e aquelas tecnologias em saúde que excedessem esse valor não seriam considerados custo-efetivos (OMS, 2002 apud ROBINSON et al, 2016).

Segundo MARSEILLE *et al*, 2015, o critério estabelecido pela OMS impõe algumas limitações. Dentre estas, os autores discutem que mesmo que uma intervenção seja categorizada como custo-efetiva, com base no custo evitado por DALY, essa intervenção ainda pode não representar o melhor uso do orçamento de saúde de um país, ademais, o valor limite estabelecido, de três PIB *per capita*, representa limiar facilmente alcançável, o que resultaria na implementação de grande número das intervenções, o que é inviável no contexto de um orçamento limitado.

Com base nas limitações acima descritas, PICHON-RIVIÈRE e colaboradores propôs novos limiares de custo-efetividade para 194 países, utilizando como base os gastos *per capita* com saúde e na expectativa de vida ao nascer. Para o Brasil um limiar de 0.66 (0.32 - 0.99) PIB/*per capita*/QALY foi sugerido, de modo que, tecnologias com QALY resultante menor que 0,32 PIB/*per capita* seriam muito custo-efetiva, enquanto tecnologias com este valor entre 0,32 e 0,99 PIB/*per capita* seriam custo-efetivas, e aquelas que excedessem esse valor não seriam consideradas custo-efetivas.

Avaliações econômicas de intervenções em leishmaniose cutânea

Segundo dados da OMS (2010), o curso do tratamento com SSG e AM, por via sistêmica, custa em dólares para um paciente com 35 kg, US\$ 37 e US\$ 39,5, respectivamente, o que é considerado uma terapia de custo muito acessível. Por sua vez, o tratamento com Sb^v por

infiltração intralesional tem um custo substancialmente menor, estimado em 12 US\$ quando realizado com SSG e em 13,2 US\$ com AM, uma economia de quase 70% do custo da terapia parenteral. Deve-se ressaltar, contudo, que nenhum destes custos inclui gastos com o tratamento dos eventos adversos relacionados às intervenções, o que poderia alterar significativamente estes valores, com gastos adicionais para o sistema de saúde (WHO, 2010b).

Apenas dois estudos abordaram a relação custo-efetividade da terapia IL-Sb^v. Ambos realizados no Afeganistão, usando SSG por via parenteral como comparador. A análise de custo-efetividade realizada por REITHINGER e colaboradores mostrou que o tratamento padrão afegão (SSG administrado por via intralesional e intramuscular simultaneamente) custou US \$ 27 (95%IC: 20– 36) por paciente curado e a relação custo-eficácia do programa foi estimada em US \$ 1.200 (95%IC: 761-1827) por ano de vida ajustado por incapacidade (DALY) comparado a nenhum tratamento (REITHINGER *et al*, 2007).

Por sua vez, STAHL e colegas avaliaram custo-efetividade do desbridamento simples da ferida e tratamento úmido da ferida, em comparação com o SSG administrado por infiltração intralesional (IL-SSG), também no contexto do Afeganistão. Os custos médios por pacientes foram de US \$ 11 para o IL-SSG. Quando comparado ao IL-SSG, a RCEI para os regimes de desbridamento da ferida foi de US \$ 0,09 e US \$ 0,77 por dia, respectivamente, por dia livre de ferida, uma estratégia custo-efetiva para ambas as abordagens, quando considerado o limite de disposição para pagar de US \$ 2 por dia sem ferida (STAHL *et al*, 2018). No entanto, nenhum dos dois estudos teve como objetivo avaliar a infiltração intralesional de derivados de antimônio como terapia de interesse.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta tese é composta por uma revisão sistemática (RS) e uma análise de custo-efetividade. A revisão sistemática avaliou como desfecho principal a taxa de cura da infiltração intralesional de AM para tratamento da LC. No estudo de avaliação econômica, realizou-se a análise de custo-efetividade da infiltração intralesional de antimoniato de meglumina em comparação com a administração endovenosa de antimoniato de meglumina para tratamento de LC. A metodologia utilizada para a realização dos dois estudos é apresentada a seguir, separadamente.

PARTE I

4.1. Revisão sistemática da literatura

Eficácia da infiltração intralesional de antimoniato pentavalente no tratamento de leishmaniose cutânea localizada: revisão sistemática e metanálise

A RS é um método de síntese de evidências que avalia criticamente e interpreta todas as informações sobre determinado tópico por meio de dados de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais) disponíveis na literatura para uma questão particular, área do conhecimento ou fenômeno de interesse aplicando métodos explícitos e sistematizados de busca para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências diminuindo assim a ocorrência de vieses (DELGADO-RODRÍGUEZ, et al, 2018; PAUL, et al 2014) Desde que haja homogeneidade entre os estudos, uma RS pode efetuar a metanálise desses dados. A metanálise é a análise estatística quantitativa para estimar a forma conjunta os resultados dos estudos primários. As metanálises possibilitam melhorar a estimativa do tamanho do efeito e aumentar o poder estatístico dos resultados que pode então ser extrapolado e/ou generalizado (DELGADO-RODRÍGUEZ, et al, 2018).

A revisão seguiu a metodologia proposta pela Colaboração Cochrane (HIGGINS, J P T, 2015) e as diretrizes propostas pelo manual PRISMA (LIBERATI *et al*, 2009). De acordo com essas recomendações, o trabalho foi dividido em:

- 1- Formulação da pergunta
- 2- Localização e seleção dos estudos
- 3- Avaliação da qualidade dos estudos
- 4- Coleta de dados
- 5- Análise e apresentação dos resultados
- 6- Interpretação dos resultados
- 7- Programação da atualização das revisões

Registro na base PROSPERO

A RS foi inicialmente registrada no *Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO) com título inicial: “Efficacy of intralesional pentavalent antimoniate therapy in cutaneous leishmaniasis: a systematic review” obtendo o registro CRD42016038252.

Estratégia de busca e seleção dos artigos

Foi realizada uma busca sistemática da literatura nas bases de dados científicas disponíveis gratuitamente: Medline (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Cochrane e na Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos (ICTRP) da OMS. Adicionalmente, busca manual de outros estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Para a busca na base de dados PubMed, utilizou-se termos descritores *MeSH* (*Medical Subject Headings*) e, na Lilacs, os termos *Decs* (Descritores em Ciências da Saúde) combinados com palavras textuais com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca. As estratégias de pesquisa detalhadas estão descritas abaixo:

A. PubMed

```
(((((("Leishmaniasis, Cutaneous"[Mesh:noexp]) OR ((Cutaneous Leishmaniasis[Title/Abstract] OR "Leishmaniasis, Cutaneous"[Title/Abstract]))) AND (((("Antimony"[Mesh]) OR "Meglumine"[Mesh:noexp]) OR "Antimony Sodium Gluconate"[Mesh]) OR "Antiprotozoal Agents"[Mesh:noexp])) OR ((Antimony[Title/Abstract] OR Meglumine[Title/Abstract] OR "Antimony Sodium Gluconate"[Title/Abstract] OR "Antiprotozoal Agents"[Title/Abstract] OR "meglumine antimoniate"[Title/Abstract]))) AND (((topical OR administration topical) OR administration, topical[MeSH Terms]) OR (infiltration OR intralesional))).
```

B. Lilacs

((mh:c03.752.300.500.400 OR "Leishmaniose Cutânea" OR "Leishmaniasis, Cutaneous" OR "Leishmaniasis Cutânea" OR "Cutaneous Leishmaniasis") AND (mh:d01.268.513.124 OR antimônio OR antimony OR antimonio OR mh: d02.033.800.813.550 OR meglumina OR meglumine OR mh: d02.241.081.844.322.060 OR "Gluconato de Antimônio e Sódio" OR "Antimony Sodium Gluconate" OR "Gluconato de SodioAntimonio" OR mh:d27.505.954.122.250.100 OR antiprotozoários OR "Antiprotozoal Agents" OR antiprotozoarios OR "antimoniato de meglumina" OR "meglumine antimoniate")) AND (infiltração OR infiltración OR infiltration OR intralesional) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECS"))).

C. ICTRP: “leishma*”

Para a seleção dos estudos, os títulos e os resumos foram avaliados por dois pesquisadores independentes. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos originais independente do desenho, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que tivessem descrito a taxa de cura após a infiltração intralesional de antimônio pentavalente para o tratamento da LC. Todos os estudos correspondentes aos critérios de inclusão foram revisados pelos autores e as discordâncias resolvidas por consenso.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos, estudos com menos de dez participantes no braço da terapia intralesional, pois estudos com amostras pequenas apresentam maior chance de viés de publicação (MOAYYEDI, 2004). Pequenos estudos geralmente produzem dados insuficientes para detectar diferenças importantes entre a terapia ativa e placebo. Isso significa que, quando os estudos pequenos apresentam resultados negativos tendem a não serem publicados, aumentando o viés de publicação, já os estudos de grandes ensaios, os autores tendem a publicar os resultados negativos pois houve maior investimento de tempo e dinheiro e os resultados são mais robustos, com maior probabilidade de publicação em periódicos.

Foram excluídos também, estudos avaliando o desfecho com número de lesões cicatrizadas (e não pacientes curados) ou abordando a infiltração intralesional combinada com outra modalidade terapêutica, além daqueles apresentando mais de 15% de perda de pacientes durante o seguimento.

Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade dos estudos randomizados foi avaliada utilizando-se os seguintes critérios: 1) cegamento do investigador e do sujeito de pesquisa; 2) ocultação da alocação do tratamento; 3) cegamento na avaliação de resultados; 4) tipo de análise, por protocolo ou por intenção de tratar (*intention to treat analysis*). A ocultação da alocação do tratamento foi adequada se os pacientes e os pesquisadores não pudessem prever a intervenção no momento na alocação. A avaliação dos resultados foi considerada cega se o investigador que avaliou o resultado não tivesse conhecimento do tratamento recebido pelo sujeito (HIGGINS et al, 2011). Já para avaliar a qualidade dos estudos não randomizados, utilizou-se a Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (PETERSON, 2011). Nesta escala, cada estudo foi analisado sob três dimensões: forma de seleção dos grupos no estudo, comparabilidade dos grupos e métodos para a determinação dos resultados de interesse. Para estudos randomizados e não-randomizados, se não havia informação suficiente para avaliar qualquer um dos itens dos critérios, este foi considerado inadequado.

Análise quantitativa

O software *Comprehensive Meta-Analysis*[®] v.2.2.048 foi utilizado para realizar uma metanálise do grupo contendo todos os braços tratados com a terapia intralesional com Sb^v para uma estimativa da taxa de cura combinada para vários subgrupos de estudos. Essas estimativas foram utilizadas, quando possível, para comparar indiretamente grupos de interesse, de acordo com as diretrizes apresentadas em *The Comparing Multiple Interventions Methods Group of the Cochrane Collaboration*. Comparações diretas (infiltração intralesional *versus* comparador) foram realizadas sempre que mais que um estudo comparando as mesmas intervenções estavam disponíveis (HIGGINS, JULIAN P T *et al*, 2011).

Para todas as análises, o princípio de intenção de tratar (*intention to treat*) foi aplicado, independentemente de como os pesquisadores do estudo original apresentaram e analisaram os dados. Para resultados primários dicotômicos, os resultados foram expressos como *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC), utilizando o modelo de efeitos aleatórios Mantel-Haenszel.

A heterogeneidade dos resultados de razão de verossimilhança dos diversos estudos foi avaliada por meio da estatística I^2 , que é chamada de medida de inconsistência e obtida pela fórmula:

$$I^2 = \frac{(Q - gl)}{Q} \times 100\%$$

Onde $Q = \sum w_i (\theta_i - \theta)^2$

w_i = peso de cada estudo (inverso da variância)

θ = logLR médio

θ_i = log LR de cada estudo

gl = o número de graus de liberdade (número de estudos menos um)

Esta estatística descreve a porcentagem de variação total entre os estudos atribuída à heterogeneidade (HIGGINS, JULIAN P T *et al*, 2011) da seguinte forma: baixa, moderada e alta heterogeneidade são atribuídas a valores de I^2 de 25%, 50% e 75%, respectivamente. O viés de publicação foi avaliado utilizando o método *Trim-and-Fill* (DUVAL; TWEEDIE, 2000), baseado na assimetria do gráfico de funil. Neste método, após ordenação dos estudos de acordo com seu tamanho amostral (gráfico de funil), o método imputa um número suspeito de estudos perdidos e recalcula o sumário de efeito do resultado, que pode ser utilizado para analisar a extensão do viés de publicação que possa ter afetado a estimativa.

Extração de dados

Um formulário pré-desenvolvido de extração de dados foi usado para coletar as variáveis de interesse. Foram registradas as características metodológicas de cada estudo (desenho, tamanho da amostra, critério diagnóstico ou seleção de pacientes, covariáveis e desfechos

avaliados, tempo de seguimento), características dos participantes incluídos, espécies de parasitos predominantes e, finalmente, as medidas dos desfechos de interesse para a revisão. O tempo de seguimento e a taxa de recidiva também foram coletados quando disponíveis.

Os principais desfechos estudados foram “*cura clínica*”, definida como reepitelização completa de todas as lesões e “*recidiva*”, definida como reaparecimento de uma lesão ativa após cura completa. Considerando que o tempo entre o término do tratamento e a avaliação de cura pode potencialmente influenciar a cicatrização observada, estabelecemos três ocasiões para a análise da taxa de cura, todas definições extraídas das recomendações atuais para medidas de resultado em ensaios de LC (OLLIARO, P *et al*, 2013). Após o agrupamento dos estudos, foram incluídos três pontos de avaliação de cura, contados a partir do primeiro dia de tratamento: taxa de reepitelização entre 30 a 73 dias (*resposta inicial*), 74 a 100 dias (*cura inicial*) e 101 a 194 dias (*cura definitiva*).

PARTE II

4.2 Análises de custo-efetividade

Análise de custo-efetividade da infiltração intralesional de antimoniato de meglumina para tratamento de leishmaniose cutânea localizada, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, no Brasil, em comparação com a terapia sistêmica, com a mesma droga.

Tipo de estudo

Foi realizada uma análise de custo-efetividade por modelo analítico de decisão (árvore de decisão) utilizando o programa *TreeAge Pro*[®] 2018 (*TreeAge Software, Inc.*, Massachusetts, Estados Unidos). A avaliação econômica seguiu as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do MS (BRASIL, 2014).

População-alvo

Coorte hipotética de pacientes adultos com diagnóstico confirmado para LC sem contraindicação aos tratamentos avaliados.

Horizonte temporal

O horizonte temporal foi de seis meses, período de acompanhamento para determinação da cura, de acordo com o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar, do MS (2017). Não foi aplicada qualquer taxa de desconto anual, dado que o período do estudo foi inferior a um ano e o ano base foi 2018.

Perspectiva

A perspectiva de análise adotada neste estudo foi a do SUS, ou seja, a do principal pagador do tratamento da LC no Brasil, considerando os custos diretos médicos.

Tratamentos a serem comparados: intervenção e monitorização indicada

1. Antimoniato de meglumina por via parenteral

O Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana de 2017 recomenda o antimoniato de meglumina por via parenteral como primeira escolha para tratamento da LC

em pacientes de todas as regiões brasileiras, exceto aqueles com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, gestantes e com idade maior ou igual a 50 anos. O esquema posológico utilizado para fim de cálculo de custos seguiu as recomendações do Manual do MS, que consiste na administração de 15 mg Sb^v/kg/dia por 20 dias consecutivos, aplicável aos pacientes sem disfunção renal, hepática ou cardíaca, não transplantados e não gestantes, com idade inferior a 50 anos.

2. Antimoniato de meglumina por infiltração intralesional

Os dados do procedimento da terapia intralesional com AM foram obtidos no estudo de fase II realizado no centro de referência para tratamento de LC no Instituto René Rachou da Fundação Oswaldo Cruz (IRR-FIOCRUZ) em Minas Gerais (MG). A infiltração intralesional de AM era realizada semanalmente (7 ± 3 dias) seguindo uma técnica padronizada previamente, até completar a cicatrização da ferida ou até no máximo oito infiltrações. A infiltração era repetida tantas vezes quantas necessárias até alcançar o estado de lesão definido como “saturação” ou até um volume de 15 ml. Segundo o protocolo, o volume infiltrado era o necessário para se alcançar a “saturação da lesão”, definida como um estado de completo intumescimento da lesão, ou atingir o volume máximo correspondente a 20 mg/kg de Sb^v ou 3 ampolas de Glucantime (o que ocorresse primeiro) (RAMALHO et al, 2018).

Desfechos de interesse

O desfecho primário de efetividade foi definido como cura clínica, ou seja, total reepitelização das lesões ulceradas, regressão total da infiltração e eritema para lesões não ulceradas, associado a ausência de reativação da lesão e de envolvimento mucoso na avaliação de seis meses a partir do início tratamento.

Estimativas de eficácia

A medida de eficácia do tratamento por administração parenteral de AM foi obtida de RS da literatura já publicada (Tuon *et al*, 2008). De acordo com a revisão sistemática realizada por Tuon et al (2008), a taxa de cura para os 310 pacientes brasileiros com LC tratados com antimoniato de meglumina pela via parenteral foi de 71,3%. Nesta revisão, os autores

incluiram estudos comparativos e de braço único, e *L. braziliensis* foi a espécie mais prevalente. Já a eficácia da infiltração intralesional de AM foi extraída do estudo clínico RBR-44KG5X (RAMALHO et al, 2018). Neste estudo, foram incluídos 53 pacientes com LC confirmada, apresentando um máximo de três lesões de pele, com uma área total de 141 mm inferior a 900 mm², não envolvendo regiões de orelha, mucosa ou articulação. A infiltração intralesional do AM foi realizada semanalmente utilizando técnica validada. No geral, os pacientes receberam uma mediana de sete infiltrações intralesionais durante um período médio de tratamento de 43 dias. A taxa de cura definitiva foi de 87% (IC 95%: 77-96%).

Estimativas das taxas de ocorrência de eventos adversos

A identificação dos eventos adversos associados às terapias sob comparação e as probabilidades vinculadas a esses eventos foram obtidas a partir de RS da literatura já publicada (OLIVEIRA et al, 2011), no caso da terapia por via parenteral, e do estudo clínico RBR-44kg5x (FERNANDES, 2019, dissertação de mestrado, dados ainda não publicados).

Para as duas intervenções, foram considerados todos os eventos adversos relatados em suas respectivas fontes com frequência igual ou superior a 10% (muito comum) e que necessitavam de algum tratamento ou intervenção. Para a terapia sistêmica, oito eventos adversos (clínicos ou laboratoriais) correspondentes aos critérios adotados foram identificados na revisão sistemática (OLIVEIRA et al, 2011), que reuniu 2900 pacientes tratados com antimônio pentavalente por via parenteral. Para a terapia intralesional com AM, como apresentou significativamente menos eventos adversos, foi considerado arbitrariamente aqueles eventos com frequência igual ou superior a 5% no estudo de fase II.

Estimativas dos custos diretos de cada terapia

O método de escolha para a avaliação dos custos foi o microcusteio, que consiste no levantamento detalhado dos custos relacionados a cada componente dos tratamentos avaliados. Macrocusteio também foi empregado, quando aplicável. Para este estudo foram considerados apenas os custos diretos médicos, que são aqueles relacionados diretamente às intervenções de saúde. Nestas estimativas foram incluídos todos os custos incluídos nos procedimentos, a saber: insumos médico-hospitalares, equipamentos de proteção individual,

medicamentos, exames laboratoriais, além dos custos relativos ao salário dos profissionais de saúde envolvidos na realização do tratamento. Para realização das análises, 2018 foi considerado o ano base.

Os custos diretos foram computados a partir das fontes detalhadas a seguir:

- 1 Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materiais Especiais do SUS *disponíveis no Software Sigtap Desktop* (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>);
- 2 Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>);
- 3 Painel de Preços da Secretaria de Gestão - SEGES do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, que disponibiliza dados e informações de compras públicas homologadas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG e Comprasnet (<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/PainelMateriais.html>);
- 4 Portal da transparência da prefeitura de Belo Horizonte, Minas Gerais, exigência do art. 1º da Lei Complementar nº 131, de 27 de maio de 2009;

Os parâmetros de custos avaliados foram:

Materiais e medicamentos: para o cálculo do preço unitário dos medicamentos utilizados por paciente e dos custos dos materiais utilizados para administração das terapias, foi utilizada o menor valor de compra do período de coleta de dados do medicamento e dos materiais de acordo com o Painel de Preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Quando necessário, consultou-se a tabela unificada do SUS, atualizada mensalmente. Foram computados os custos dos medicamentos utilizados diretamente para o tratamento de LC, além dos empregados no tratamento de eventos adversos relacionados às intervenções.

Para estimar os custos do tratamento sistêmico com AM os cálculos foram realizados para um adulto de peso de 60 kg, sendo respeitada a dose máxima diária de 1.215 mg Sb^v (três ampolas), conforme recomendação da OMS (WHO, 2010a). O AM é disponibilizado em ampolas de 5 ml contendo 1.500 mg do sal bruto de AM, o que equivale a uma concentração do sal de 300 mg/ml. Cada ampola contém 81 mg/ml de Sb^v.

O cálculo de dose para um adulto de 60 kg é:

$$\begin{aligned} 15 \text{ mg/kg de Sb}^{\text{V}}/\text{dia} \times 60 \text{ kg} &= 900 \text{ mg de Sb}^{\text{V}}/\text{dia} \\ 900 \text{ mg} \div 81 \text{ mg/Sb}^{\text{V}} &= 11,1 \text{ ml} \approx 2 \text{ ampolas/dia} \end{aligned}$$

Portanto, um paciente de 60 kg gastaria em seu tratamento duas ampolas por dia, administradas por via endovenosa durante 20 dias de tratamento.

Como o volume de AM consumida no tratamento da infiltração intralesional não pode ser estimado a partir das características do paciente, a mediana do volume infiltrado por sessão relatada no estudo de fase II, foi usada para o cálculo do custo da intervenção (RAMALHO et al, 2018). Neste estudo, as infiltrações intralesionais de AM eram realizadas com intervalo de 7 ± 3 dias, até o máximo de oito infiltrações. Para fins de análise de custos, foi considerada a mediana de infiltrações realizadas nos 53 participantes do referido estudo clínico de sete infiltrações (IQR25-75% 5-8) de um volume médio de 3,9 ml por infiltração (≈ 1 ampola), totalizando sete ampolas por paciente tratado. De acordo com a literatura disponível até o momento, nenhuma monitorização clínica ou laboratorial encontra-se recomendada durante o tratamento de LC por infiltração intralesional de AM, portanto não foram considerados nenhum custo relacionado à monitorização dos eventos adversos do tratamento intralesional.

A estimativa dos custos decorrentes da toxicidade dos tratamentos considerou a seguinte justificativa: condições com tratamento sintomático disponível, como dor, náusea, prurido, o custo imputado foi o custo do medicamento genérico disponível no Sistema Único de Saúde, na dose máxima recomendada e ao longo da duração do tratamento para leishmaniose. Para mialgia, artralgia, febre, cefaleia, dor articular e dor no local da aplicação, o preço do tratamento com analgésico e antipirético foi incluído, geralmente por seis dias, com três comprimidos de dipirona por dia. Em caso de eritema e coceira foi incluído o custo do tratamento com um antialérgico (maleato de dexclorfeniramina), três vezes ao dia durante o tratamento.

Monitoramento do tratamento: para os custos relacionados à monitorização clínica e laboratorial durante o tratamento por via parenteral, foram seguidas as recomendações do Manual do MS detalhadas no Quadro 1. De acordo com as recomendações do MS, os pacientes em tratamento com antimoniato de meglumina deverão ser monitorados

cl clinicamente antes e durante o tratamento, com acompanhamento eletrocardiográfico, hemograma e exame bioquímico do sangue para avaliação das funções renal (ureia e creatinina), pancreática (amilase e lipase) e hepática (transaminases, bilirrubinas, glutamil gama GT e fosfatase alcalina). Tais exames deverão ser monitorizados semanalmente, para orientar a redução da dose ou a suspensão do medicamento, bem como para indicar uma terapia alternativa (BRASIL, 2017).

Quadro 1. Relação de exames recomendados para monitoramento laboratorial da toxicidade relacionada ao uso de antimoniato de meglumina por via parenteral

Exames	Quantidade por paciente tratado
Eletrocardiograma	1 por semana durante 3 semanas
Hemograma completo	1 por semana durante 3 semanas
Ureia	1 por semana durante 3 semanas
Creatinina	1 por semana durante 3 semanas
Fosfatase alcalina	1 por semana durante 3 semanas
Transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	1 por semana durante 3 semanas
Transaminase Glutamico-piruvica (TGP)	1 por semana durante 3 semanas
Gama-Glutamil-Transferase (GGT)	1 por semana durante 3 semanas
Amilase	1 por semana durante 3 semanas
Bilirrubinas	1 por semana durante 3 semanas
Lipase	1 por semana durante 3 semanas

O preço unitário dos exames de patologia clínica (hemograma, ureia, creatinina, amilase, lipase, transaminases, bilirrubinas e fosfatase alcalina), além de eletrocardiograma, foram obtidos em Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses e Próteses e Materiais Especiais do SUS.

Na ocorrência de eventos adversos laboratoriais, não acompanhados de manifestações clínicas, como anormalidades eletrocardiográficas, elevação de enzimas hepáticas ou pancreáticas, considerou-se para a estimativa de custo, o número duplicado dos respectivos testes de monitoramento a serem realizados ao longo do tratamento, uma abordagem clínica rotineiramente realizada no Centro de Referência da Fiocruz em Leishmaniose, em Belo Horizonte, unidade especializada no tratamento da doença no Brasil.

Profissionais de saúde: para o cálculo dos honorários dos profissionais foram considerados os salários dos servidores municipais, como base o município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

Modelo analítico de custo-efetividade

Foi construído um modelo analítico de custo-efetividade das duas estratégias terapêuticas para o tratamento da LC. As probabilidades dos eventos (evento adverso e cura) foram consideradas em uma perspectiva temporal linear. No modelo foram apresentados os eventos adversos (EA) decorrentes do uso dos medicamentos avaliados e a evolução clínica do paciente com LC. O paciente inicia na árvore de decisão com diagnóstico confirmado de LC e, após iniciar o tratamento com as terapias avaliadas, o paciente pode não apresentar nenhum, um ou mais EA de acordo com as probabilidades de ocorrência de cada evento para cada intervenção. Após a ocorrência dos EA, o paciente hipotético é submetido à probabilidade de cura, de acordo com as taxas de cura adotadas para cada intervenção. O resultado é binário podendo o indivíduo evoluir para cura ou falha terapêutica. Pacientes com falha não foram retratados no modelo.

Razão de custo-efetividade

A árvore de decisão desenvolvida se iniciou com o paciente ambulatorial com diagnóstico laboratorial confirmatório para LC. A medida de resumo utilizada para análises de custo-efetividade foi a relação custo-efetividade, em termos de média (custo/efeitos) para cada intervenção e em termos de custos incrementais para estimar o custo adicional por unidade efetiva atingida, conforme ilustrado a seguir:

Razão de custo-efetividade incremental: $\frac{(C_2 - C_1)}{(E_2 - E_1)}$

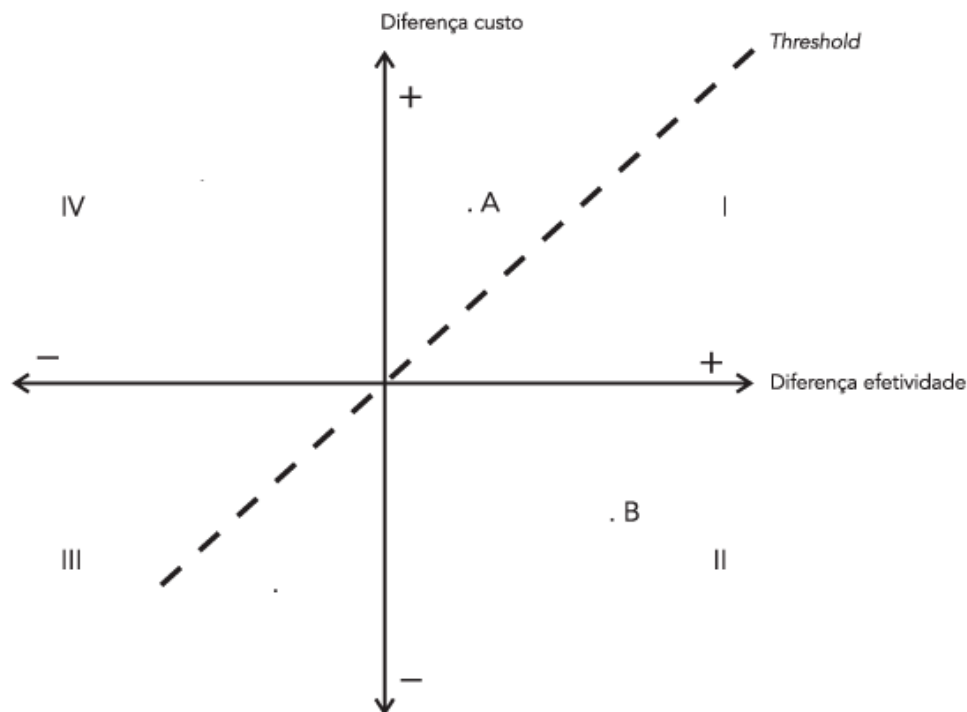
Onde: C1 = custo do comparador, C2 = custo da outra intervenção investigada, E1 = efetividade do comparador e E2 = efetividade da outra intervenção investigada.

Tendo como base os desfechos e probabilidades levantados na literatura e no ensaio clínico de fase II, e os custos diretos estimados nas abordagens terapêuticas avaliadas, elaborou-se um modelo da árvore de decisão segundo a perspectiva SUS.

Interpretação da razão incremental de custo efetividade (RCEI)

A interpretação da RCEI baseou-se no diagrama “plano custo-efetividade” (DRUMMOND, MICHAEL F *et al*, 2015) ilustrado na Figura 1. Neste diagrama, o eixo horizontal representa a diferença de efetividade entre as estratégias e o eixo vertical representa a diferença de custo entre as estratégias.

Figura 1. Plano de custo-efetividade



Fonte: Adaptado por VANNI, Tazio et al Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. Cad. Saúde Pública [online]. 2009, vol.25, n.12 [cited 2017-10-09], pp.2543-2552. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009001200002&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1678-4464. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009001200002>.

Através do diagrama, pode-se classificar uma intervenção quanto à efetividade e custo em relação a seu comparador. Assim, se a nova intervenção estiver situada no quadrante II (Figura 1, intervenção B, por exemplo) é mais efetiva e mais barata, ou seja, dominante em relação à existente. Diferentemente, uma intervenção localizada no quadrante IV, será considerada dominada por ser menos efetiva e mais cara (Figura 1, intervenção D). Já no quadrante I, a nova intervenção se mostrou mais cara, mas também mais efetiva. Tal como no quadrante III, nesta situação não há intervenção claramente dominante, sendo necessário

analisar a RCEI e o limiar da disposição a pagar (*threshold*) para o cenário em questão.

No Brasil, ainda não há uma definição de limiar de disposição a pagar para avaliações de tecnologias em saúde, e o limiar recomendado pela OMS, elaborado pela iniciativa WHO-CHOICE (*CHOosing Interventions that are Cost-Effective*), de 1 a 3 vezes o produto interno bruto (PIB) per capita por DALY evitado, que por muitos anos foi o mais citado em avaliações econômicas, é considerado um parâmetro muito alto e dificilmente alcançados pelos países em desenvolvimento. Ademais, em 2016 a OMS retirou a recomendação deste limiar, ao considerar que ele não possui a especificidade necessária para os processos de tomada de decisão nos países, podendo levar a decisões equivocadas de alocação de recursos (BERTRAM, et al, 2016) Alternativamente, e considerado mais adequado ao cenário brasileiro, adotamos o limiar proposto por PICHON-RIVIÈRE et al (2017), que estimaram o limiar para o Brasil de: um ICER de 0,66 PIB per capita ou menos é considerado “custo-efetivo”, menos que 0,32 é “muito custo-efetivo” e maior que 0,99 é “não custo-efetivo”. Os autores estimaram os limiares de custo-efetividade com base no aumento esperado do gasto e da expectativa de vida per capita, abordagem válida para sistemas de saúde dispostos a manter ou aumentar sua tendência de elevar os gastos per capita com saúde, como países de baixa ou média renda, nos quais melhorias no desempenho da saúde são esperadas e os gastos com saúde ainda são baixos (PICHON-RIVIERE; AUGUSTOVSKI; GARCIA MARTI, 2017b). De acordo com o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), o PIB per capita de 2017, foi de R\$ 31.587.

Análise de sensibilidade

Análises de sensibilidades foram realizadas para avaliar as incertezas relacionada à estimativa dos parâmetros adotados, bem como a confiabilidade e robustez da análise de custo-efetividade. Inicialmente foi realizada uma análise de sensibilidade determinística onde foram variadas as probabilidades e custos adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças no RCEI final.

A análise de sensibilidade probabilística foi realizada usando uma simulação de Monte Carlo, incluindo microssimulação de 10.000 pessoas gerando uma curva de aceitabilidade para diferentes limiares de disposição a pagar. As curvas de aceitabilidade mostram, de acordo

com valores preestabelecidos de disposição a pagar, qual o percentual das simulações teria resultados considerados custo-efetivo. Os parâmetros incluídos na análise de sensibilidade probabilística foram taxa de cura e custos. Para a análise de sensibilidade, assumiu-se que as probabilidades têm uma distribuição β (beta) em uma faixa estreita de 0 a 1, enquanto que os custos seguem uma distribuição γ (gama) que pode assumir qualquer valor maior que zero. Para a taxa de eficácia da terapia intralesional com AM, o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) relatado por RAMALHO et al (87% - 95% CI: 77-96%) (RAMALHO et al, 2018) e a taxa geral de cura relatada na revisão sistemática realizada por BRITO et al. foram utilizados como parâmetros na análise de sensibilidade (BRITO; RABELLO; COTA, 2017). Para a terapia sistêmica com AM, a taxa de eficácia foi variada arbitrariamente em $\pm 20\%$, considerando a ausência do intervalo de confiança no estudo original. Os custos relacionados aos medicamentos, procedimentos médicos e exames laboratoriais foram variados arbitrariamente em $\pm 25\%$.

Finalmente, um diagrama de tornado foi usado para ilustrar a análise determinística e a curva de aceitabilidade de custo-efetividade para ilustrar a análise de sensibilidade probabilística.

5 RESULTADOS

ARTIGO 1

"Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration for cutaneous leishmaniasis therapy: a systematic review"

Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. PLoS One. 2017;12(9):e0184777. Published 2017 Sep 19. doi:10.1371/journal.pone.0184777)

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184777>

COLLECTION REVIEW

Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review

Nayara Castelano Brito, Ana Rabello, Gláucia Fernandes Cota*

Pesquisas Clínicas e Políticas Públicas em Doenças Infecto-Parasitárias—Centro de Pesquisas René Rachou—Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

* cota@cpqrr.fiocruz.br



Abstract

Background

The mainstays of cutaneous leishmaniasis (CL) treatment, in several world regions, are pentavalent antimony (Sb^v) compounds administered parenterally, despite their recognized toxicity, which requires frequent laboratory monitoring and complicates their use in areas with scarce infrastructure. As result of these drawbacks, the WHO Expert Committee on leishmaniasis has expanded the recommendations for the use of local therapies, including Sb^v intralesional infiltration (IL-Sb^v), as CL therapy alternatives even in the New World. However, the efficacy of these approaches has never been compiled. The aim of this study was to critically and systematically assess the efficacy of IL-Sb^v for CL treatment.

Methodology

The PRISMA guidelines for systematic reviews and the Cochrane manual were followed. The sources used were the MEDLINE and LILACS databases and the International Clinical Trials Registry Platform of the World Health Organization. The outcome of interest was a clinical cure, defined as complete re-epithelialization of all lesions. The IL-Sb^v pooled cure rate was estimated for several subgroups and direct comparisons were performed when possible.

Results

Thirty nine articles (40 studies) involving 5679 patients treated with IL-Sb^v infiltration were included. In direct comparison, only three studies involving 229 patients compared IL-Sb^v infiltration *versus* placebo and no difference was observed (OR: 1.9; 95%CI 0.93 to 3.82) based on cure rate 69.6% (95%CI 17.6–96.1%) and 83.2% (95%CI 66–92.7%) for placebo and IL-Sb^v, respectively. In an alternative and non-comparative analysis, gathering all study arms using the intervention, the pooled IL-Sb^v efficacy rate was 75% (95%CI 68–81%). In the Old World, the observed overall IL-Sb^v efficacy rate was 75% (95%CI 66–82%), and the cure rates were significantly higher with sodium stibogluconate (SSG) than with meglumine antimoniate (MA): 83% (95%CI 75–90%) *versus* 68% (95%CI 54–79%), $p = 0.03$. Studies

OPEN ACCESS

Citation: Brito NC, Rabello A, Cota GF (2017) Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. PLoS ONE 12(9): e0184777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777>

Editor: Anny Fortin, McGill University Faculty of Education, CANADA

Published: September 19, 2017

Copyright: © 2017 Brito et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: AR is funded by National Counsel Technological and Scientific Developments - CNPq (grant number: 304881/2009-0). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review

Abstract

Background: The mainstays of cutaneous leishmaniasis (CL) treatment, in several world regions, are pentavalent antimony (Sb^V) compounds administered parenterally, despite their recognized toxicity, which requires frequent laboratory monitoring and complicates their use in areas with scarce infrastructure. As result of these drawbacks, the WHO Expert Committee on leishmaniasis has expanded the recommendations for the use of local therapies, including Sb^V intralesional infiltration (IL- Sb^V), as CL therapy alternatives even in the New World. However, the efficacy of these approaches has never been compiled. The aim of this study was to critically and systematically assess the efficacy of IL- Sb^V for CL treatment.

Methodology: The PRISMA guidelines for systematic reviews and the Cochrane manual were followed. The sources used were the MEDLINE and LILACS databases and the International Clinical Trials Registry Platform of the World Health Organization. The outcome of interest was a clinical cure, defined as complete re-epithelialization of all lesions. The IL- Sb^V pooled cure rate was estimated for several subgroups and direct comparisons were performed when possible.

Results: Thirty-nine articles (40 studies) involving 5679 patients treated with IL- Sb^V infiltration were included. In direct comparison, only three studies involving 229 patients compared IL- Sb^V infiltration versus placebo and no difference was observed (OR: 1,9; 95%IC 0,93 to 3,82) based on cure rate 69.6% (95%CI 17.6 \pm 96.1%) and 83,2% (95%CI 66 \pm 92.7%) for placebo and IL- Sb^V , respectively. In an alternative and non-comparative analysis, gathering all study arms using the intervention, the pooled IL- Sb^V efficacy rate was 75% (95%CI 68 \pm 81%). In the Old World, the observed overall IL- Sb^V efficacy rate was 75% (95%CI 66 \pm 82%), and the cure rates were significantly higher with sodium stibogluconate (SSG) than with meglumine antimoniate (MA): 83% (95%CI 75 \pm 90%) versus 68% (95%CI 54 \pm 79%), $p = 0.03$. Studies directly comparing IL- Sb^V with topical 15% paromomycin ointment, IL hypertonic saline, radiofrequency-induced heat therapy, topical trichloroacetic acid and cryotherapy showed no significant difference in efficacy between the interventions. The analyses suggested a higher efficacy of IL- Sb^V combined with cryotherapy (81.8%, 95%IC 62.4 \pm 92.4%) when compared with IL- Sb^V alone (53.3%, 95%IC 46.1 \pm 66%), OR: 3.14 (95%CI 1.1 \pm 8.9), $p =$

Conclusions: Despite the high heterogeneity and low methodological quality of studies, an indirect comparison shows that the antimony infiltration efficacy rate is similar to that reported for antimony

systemic use. The evidence gathered thus far is insufficient to identify the ideal IL therapeutic regime or estimate the rates of adverse events and mucosal late complications.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, intralesional infiltration therapy, pentavalent antimony

Introduction

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a non-fatal disease leaving life-long scars and serious disability. Over the past decade, the world wide prevalence and geographical distribution of CL has expanded [1]. The disease is now recognized as a complex and highly variable disease in terms of its epidemiology, etiology, pathology, and clinical features. Furthermore, the large number of reported treatments for CL indicates that no ideal therapy has yet been identified.

The mainstays of treatment for CL in several regions of the world are pentavalent antimony (Sbv) compounds administered parenterally. These compounds are used despite their recognized toxicity, which requires frequent laboratory monitoring and complicates the use in areas with scarce resources and infrastructure. The development of a more effective and safer therapeutic alternative for CL is considered a priority. In 2010, the World Health Organization Expert Committee on Leishmaniasis recommended the inclusion of local and topical treatments among the acceptable therapeutic alternatives for New World leishmaniasis [2]. In 2013, the Pan American Health Organization Expert Committee on leishmaniasis also included intralesional treatment in the regional guidelines restricted to reference centers and to single lesions not involving the face or joints [3]. The potential advantages of intralesional infiltration are the use of lower total doses of antimony (and thus less toxic effects) and a more flexible schedule without the requirement of daily drug administration. In addition, antimony therapeutic modality that does not require investment in equipment, which makes it feasible to implement in the short term. However, to the best of our knowledge, the efficacy rate of this approach has never been compiled. The risk of late mucosal complications related to non-systemic treatments, which comprise not only intralesional infiltration but also thermotherapy, cryotherapy and other topical therapies, are also unknown [4].

The aim of this study was to provide a comprehensive and systematic review of the literature, followed by a critical analysis of the available evidence for Sbv intralesional infiltration efficacy in CL.

Objectives

Our main objective was to assess the efficacy of intralesional SbV treatment for cutaneous leishmaniasis in New and Old World infections. The secondary objectives were to evaluate whether response to SbV intralesional treatment is species-dependent or associated with the disease's geographical distribution, therapeutic schedule or the pentavalent compounds currently available (sodium stibogluconate and meglumine antimoniate).

Materials and Methods

Our review methodology followed the recommendations of the Cochrane Collaboration Group and the recommendations of the PRISMA guidelines [5, 6]. The systematic review was registered in International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews—with initial title: “Efficacy of intralesional pentavalent antimoniate therapy in cutaneous leishmaniasis: a systematic review” getting the record CRD42016038252. Structured searches were conducted in PubMed (MEDLINE), the Cochrane Library, and LILACS using a comprehensive list of key terms that were adapted to each database from inception through September 2016. The PICO question was: Population: subjects with CL diagnosis; Intervention: antimony intralesional infiltration; Comparator, if applicable: any other therapy, placebo or no treatment; Outcome: cure rate. Secondary objectives were to assess the adverse events reported with antimony intralesional treatment, to verify whether responses to antimony intralesional therapy are schedule-dependent, species-dependent or associated with the disease geographical distribution (New and Old World), and to determine the rates of relapse and late mucosal involvement after treatment. The International Clinical Trials Registry Platform of the World Health Organization (WHO) was also searched to identify past and ongoing trials using the key word “leishma*”. The reference sections of primary studies as well as narrative and systematic reviews addressing leishmaniasis therapy were examined to search for additional primary studies that might have been missed during the electronic search. The detailed search strategies are described in S1 Text.

The studies were independently selected by two authors (GCF and NCB) and included without publication date, study design or language restrictions. Studies were included if reporting cure rate after intralesional infiltration of pentavalent antimony for CL treatment. Studies involving non-human participants; studies with less than ten participants in the intralesional therapy arm; studies assessing outcome as number of cured lesions (but not cured patients) or addressing intralesional infiltration combined with another therapeutic modality and studies presenting more than 15% of patients lost during follow-up were excluded. All studies matching the inclusion criteria were reviewed by the

authors and disagreement on inclusion was settled through consensus checking the information presented in the original studies.

The selected articles were read in full to confirm eligibility and to extract data. Data extraction and quality assessment were carried out by one author and checked by a second reviewer. The reviewers independently extracted data on participant characteristics, predominant para-site species, and interventions and outcomes using a standardized data collection form. The follow-up length and relapse rate were also recorded when available.

The main outcomes studied were clinical cure, defined as complete re-epithelialization of all lesions, and relapse, defined as the reappearance of an active lesion after complete cure. The timing of cure assessment after treatment varied significantly among the studies. Because the time between the end of treatment and healing assessment can potentially influence cure rate, we established three cure rate occasions by pooling studies according to the time at which cure assessment was originally performed and by implementing the current recommendations for outcome measures in CL trials [7]. After pooling the studies, three cure assessment time points counted from the first day of treatment were included in our analysis: 1) epithelialization rate between 30 at 73 days (initial response), 2) 74 at 100 days (initial cure) and 3) 101 at 194 days (definitive cure). To gather as much information as possible, even if the author had defined cure according to clinical assessment performed at a specific moment, information was included in our analysis if available at other moments of interest. The analysis was performed according to the intention-to-treat principle.

We evaluated the quality of the randomized studies using the following criteria: 1) double-blind; 2) concealment of treatment allocation; 3) blinding of outcome assessment; and 4) intention-to-treat analysis. Concealment of treatment allocation was adequate if patients and enrolling investigators could not predict the assignment. Outcome assessment was blinded if the investigator who assessed the outcome had no knowledge of treatment assignment. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)[8] was used to assess the quality of nonrandomized studies. On this scale, each study was measured in three dimensions: 1) selection of study groups, 2) comparability of groups, and 3) determination of the results of interest. For randomized and non-randomized studies, it was assumed inadequate if there was not enough information to assess the quality.

Quantitative data synthesis

Comprehensive Meta-Analysis[®] software v.2.2.048 was used to perform one-group meta-analysis of all Sbv intralesional arms by estimating a pooled cure rate for several subgroups of studies. When

possible, these estimates were used to indirectly compare groups of interest according to “The Comparing Multiple Interventions Methods Group of the Cochrane Collaboration.” Direct comparisons were performed when available. For all analysis, the intention-to-treat principle was applied, irrespective of how the original study investigators analyzed the data. For dichotomous primary outcomes, the results expressed as odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using the Mantel–Haenszel random effects model. Random effects model considers presence of between study variation for treatment effect in measurement and estimation of combine effect size. Thus, in the framework of random effects each study has its own population, and random effects of between study parameter variations is added to the previous source of variation, and the various results between studies are examined. So, it can be said that the results from this model are more generalizable than fixed effects model. For the pooled analysis, we calculated the I square (I²) statistic, which describes the percentage of total variation across studies attributed to heterogeneity [9]; low, moderate, and high levels of heterogeneity were roughly estimated as I² values of 25%, 50%, and 75%, respectively. Publication bias was assessed using the Trim and Fill method. This algorithm is a non-parametric approach that makes strong assumptions about funnel plot asymmetry and was introduced by Duval and Tweedie [10]. Firstly, the remote and asymmetric part of funnel is removed after estimate of the number of studies in this part (trimming). Then, from the symmetric remaining part is used for estimating of the true center of the funnel. Finally, the removed studies and their missing counterparts are replaced around the center (filling). In the end, estimated true mean and the variance related to it are achieved, based on the completed funnel plot.

Results

The literature search identified 265 articles from PubMed, 15 from LILACS and 1 from ICTRP, in addition to two other titles retrieved from the references of the primary studies. The search flowchart is shown in Fig 1. After exclusion based on titles and abstracts, 103 potentially relevant papers were selected for full text evaluation. Of them, 65 studies were excluded due to the following reasons: the information was incomplete (3); the intralesional arm included fewer than 10 patients (5); Sbv intralesional therapy was not used (out of scope) (29); the same patients were described elsewhere (3); more than 15% of follow-up was lost (10); and the outcome assessment was based on number of cured lesions and not on the number of cured patients (12).

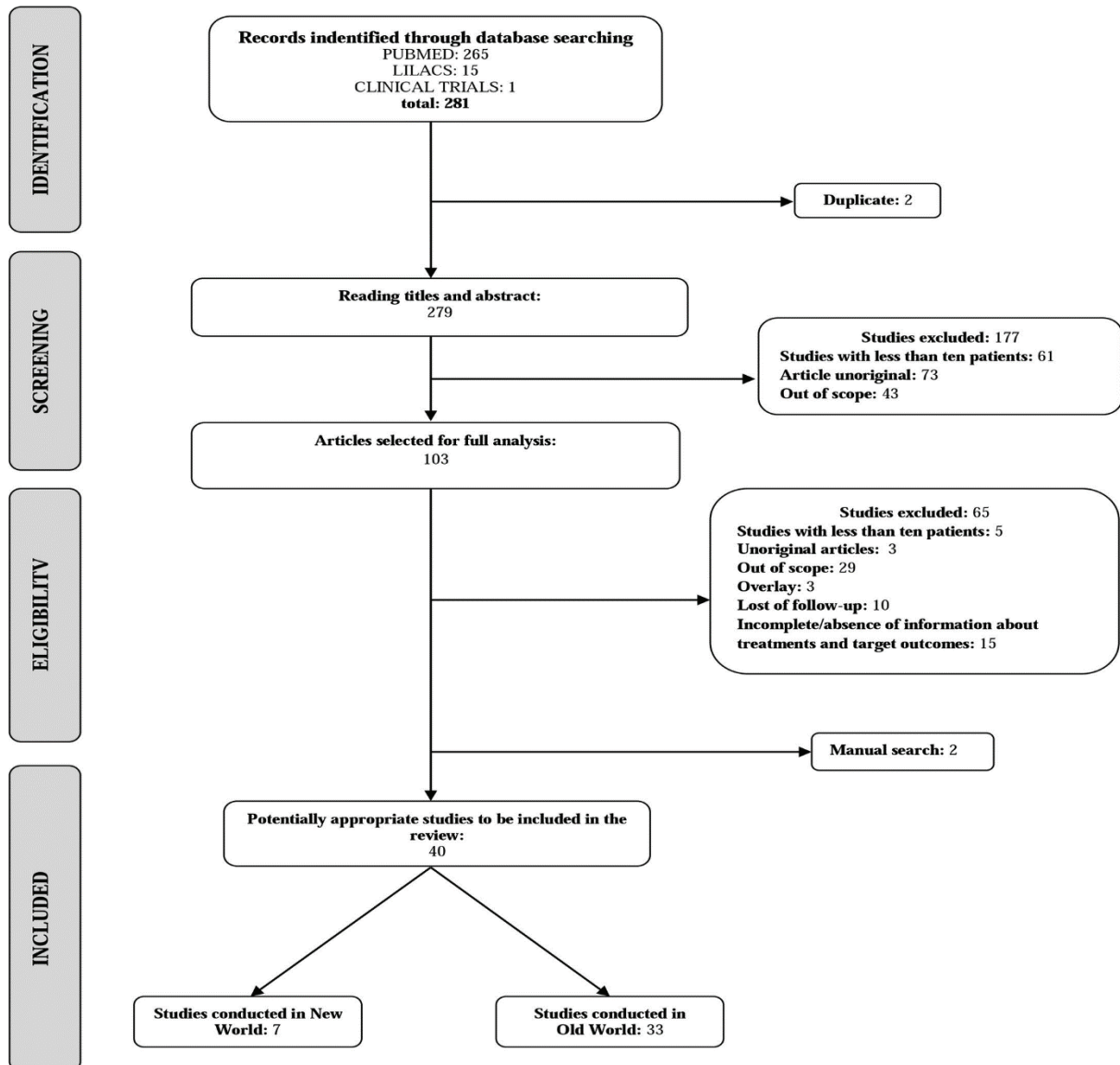


Fig 1. Flow Diagram of the Study Selection Process

Considering that this criterion of exclusion can be questioned since the number of cured lesions has been defended by some as equivalent to the number of patients cured, details of these 12 studies are presented in S1 Table. Three papers were reviews and were thus excluded. Finally, one study evaluating only patients presenting lupoid leishmaniasis was excluded because it is a disease form with specific therapeutic response [11]. One of the articles described two studies, thus, 39 articles (40 studies) involving 7693 patients, of which 5679 submitted to Sbv intralesional therapy (IL-Sbv), were included.

The studies were conducted in endemic CL areas in twelve countries in the Old World (Afghanistan, Iran, Turkey, Sri Lanka, Israel, India, Libya, Morocco, Tunisia, Saudi Arabia, Arab Emirates and Syria) and in three countries in the New World (Bolivian, Brazil and Venezuela). The twenty-seven

randomized trials (65%) involved 3322 participants and in general used different comparator arms: topical paromomycin (PA), intralesional hypertonic saline (HS), radiofrequency-induced heat therapy (RFHT), topical trichloroacetic acid (TCA), and cryotherapy. We also indirectly compared the efficacy rates by grouping studies by antimony derivative (sodium stibogluconate/SSG versus meglumine antimoniate/MA), criterion of cure (clinical versus parasitological defined cure) and study design (randomized versus non-randomized), in an attempt to address and to explain the heterogeneity among the studies.

Among the non-randomized studies, four were prospective and comparative [12–14], two were prospective with no comparative studies [15, 16] and the remaining eight were retrospective studies with one or more treatment regimen arms reported. In 26 studies (65%), the pentavalent antimony compound used was meglumine antimoniate (MA), while sodium stibogluconate (SSG) was used in other 14 studies (33%). One study directly compared the efficacy between SSG and MA [17].

CL was diagnosed if patients had a compatible clinical illness and Leishmania was identified in Giemsa-stained smears, culture or biopsy. In a few studies, detection of parasite DNA through the polymerase chain reaction (PCR) was also considered to confirm Leishmania infection [13, 18–24].

The definition of cure varied between the studies. Four studies did not report the criteria used [16, 25–27], including one unpublished study whose data were taken from the clinical trials website [28] and another study, published in Farsi, whose information was extracted from the abstract [29]. Most studies defined cure as complete “involution”, for non-ulcerated lesions and “re-epithelialization” of ulcerated lesions. In one study, cure was defined by “the onset of a scar at the site of lesion.” [30] Nine of 40 studies (23%) required a negative direct smear to define cure of a clinically healed lesion [19, 31–38], and one study considered only parasitological criteria to define cure [12]. Because of these differences, cure rates will be presented globally and according to the cure criteria adopted in the original studies. Cure rate was originally assessed in the studies at different times after the beginning of treatment (ranging from 1 to 6 months). In most studies, the follow-up was between 6 and 12 months. The methodological characteristics of the studies, namely inclusion, exclusion and cure criteria, are shown in Tables 1 and 2.

Table 1. Main methodological characteristics of the Old World studies

Year, Author	Lesion diameter < 3 cm, disease duration < 12 weeks, lesion-to-eyelid distance > 2 cm, and no history of systemic or topical antileishmanial therapy	Parasitologically confirmed diagnosis, disease duration of less than 12 weeks, no previous antileishmanial therapy (2 months)	Pregnant or lactating, immunosuppressive therapy, and serious side effects of medication.	Complete re-epithelialization plus negative direct skin smear
2016, Jaffary	MA-IL (30) MA-IL + TCA (30) MA-IL + CO2 (30)	Yes/Yes	Yes	Complete re-epithelialization plus negative direct skin smear
2016, Rajabi	Azithro (26) MA-IL (40)	Yes/Yes	Yes	Complete re-epithelialization, disappearance of edema, indurations, and other signs of inflammation, plus negative direct skin smear
2016, Yesilova	MA-IL (1728) SSG-IL (1728)	No/Yes	NR	Complete re-epithelialization
2015, Ranawaka	SSG-IL (170) 10% HS (192) 15% HS (82)	Yes/Yes	Yes	Complete re-epithelialization or marked improvements
2014, Refai	RFHT (98) SSG-IL (115)	Yes/Yes	Yes	NR
2014, Stahl	SSG-IL (24) MWT _{DAC-N-055} (31) HF-EC/ MWT _{DAC-N-055} (32)	Yes/Yes	Yes	Complete re-epithelialization
2014, Agrawal	SSG-IL (58) RFHT (14) Rifampicin (50) Dapsone (3) Rifampicin + SSG-IL (12) Dapsone+ rifampicin (11)	No/No	No	Complete re-epithelialization and absence of signs of inflammation plus negative direct skin smear
2014, Solomon	SSG-IL (21) L-AmB-IV (24)	No/No	NR	Complete re-epithelialization (or for no ulcerative lesions, regression of the lesion)
2014, Niforoushzhadeh	MA-IL (100) MA-IL + TCA (100)	Yes/Yes	Yes	Complete re-epithelialization of the lesion and lack of induration Plus negative direct smear
2013, Mohammadzadeh	MA-IL (38) MA-IM (94)	Yes/Yes	No	Complete re-epithelialization plus negative direct smear

MA-IL + MA-IM (4)		chronic disease				
2013, Bumb	India (100)	RFHT (50) SSG-IL (50)	Parasitologically confirmed diagnosis, either gender, aged ≥ 4 years, four or fewer lesions	Lesion size > 5 cm diameter, prior treatment failure with SSG, previous antileishmanial therapy (2 months) underlying chronic diseases	Complete re-epithelialization	18
2012, Maleki	Iran (34)	ZnSO4 (24) MA-IL (10)	Parasitologically confirmed diagnosis; three or fewer lesions; disease duration < 12 weeks, 7 to 60 years, dry cutaneous leishmaniasis	Pregnant or lactating, age < 7 years; lesions on ear, nose, joints and near the eye, previous anti-leishmaniasis therapy, recurrent infection	Complete re-epithelialization plus negative direct skin smear	2
2012, Niforouszadeh	Iran (60)	MA-IL (30) RFHT + TCA (30)	NR	Pregnant, age < 5 years; palpebral lesions, > 5 lesions, disease duration > 12 week, previous anti-leishmaniasis therapy, significant underlying diseases	Complete re-epithelialization flattening of the lesions and lack of indurations plus negative direct smear	6
2012, Safi	Afghanistan (382)	RFHT (189) MA-IL (193)	Parasitologically confirmed diagnosis, age of > 5 years, single lesion	Previous anti-leishmaniasis therapy, lesion-to-eyelid distance < 2 cm or on the lips or nose	Complete re-epithelialization with no inflammation and resolution of the papule and/or nodule.	6
2011, Layegh	Iran (110)	L- AmB-IL (50) MA-IL (60)	Parasitologically confirmed diagnosis, disease duration < 6 month, no previous antileishmanial therapy (3 months)	Pregnant or lactating, taking any other specific treatment while participating in the study, previous anti-leishmaniasis therapy (2 months), significant underlying disease such as cardiac, renal, or liver dysfunction	Complete re-epithelialization plus negative direct skin smear	6
2010, van Thiel	Afghanistan (163)	SSG-IL (118) SSG-IL + Cryo (45)	NR	NR	Complete re-epithelialization	6
2010, Bumb	India (220)	SSG-IL 1x/w (110) SSG-IL 2x/w (110)	Parasitologically confirmed diagnosis, typical papules, nodules or plaques	Age < 5 years, pregnant women, >2 lesions, underlying systemic disease, previous anti-leishmaniasis therapy	Complete re-epithelialization	24
2010, Ranawaka	Sri Lanka (154)	SSG-IL (87) 7% HS (67)	NR	NR	Complete re-epithelialization without any palpable lesions	18
2009, Solomon	Israel (54)	SSG-IL (33) SSG -IV (21)	NR	NR	Complete re-epithelialization (or flattened of skin lesions), or reduction of the lesion to less than 3 mm, and no relapse in 3 months	3
2009, Layegh	Iran (79)	MA-IL (39) Cryo (40)	Parasitologically confirmed diagnosis, age ≤ 13 years, disease duration < 12 weeks	Age > 13 years, disease duration > 3 months, allergy to antimonial drugs, any other therapeutic	Complete re-epithelialization; disappearance other signs of inflammation plus a negative	6

					method use	direct skin smear		
2008, Qasmi	Morocco (12)	MA-IL (12)	No/No	No	Age < 16 years	NR	NR	6
2007, Niforoushazadeh	Iran (90)	MA-IL + honey (45) MA-IL (45)	Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis, no previous antileishmanial therapy, absence of malnutrition, cardiac, renal or hepatic disease or another contraindication	Pregnant and lactating	Complete re-epithelization and disappearance of the induration	4
2007, Sadeghian	Iran (117)	RFHT (57) MA-IL (60)	Yes/Yes	Yes	NR	Pregnant, age < 5 years, facial lesions, previous antileishmanial therapy, significant underlying diseases	Complete re-epithelization (lesions flattened, no induration, and epidermal creases appeared)	6
2006, Niforoushazadeh	Iran (80)	MA-IL (40) TCA (40)	Yes/Yes	Yes	NR	Pregnant and lactating, previous antileishmanial therapy, underlying diseases, history of allergy to MA, palpebral lesions, >5 lesions or lesion > 3 cm diameter, > disease duration > 12 weeks	Complete re-epithelization	3
2006, Salmanpour	Iran (60)	MA-IL (20) Cryo (20) Cryo + MA-IL (20)	Yes/Yes	Yes	NR	NR	NR	NR
2006, Sadeghian	Tunisia (72)	HS (36) MA-IL (36)	Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis, either gender, aged ≥ 5 years, contraindication to systemic therapy	Pregnant, facial lesions or lesions on joint, sporotrichoid, lupoid or erysipeloide leishmaniasis type, underlying chronic diseases	Complete re-epithelization with no signs inflammation plus a negative direct skin smear	6
2005, Shazad	Iran (60)	Paro (30) MA-IL (30)	Yes/Yes	Yes	1-3 lesions, lesion diameter < 5, disease duration < 3 months, no previous antileishmanial therapy, no allergy to paromomycin	NR	Complete re-epithelization	6
2003, Niforoushazadeh	Iran (73)	TCA (38) MA-IL (35)	Yes/Yes	Yes	NR	NR	NR	NR
2003, Faghilhi	Iran (96)	Paro (48) MA-IL (48)	Yes/Yes	Yes	NR	Pregnant, >3 lesions, ulcerative lesions, lesions with cartilage or lymphatic involvement or hypersensitivity to the drugs	Complete re-epithelialization and return to normal tissue texture in less than 2 months, with no residual scar or relapse	12
2001, Salmanpour	Iran (96)	Keto (64) MA-IL (32)	Yes/Yes	Yes	NR	Pregnant or lactating, age < 3 years, concomitant renal, liver or heart disease	Complete re-epithelialized with little or no scarring	6
1999, Chahed	Tunisia (109)	MA-IL (52) Éosime (57)	Yes/Yes	Yes	No previous antileishmanial therapy	Pregnant and lactating, underlying chronic disease, contraindications to Glucantime	Complete re-epithelialization	2

		use					
1990, el Darouti	Arab Emirates (44)	Cryo + MA-IL (15) Cryo (14) SSG-IL (15)	Yes/Yes	No	NIR	NIR	3
1979, Ghosn	Syria (31)	SSG-IL (19) SSG-IM (12)	No/No	No	NIR	NIR	3

NR: no reported **Azithro**: Azithromycin **Cryo**: Cryotherapy **CO2**: Carbon Dioxide Laser **HS**: intralesional hypertonic saline **Keto**: Ketoconazole **Paro**: Paromomycin **L-Amb-IL**: intralesional liposomal amphotericin B **MA-IL**: intralesional meglumine antimoniato **MA-IM**: intramuscular meglumine antimoniato **MWT DAC N-055**: ulcers and subsequent moist wound treatment (**MWT**); 0.045% pharmaceutical chlorite (**DAC N-055**) **RFHT**: radiofrequency heat therapy **RFHT/ MWT DAC N-055**: high-frequency(HF)-electro-cauterization (EC) /ulcers and subsequent moist **SSG-IL**: intralesional sodium stibogluconate **TCA**: topical trichloroacetic acid **ZnSO4**:I intralesional zinc sulfate

Table 2. Main methodological characteristics of the New World studies

Year, Author				Parasitologically confirmed diagnosis, patients presenting relapse or not treated disease or contraindication or toxicity with systemic use of MA				
2016, da Silva	Brazil (31)	MA-IL (31)	No/No	No	NR	100% re-epithelialization of the ulcer, without any induration of the lesion site	NR	NR
2016, Soto A	Bolivian (90)	SSG 3-IL (30) SSG 5-IL (30) Penta120-IL (30)	Yes/Yes	Yes	NR	No doubling in size at 1 month, at least 50% diminution in size at 3 months, and complete re-epithelialization at 6 months	NR	6
2016, Soto B	Bolivian (60)	SSG 5-IL (30) Penta 240-3-IL (30)	Yes/Yes	Yes	NR	No doubling in size at 1 month, at least 50% diminution in size at 3 months, and complete re-epithelialization at 6 months.	NR	6
2013, Soto	Bolivian (80)	MA-IL (30) Cryo (20) placebo cream (30)	Yes/Yes	Yes	NR	No doubling in size at 1 month, at least 50% diminution in size at 3 months, and complete re-epithelialization at 6 months.	NR	6
2012, Vasconcellos	Brazil (24)	MA-IL (24)	No/No	No	NR	100% re-epithelialization within 90 days after treatment.	NR	12
1997, Oliveira-Neto	Brazil (74)	MA-IL (74)	Yes/No	No	NR	100% re-epithelialization within 12 weeks and no reactivation of lesions or development of mucosal lesions during follow-up.	NR	>24
1995, Yépez,	Venezuela (89)	MA-IL (30) MA-IL+ lidocaine (29) lidocaine (30)	Yes/Yes	Yes	NR	Facial or digital lesions, secondary infections with satellite adenopathy	NR	12
1995, Gadelha	Brazil (64)	MA-IL (64)	Yes/No	No	NR	Lesion showed a scar	NR	NR

NR: no reported Cryo: Cryotherapy MA-IL: intralesional meglumine antimoniato Penta120-IL: intralesional pentamidine (120 mg/mm² of lesion area) for 3 injections Penta 240-3-IL: intralesional pentamidine (240 mg/mm² of lesion area) in 3 injections SSG-IL: intralesional sodium stibogluconate SSG 3-IL: intralesional sodium stibogluconate SSG 5-IL: intralesional sodium stibogluconate in 5 injections

The patient characteristics varied according with geographical location. In the Old World leishmaniasis studies, both children and adults were included; in the Americas, no studies evaluated only children. The proportion of men and women was balanced in both Old and New World studies. In relation to the disease presentation, most studies predominantly recruited patients with few and small ulcerated lesions. In the Old World studies, the most affected body site was the head, in contrast to the Americas, where most lesions were on the limbs (Tables 3 and 4).

Table 3. Characteristic of the population enrolled in the Old World studies

Year, Author													
2016, Jaffary	24.5 ± 14	NR	NR	Upper limbs (43), lower limbs (15), face (8), trunk (5), neck (4), more than one site (15) ^a	NR	NR	NR	Nodule (66), papule (48)	NR	NR	NR	NR	NR
2016, Rajabi	Azito: 21.2 ± 16.4 MA-IL: 30.0 ± 17.3	Original table with error	1.5	Head/neck (29), upper limbs (54), lower limbs (14), trunk (2) ^b	147±239 254±364	NR	NR	Papule (32), plaque (28), ulcer (10), nodule (24)	NR	NR	NR	NR	NR
2016, Yesilova	MA-IL: 22.6 ± 17.8 SSG-IL: 25.4 ± 16.5	1487/1969	NR	Head/neck (1665), upper limbs (347), lower limbs (1225), trunk (18), mucosal (94), generalized (98) ^a	NR	NR	NR	Ulcer (1891), papule (240), nodule (1233)	NR	NR	NR	NR	More than 6 weeks in 88% of the patients
2015, Ranawaka	32.7	286/158	1.6	Face (98), upper limbs (252), lower limbs (116), trunk (54) ^b	NR	NR	NR	Papule (181), nodule (56), plaque (31), ulcer (271)	NR	NR	NR	NR	NR
2015, Refai	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2014, Stahl	29	32/37	NR	Head (10), trunk (1), upper limbs (42), lower limbs (16) ^a	NR	NR	<i>L. major</i> (16) <i>L. tropica</i> (28)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2014, Agrawal	3.3 ± 1.4	92/59	1.4	Face (109), lower limbs (12), upper limbs (15), trunk (2), multiple sites (13) ^a	NR	NR	<i>L. tropica</i> (13)	Plaque (164), papule (53)	NR	NR	NR	NR	4.5 ± 0.29
2014, Solomon	8.8	31/16	2.8	Head/neck (36), trunk (9), upper limbs (16), lower limbs (1) ^a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	3.8
2014, Nilforoushzhadeh	10.7 ± 22	101/86	1.6	NR	359 ± 55.6	NR	NR	Papule (20), Nodule (71), plaque (139), ulcer (89)	NR	NR	NR	NR	NR
2013, Mohammadzadeh	30.8 ± 20.1	76/61	2.2 ± 2.1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2013, Bumb	RFHT: 20 SSG-IL: 20.5	47/53	1.6	NR	NR	NR	<i>L. tropica</i> (27)	NR	NR	NR	NR	NR	3 3
2012, Maleki	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2012, Nilforoushzhadeh	25.1 ± 13.3	NR	1.3	Head and upper limbs (61), lower limbs (15) ^a	MA-IL: 32 ± 9 RFHT+ TCA: 27 ± 4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2012, Safi	RFHT: 14 MA-IL: 13	177/205	NR	Face/Neck (161), upper limbs (26), lower limbs (2) ^a	100 200	NR	NR	Ulcer (6), nodule (168), papule (208)	NR	NR	NR	NR	NR
2011, Layegh	MA-IL: 25.3 ± 15.7 LAMB-IL: 20.5 ± 18.7	44/66	1.4 ± 0.8 1.9 ± 1	Head/necks (48), upper limbs (50), leg/trunk (12) ^a	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1 ± 0.4 1.1 ± 0.3
2010, van Thiel	NR	161	1.3	Hands/neck/head (20), upper limbs (61), trunk/lower limbs (132) ^b	NR	NR	NR	Ulcer (64), nodule (57)	NR	NR	NR	NR	0.9
2010, Bumb	NR	104/116	1.4	Face (88), limbs (197), trunk (13) ^b	NR	NR	<i>L. tropica</i> (18)	Papule (110), plaque (188)	NR	NR	NR	NR	Half of the patients had lesions with < 3 months duration, most of the rest

								were between 3 and 6 months	
2010, Ranawaka	32	99/55	1.5	Ear (3), nose (3), lip (5), face (30), upper limbs (123), lower limbs (43), trunk (14), buttock (1) ^a	NR	NR	Papule (52), nodule (28), plaque (14), ulcer (121)	7.2	
2009, Solomon	23 ± 9	44/10	6	NR	NR	NR	NR	SSG-IL: 2.5 SSG-IV: 4	
2009, Layegh	Cryo: 6.8 ± 3.4 MA-IL: 6.2 ± 3.4	38/41	1.9 ± 1.2 1.4 ± 0.8	Head/neck (55), hand (23), foot (7) ^b	NR	NR	Papule (72), nodule (5), ulcer (3)	2.8 ± 2.9 3 ± 4.5	
2008, Qasmi	12	2/10	1	Face (9), neck (3), upper limbs (1) ^a	NR	NR	Ulcer: 8, nodule: 4	11.8	
2007, Niforoushzadeh	Honey+MA-IL: 26.1 ± 15.1 MA-IL: 25.6 ± 14.9	61/29	1.3 ± 0.7 1.7 ± 0.7	Foot (42), hand (37), other areas (11) ^b	NR	NR	Plaque (62), nodule (17), papule (7), ulcer (4)	NR	
2007, Sadeghian	RFHT: 25.1 ± 13 MA-IL: 22.6 ± 12	66/51	1.5	Upper limbs (77), lower limbs (57), trunk (43) ^b	NR	NR	Papule (55), plaque (56), nodule (66)	1.1 ± 0.5 0.9 ± 0.5	
2006, Niforoushzadeh	25.7	40/33	1.3	NR	NR	NR	Papule (44), nodule (23), plaque (12), ulcer (6)	1.3	
2006, Salmanpour	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2005, Sadeghian	HS: 18.7 ± 2 MA-IL: 20.5 ± 3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2005, Shazad	Paro: 20.6 ± 1.2 MA-IL: 21.7 ± 2	60	2.3	Head/neck (25), upper limbs (61), lower limbs (47), trunk (3) ^b	NR	NR	Papule (23), nodule (14), ulcer (99)	1.3 ± 0.1 1.3 ± 0.2	
2003, Niforoushzadeh	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2003, Faghili	16	40/56	2	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2001, Salmanpour	Keto: 20.7 ± 12.7 MA-IL: 21.3 ± 14.7	44/52	2.5 2.3	NR	NR	NR	NR	2.6 ± 1.4 3.1 ± 1.4	
1999, Chahed	NR	56/53	2.5 ± 0.2	Upper limbs (19), face (19), lower limbs (45), trunk (2) ^a	NR	NR	Papule (14), nodule (9), ulcer (49), plaque (13)	1.76 ± 0.16	
1990, el Darouti	Cryo+MA-IL: 32 Cryo: 30.5 SSG-IL: 32.5	25/19	1.1	Lower limbs (28), upper limbs (22), face (8), trunk (2) ^b	NR	NR	NR	2.2	
1979, Ghosn	23.8	22/9	NR	NR	NR	NR	Ulcer (13), nodule (21)	NR	NR

NR: no reported a: number of patients b: number of lesions Azithro: Azithromycin Cryo: Cryotherapy HS: intralesional hypertonic saline Keto: Ketoconazole Paro: Paromomycin L-Amb-IL: intralesional liposomal amphotericin B MA-IL: intralesional meglumine antimoniolate RFHT: radiofrequency heat therapy SSG-IL: intralesional sodium stibogluconate TCA: topical trichloroacetic acid

Table 4. Characteristic of the population enrolled in the New World studies

Year, Author				Head/neck: (10), upper limbs: (10), leg: (7), trunk: (4) ^a			Ulcer: (17), papule: (8)	
2016, da Silva	63	15/16	1.4		170	NR		NR
2016, Soto A	29 ± 11	NR	NR	NR	310 ± 120	<i>L. braziliensis</i> (17); <i>L. amazonensis</i> (1); <i>L. lainsoni</i> (2); <i>L. guyanensis</i> (1)	NR	NR
2016, Soto B	27 ± 7	NR	NR	NR	260 ± 135	<i>L. braziliensis</i> (13) <i>L. species</i> (2)	NR	NR
2013, Soto	29 ± 12	NR	NR	Upper limbs (17), head/neck (11), trunk (2), lower limbs (49) ^b	218 ± 160	<i>L. braziliensis</i> (36); <i>L. guyanensis</i> (2); <i>L. amazonensis</i> (2); <i>L. lainsoni</i> (2)	NR	NR
2012, Vasconcellos	64	10/14	1 §	Lower limbs (8) and other sites (15) ^b	NR	NR	NR	3
1997, Oliveira-Neto	25.8 ± 12.7	44/30	1.1 ± 0.39	NR	51.4 ± 23.9	<i>L. braziliensis</i> (15)	NR	2.5 ± 1
1995, Yépez,	25	55/51	1.4	Trunk: (16), upper limbs: (48), lower limbs: (59), feet: (7) ^a	NR	NR	NR	NR
1995, Gadelha	NR	38/26	1.6	Lower limbs (43), upper limbs (14), trunk (8), head (8), not defined (3) ^b	NR	NR	NR	NR

NR: no reported a: number of patients b: number of lesions

Leishmania species characterization was achieved in only seven studies (18%) [13, 15, 18, 19, 21, 39, 40]. *L. braziliensis* and *L. tropica* were the most reported species in the New World and Old World studies, respectively. The summarized cure rates according to the intention-to-treat analysis are shown in Tables 5 and 6.

Table 5. Outcome in Old World studies

Year, Author	Study arms (number of patients)	Epithelialization rate between 30-73 days, number of patients (%)	Epithelialization rate between 74-100, number of patients (%)	Epithelialization rate between 101-194 days, number of patients (%)	Follow-up lost	Relapse after cure /n
2016, Jaffary	MA-IL (30)	10 (38.5)	-	-	14/90	0/76
	MA-IL + TCA (30)	27 (90)	-	-		
	MA-IL + CO2 (30)	27 (90)	-	-		
2016, Rajabi	Azithro (26)	20/26 (77.8)	-	-	2/66	0/64
	MA-IL (40)	30/40 (76.3)	-	-		
2016, Yesilova	MA-IL (1728)	1668/1728 (96.5)	-	-	-	NR
	SSG-IL (1728)	1564/1728 (90.5)	-	-	-	-
	SSG-IL (170)	158/170 (92.9)	-	-	6/170	
2015, Ranawaka	10% HS (192)	178/192 (89.1)	-	-	8/192	0/427
	15% HS (82)	74/82 (90.2)	-	-	3/82	
	RFHT (98)	57/98 (58.5)	69/98 (70.5)	-	NR	NR
2014, Refai	SSG-IL (115)	60/115 (52.3)	81/115 (70.5)	-	NR	NR
	SSG-IL (24)	15/24 (62.5)	-	-	1/24	
	MWT DAC N-055 (29)	23/29 (79.3)	-	-	6/29	NR
2014, Stahl	HF-EC/ MWT DAC N-055 (28)	20/28 (71.4)	-	-	5/28	
	SSG-IL (58)	49/58 (84.4)	-	-		
	RFHT (14)	13/14 (91.8)	-	-		
2014, Agrawal	Rifampicin (50)	41/50 (82)	-	-	9/148	NR
	Dapsone (3)	2/3 (66.7)	-	-		
	Rifampicin + SSG-IL (12)	11/12 (90.1)	-	-		
	Dapsone+ Rifampicin (11)	10/11 (90.1)	-	-		
	SSG-IL (21)	14/21 (66.6)	-	-	0/45	0/45
2014, Solomon	L-AmB-IV (24)	-	18/24 (75)	-		
	MA-IL (100)	76/100 (76)	-	-	4/100	NR
2014, Nilforoushzadeh	MA-IL + TCA (100)	78/100 (78)	-	-	9/100	NR
	MA-IL (38)	31/38 (81.6)	-	-		
	MA-IM (94)	72/94 (75.8)	-	-	18/155	NR
2013, Mohammadzadeh	MA-IL + MA-IM (4)	4/4 (100)	-	-		
	RFHT (50)	25/50 (50)	49/50 (98)	49/50 (98)	0/50	0/50
2013, Bumb	SSG-IL (50)	28/50 (56)	43/50 (93)	47/50 (94)	0/50	0/50
	ZnSO4 (24)	8/24 (33.3)	-	-	11/45	NR
2012, Mateti	MA-IL (10)	8/10 (80)	-	-		
	MA-IL (30)	-	-	24/30 (63.2)	0/60	NR
2012, Nilforoushzadeh	RFHT + TCA (30)	-	-	16/30 (42.1)		NR
	RFHT (189)	-	-	143/193 (74)	NR	NR
2012, Safi	MA-IL (193)	-	-	156/189 (82.5)	NR	NR
	L- AmB (50)	-	-	22/50 (44)	NR	NR
2011, Layegh	MA-IL (60)	-	-	29/60 (48.3)	NR	NR
	SSG-IL (118)	-	-	65/118 (55.1)	NR	18/118
2010, van Thiel	SSG-IL + Cryo (45)	-	-	30/45 (66.7)	NR	5/45

2010, Bumb	SSG-IL 1x/w (110) SSG-IL 2x/w (110)	68/110 (62) 80/110 (73)	-	101/110 (92) 106/110 (96)	22/220	0/220
2010, Ranawaka	SSG-IL (87) 7% HS (67)	-	87/87 (100) 62/67 (92.2)	NR	NR	0/154
2009, Solomon	SSG-IL (33) SSG-IV (21)	-	30/33 (91) 18/21 (86)	-	0/54	NR
2009, Layegh	MA-IL (39) Cryo (40)	-	-	10/39 (25%) 31/40 (52.5)	3/39 4/40	NR
2008, Qasmi	MA-IL (13)	8/13 (61.5)	-	-	1/13	0/13
2007, Nilforoushzadeh	MA-IL + honey (45) MA-IL (45)	32/45 (71.1) 23/45 (51.1)	-	32/45 (71.1) 24/45 (52)	10/90	NR
2007, Sadeghian	RFHT (57) MA-IL (60)	46/57 (80.7) 34/60 (56.7)	-	-	0/117	0/117
2006, Nilforoushzadeh	MA-IL (40) TCA (40)	23/40 (57.5) 26/40 (65)	-	-	5/40 2/40	4/35 5/38
2006, Salmanpour	MA-IL (20) Cryo (20) Cryo + MA-IL (20)	15/20 (75) 13/20 (67.8) 18/20 (89)	-	-	NR	NR
2005, Sadeghian,	HS (36) MA-IL (36)	9/36 (25) 15/36 (52)	-	9/36 (25) 15/36 (52)	1/36	NR
2005, Shazad	Paro (30) MA-IL (30)	27 days: 20/29 (69) 8/27 (67)	-	-	1/30 3/30	0/56
2003, Nilforoushzadeh	TCA (38) MA-IL (35)	26/38 (68) 23/35 (65.7)	-	-	7/80	NR
2003, Faghghi	Paro (48) MA-IL (48)	8/48 (16.6) 20/48 (41.7)	-	-	0/96	NR
2001, Salmanpour	Keto (64) MA-IL (32)	57/64 (89) 23/32 (72)	-	-	0/96	NR
1999, Chahed	MA-IL (52) Eosine (57)	22/52 (41.7) 24/57 (41.7)	43/52 (83.3) 47/57 (83.3)	-	NR	NR
1990, el Daroufi	Cryo + MA-IL (15) Cryo (14) SSG-IL (15)	15/15 (100) 11/15 (68) 6/15 (44)	-	-	0/44	NR
1979, Ghosn	SSG-IL (19) SSG-IM (12)	15/19 (78.9) 12/12 (100)	-	-	NR	NR

NR: no reported
Azithro: Azitromycin
Cryo: Cryotherapy
CO2: Carbon Dioxide Laser
HS: intralesional hypertonic saline
Keto: Ketoconazole
Paro: Paromomycin
L-Amb-IL: intralesional liposomal amphotericin B
MA-IL: intralesional meglumine antimoniate
MA-IM: intramuscular meglumine antimoniate
MWT DAC N-055: ulcers and subsequent moist wound treatment (MWT); 0.045% pharmaceutical chloride (DAC N-055)
RFHT: radiofrequency heat therapy
RFT/MWT DAC N-055: high-frequency (HF)-electro-cauterization (EC)/ulcers and subsequent moist
SSG-IL: intralesional sodium stibogluconate
TCA: topical trichloroacetic acid
ZnSO4: intralesional zinc sulfate

Table 6. Outcomes in New World studies

Year, Author	Study arms (number of patients)	Epithelialization rate between 30-73 days, number of patients (%)	Epithelialization rate between 74-100 days, number of patients (%)	Epithelialization rate between 101-194 days, number of patients (%)	Follow-up lost	Relapse after cure
2016, da Silva	MA-IL (31)	-	21/31	22/31		
2016, Soto A	SSG 3-IL (30)	4/30 (13.3)	17/30 (56.6)	-	1/30	2/30
	SSG 5-IL (30)	11/30 (36.6)	20/30 (66.6)	-	-	2/30
	Penta-120-IL (30)	12/30 (40)	20/30 (66.6)	21/30 (70)	1/30	
2016, Soto B	SSG 5-IL (30)	3/30 (10)	16/30 (53.3)	20/30 (66.6)	-	NR
	Penta-240-3-IL (30)	11/30 (36.6)	22/30 (73.3)	-	1/30	
2013, Soto	MA-IL (30)	9/30 (30)	21/30 (70)	-	1/30	-
	Cryo (20)	1/20 (5)	4/20 (20)	-	1/30	-
	Placebo cream (30)	2/30 (6.6)	5/30 (16.6)	-	1/30	2/30
2012, Vasconcellos	MA-IL (24)	-	20/24 (83.3)	-	0/24	NR
1997, Oliveira-Neto	MA-IL (74)	-	59/74 (79.7)	-	3/74	0/56
1995, Yepéz	MA-IL (30)	25/30 (83.3)	-	-	1/30	NR
	MA-IL+ Lidocaine (29)	29/29 (100)	-	-	0/29	NR
	Lidocaine (30)	28/30 (93.3)	-	-	1/30	NR
1995, Gadelha	MA-IL (64)	60/64 (93.7)	-	-	3/64	NR

NR: no reported Cryo; Cryotherapy MA-IL: intralesional meglumine antimoniato Penta120-IL: intralesional pentamidine (120 mg/mm² of lesion area) for 3 injections Penta 240-3-IL: intralesional pentamidine (240 mg/mm² of lesion area) in 3 injections SSG-IL: intralesional sodium stibogluconate SSG 3-IL: intralesional sodium stibogluconate for 3 injections SSG 5-IL: intralesional sodium stibogluconate in 5 injection

Therapeutic regimens varied widely among studies. In the Old World leishmaniasis studies, the number of infiltrations ranged from 1–16, and the most common interval was seven days (Table 7). In the New World, the studies presented a maximum of 10 infiltrations, performed at intervals ranging from one to fifteen days (Table 8).

Table 7. MA intralesional therapy schedules among Old World studies

Year, (Author)		Mean		Maximum
2016, Jaffary	Iran	Mean 13.6	2 (twice a week)	Maximum 32
2016, Rajabi	Iran	8	7	56
2016, Yesilova	Turkey	8	2 (twice a week)	28
2015, Ranawaka	Sri Lanka	3.7	7 days for the first 3 injections; 14 for the 4 th and 5 th ; then every 30 days until cure	Up to 109
2015, Refai	Sri Lanka	Up to 10	7	Up to 70
2014, Stahl	Afghanistan	NR	daily treatments (with the exception of Fridays) during the first week, followed by topical treatments at the LMC twice a week until the end of week 4 and thereafter once a week until wound closure	28
2014, Agrawal	Iran	5 to 7	2 (twice a week) or 7	NR
2014, Solomon	Israel	Mean 3	every 21 to 28	NR
2014, Niforushzadeh	Iran	Up to 8	2 (twice a week)	28
2013, Mohammadzadeh	Iran	6 to 15	2 (twice a week)	Up to 56
2013, Bumb	India	7	2 (twice a week)	28
2012, Maleki	Iran	6	7	42
2012, Niforushzadeh	Iran	Up to 16	2 (twice a week)	56
2012, Safi	Afghanistan	5	7	35
2011, Layegh	Iran	Up to 8	7	56
2010, van Thiel	Afghanistan	Median 5	1 at 3	Up to 56
2010, Bumb	India	5 to 7	7	49
2010, Ranawaka	Sri Lanka	NR	7 days for the first 3 injections; 14 for the 4 th and 5 th ; then every 30 days until cure	NR
2009, Solomon	Israel	mean 2.5	every 21 to 28	Mean 53
2009, Layegh	Iran	Mean 4	NR	42
2008, Qasmi	Marocco	3 to 5	7	Up to 35
2007, Niforushzadeh	Iran	Up to 6	7	Up to 42
2007, Sadeghian	Iran	4	7	28
2006, Niforushzadeh	Iran	Up to 6	7	42
2006, Salmanpour	Iran	6 to 8	7	42 to 56
2006, Sadeghian	Iran	6 to 10	7	42 to 70
2005, Shazad	Iran	10	1	20
2003, Niforushzadeh	Iran	6	7	42
2003, Faghghi	Iran	Up to 12	7	Up to 90
2001, Salmanpour	Iran	6 to 8	15	120
1999, Chahed	Tunisia	NR	2 (twice a week)	NR
1990, el Darouti	Arab Emirates	10	1	20
1979, Ghosn	Syria	Mean 3.4	7	Up to 28

NR: no reported

Table 8. Intravesical antimoniolate pentavalent therapy schedules among new world studies

Year, author	Country (origin of patients)	Number of infiltrations	Interval between infiltrations (days)	Treatment duration (interval between the first and the last infiltration in days)
2016, da Silva	Brazil	1-6	14	Up to 42
2016, SotoA	Bolivian	3	2	5
	Bolivian	5	1 day until the eighth day, with the next application after two days interval	
2016, SotoB	Bolivian	5	1 day until the eighth day, with the next application after two days interval	11
2013, Soto	Bolivian	3	2	5
2012, Vasconcellos	Brazil	1-4	15	Up to 60
1997, Oliveira-Neto	Brazil	1-3	14	Up to 21
1995, Yépez	Venezuela	3-6 (Mean 4)	7	Up to 50
1995, Gadelha	Brazil	4-10 (Mean 5.3)	7 and, with the improvement: 10-15	NR

NR: no reported

Of the available data, no study described systemic side effect during or after treatment with IL-Sbv. Different pain intensities, local hypersensitivity, erythema and edema were the most commonly reported local side effects. Twelve studies (30%) did not report the occurrence of side effects [13, 17, 19, 30, 32, 34, 41–46].

Methodological Quality

For the 27 randomized controlled trials (RCT), concealment of treatment allocation and blinded outcome assessment were performed in 12 (46%) and 7 (30%) studies, respectively. Analysis according to the intention-to-treat principle was performed in six trials (23%) (S2 Table)[18, 37, 39, 40, 47].

A methodological quality assessment of the 14 non-randomized studies using the Newcastle-Ottawa scale indicated that three studies obtained the maximum score corresponding to nine stars, while one studies scored eight stars, one scored seven stars, seven scored six stars and two had a score of five stars (S2 Table). Overall, the studies exhibited moderate methodological quality. Analyzing trim and fill for probability difference, no missing studies were estimated. This is an indicator of a totally symmetric funnel plot and absence of publication bias. The correction of the meta-analysis model parameters, using Trim and Fill method is presented in S1 Fig.

Global analysis

Our first attempt to address this question was to analyze the effectiveness of intralesional therapy compared to placebo. Only three studies[30, 40, 45], involving 229 patients performed this comparison, two of them in the Americas. The result revealed no difference (OR:1,9), considering the 95% confidence interval (95%CI) ranging from 0,93 to 3,82, based on cure rates of 69.6% (95%CI 17.6–96.1%) and 83,2% (95%CI 66–92.7%) for placebo and IL-Sbv, respectively. Applying the strategy of indirect comparison, we then assemble the patients submitted to the same intervention to calculate the pooled efficacy rate of all IL-Sbv study arms. The cure rate retrieved was 75.1% (5679 patients),95%CI 31.6 to 96.3% and high heterogeneity ($I^2 = 93$) (Fig 2). The overall IL-Sbv efficacy was 70.3% (95%CI 62.8–76.9%), $I^2 = 93.7$ when considering only the 27 randomized controlled trials (1686 patients). Because of the marked differences between *Leishmania* species causing disease in the Old and New World, all analyses were performed separately by geographic region.

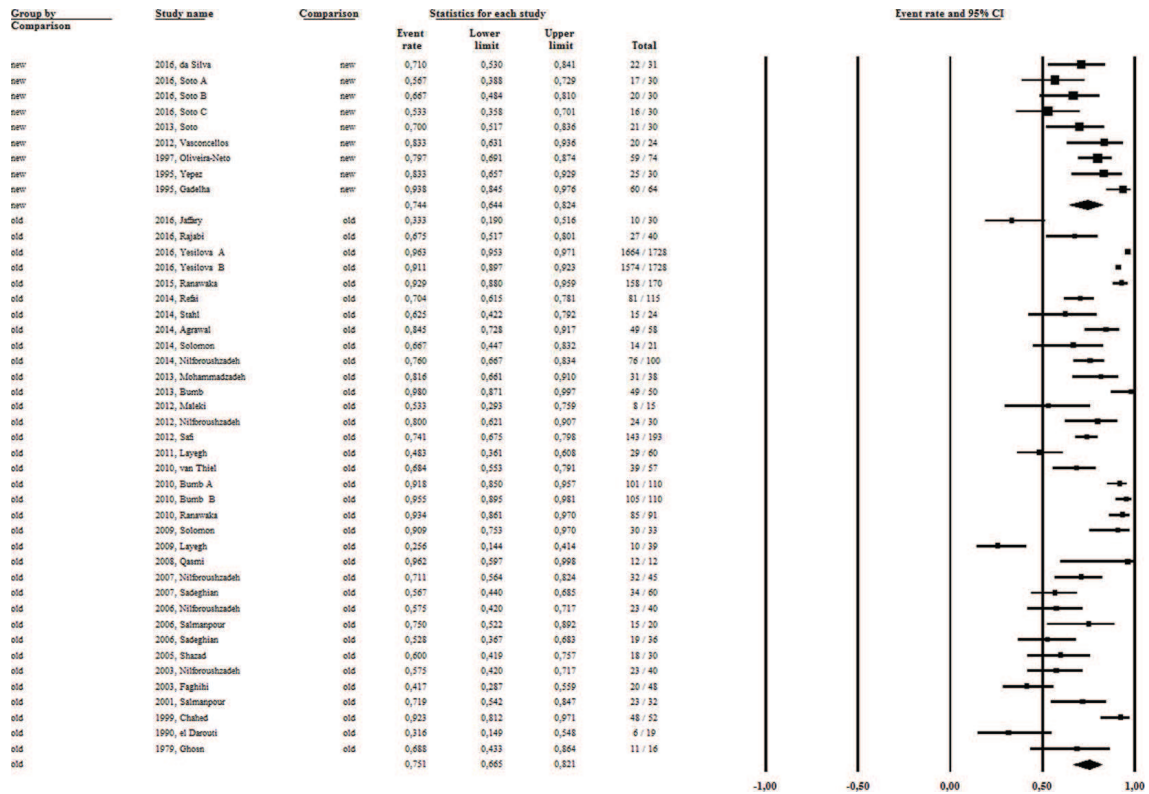


Fig 2. The pooled efficacy rate of Sb^V intralesional therapy in New and Old Worlds

Old World

Thirty-three studies (83%) were conducted in the Old World (5336 patients), with an overall intralesional efficacy of 75.1% (95%CI 66.5–82.1%) (Fig 2), without significant difference, by indirect comparison, between the RCTs and non-randomized studies ($p = 0.14$). Initial response rate and initial and definitive cure rates observed in the Old World studies were 71.6% (95%CI 58–82.1%; $I_2 = 95.8$, 4228 patients), 83.4% (95%CI 71–91.2%; $I_2 = 83.4$, 432 patients) and 76.5% (95%CI 65.3–85; $I_2 = 89.8$, 787 patients), respectively (Fig 3).

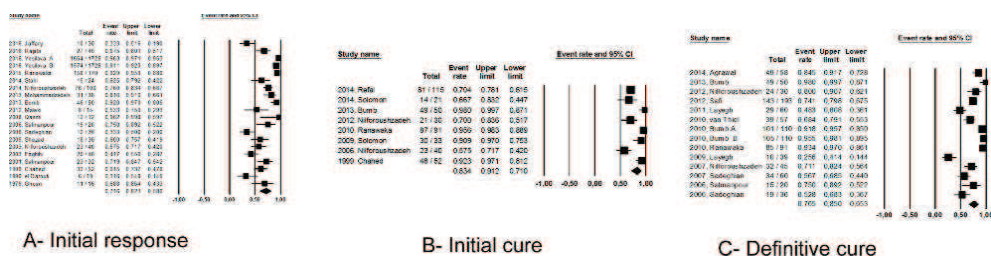


Fig 3. Initial response (A), initial cure (B) and definite cure (C) rates with Sb^V intralesional therapy in Old World

Considering that 10 studies (involving 400 patients) have required a negative direct skin smear for cure definition, we evaluated the cure rate grouping the studies according to the cure criterion used: clinical or clinical and parasitological criterion and, as expected, statistical difference can be observed between the rates, which were lower when a negative parasitological examination was required for the definition of cure: 68% (95%CI 51–81%) versus 78% (95%CI 68–85%), $p = 0.00$.

In direct comparisons, no significant difference in efficacy was found between IL-Sbv and 15% paromomycin ointment ($p = 0.74$; 156 patients) or intralesional hypertonic saline ($p = 0.12$; 844 patients). Similarly, the other physical methods analyzed produced no different in cure rates compared to IL-Sbv, namely for RFHT ($p = 0.65$; 871 patients), TCA ($p = 0.41$; 153 patients), cryotherapy ($p = 0.49$; 129 patients) or cryotherapy plus IL-Sbv ($p = 0.65$; 142 patients) (Fig 4).

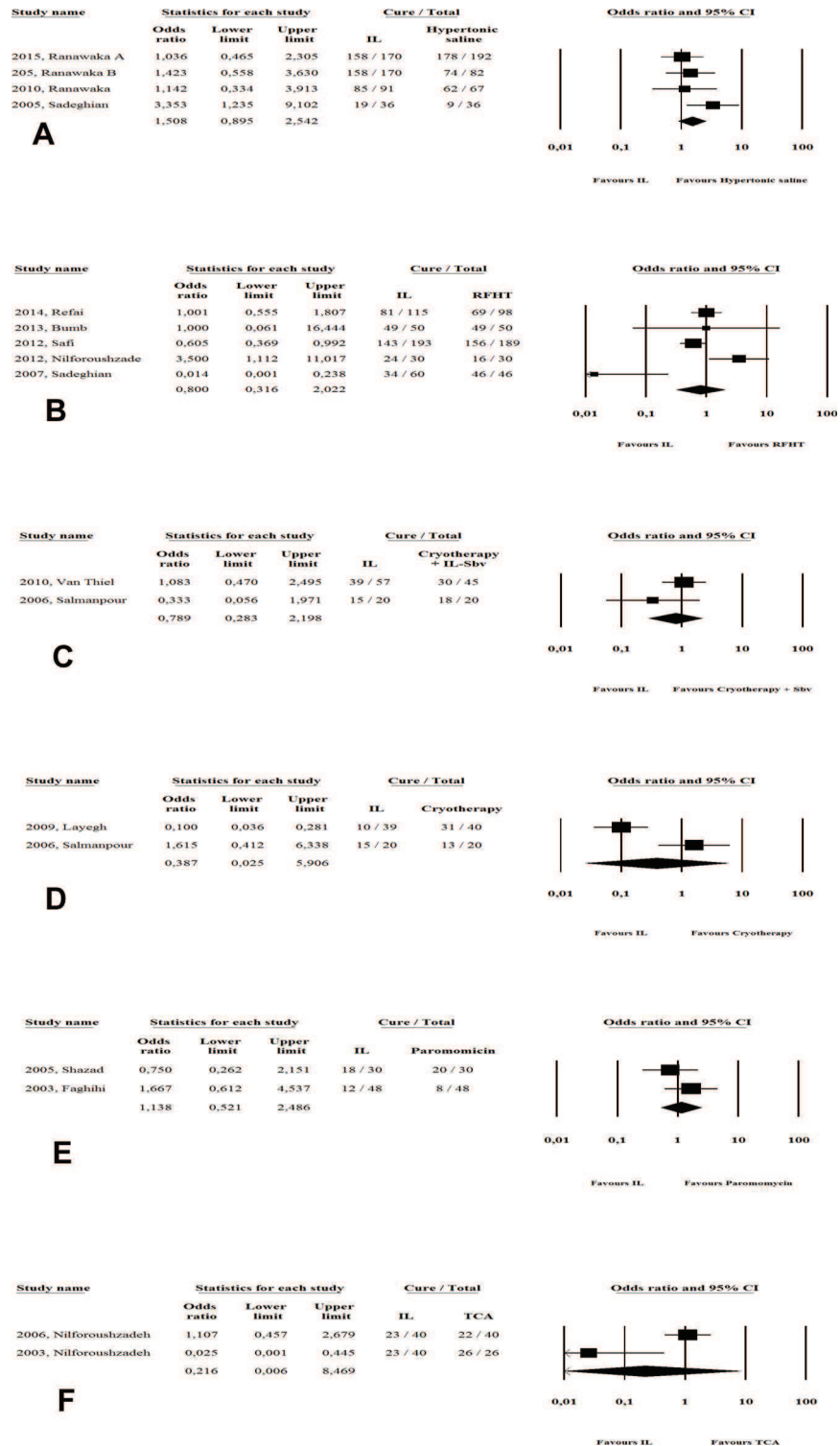


Fig 4. IL-Sb^V directly compared with topical and physical therapeutic alternatives

New World

In total, seven studies were conducted in the Americas. These studies involved 512 participants [15, 16, 30, 39, 40, 48, 49] and had an overall intralesional efficacy of 76.9% (95%CI 66–85%, I² = 69.5),

being cure defined clinically in all studies. Three studies (230 patients) were randomized trials [30, 39, 40] conducted by the same investigator but comparing different treatment arms. The efficacy of IL-Sbv was higher in non-randomized studies (282 patients) than in randomized studies: 84.6% (95%CI 72.2–92.1%) versus 63.2% (95%CI 52.8–72.6%), $p = 0.00$. Regarding improvement over time, the early response rate was 68.7% (95%CI 59.7–76.4%, $I^2 = 48$, 214 patients), and the initial cure rate was 74.4% (95%CI 64.4–82.4%, $I^2 = 68.9$; 249 patients) (Fig 5). A definitive cure rate was reported in only one study [48] as 70.9% (22/31 patients).

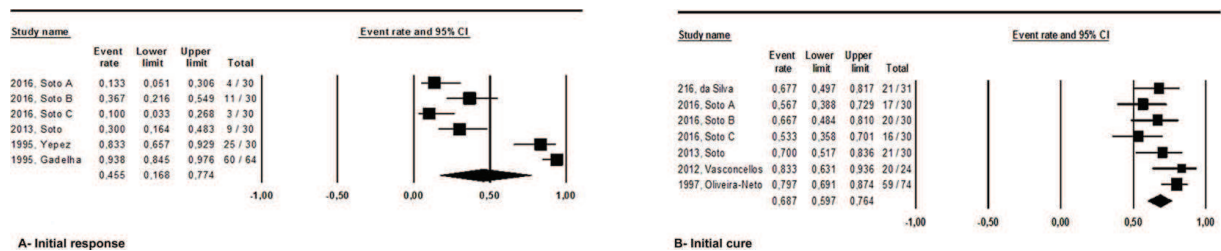


Fig 5. Initial response (A) and initial cure (B) rates with Sb^V intralesional therapy in New World

MA was used in six studies involving 253 patients [15, 16, 30, 40, 48, 49] and SSG was used in two studies involving 90 patients [39], with a statistically significant difference between them: 82% (95%CI 70–89%) and 61% (95%CI 49–73%), respectively ($p = 0.00$).

Due to the small number of studies that reported the species of *Leishmania* responsible for infection, it was not possible to analyze the cure according to this informed parameter. However, from the knowledge of *Leishmania* species most prevalent in each geographic region, we performed a deductive analysis of the rate of cure per species. In most studies from Old World, *L. tropica* and *L. major* are the *Leishmania* species more prevalent and the cure rate for this species was calculated in 73% (95%CI 64–81%; 3250 patients). Three studies were performed in Siri Lanka involving 376 patients, where *L. donovani* predominates and the cure rate was estimated in 88% (95%CI 61–96%). In all New World leishmaniasis studies, the predominant specie is *L. braziliensis*.

In general, side effects were poorly described. Of the available data, no study described systemic side effects during or after treatment with IL-Sbv. Different pain intensities, local hypersensitivity, erythema and edema were the most commonly reported local side effects. Twelve studies (30%) did not report the occurrence of side effects [13, 17, 19, 30, 32, 34, 41–46]. A complete description of the adverse events related to intralesional therapy should include a systematic monitoring of occurrence of pain during infiltration, hypersensitivity reactions, local infections and investigation of all laboratory abnormalities described with parenteral administration.

The studies used different regimens in terms of intervals, length of treatment and number of doses injected (Tables 7 and 8) making it difficult to perform a comparative analysis of efficacy according to the regimen used. Numerous attempts were made to group studies by transforming the therapeutic regimes adopted into dichotomous variables. The characteristic identified as being most related to cure was treatment longer than 14 days ($p = 0.00$).

Finally, we also looked at studies that used some therapy combined with intralesional infiltration. There are two [31,34] studies involving 260 patients, comparing intralesional approach combined with TCA versus antimony intralesional infiltration (OR: 4.2, 95%CI 0.27–63.2, $p = 0.3$); three studies[14, 22, 27] involving 233 patients and comparing antimony intralesional infiltration combined with cryotherapy versus cryotherapy (OR: 3.5, 95%CI 0.80–15, $p = 0.09$) and finally, three studies involving 176 patients comparing antimony intralesional infiltration combined with cryotherapy versus antimony intralesional infiltration alone (OR: 3.7, 95%CI 0.49–27, $p = 0.2$). In all three of these cases, meta-analysis was unable to detect superiority of the combination over the isolated intervention. It is important to note; however, that the last comparison was made in two other large studies [50, 51] identified in our literature search but not included in our analysis because of the lack of the outcome of interest (number of cured patients). Even that, in order to obtain the most comprehensive analysis as possible and considering that the number of healed lesions have been considered equivalent to the number of patients cured [52–54], we performed a second analysis of the comparison between efficacy of intralesional infiltration combined with cryotherapy in relation to intralesional therapy alone, this time with the two studies previously not considered, in a sensitivity analysis (Fig 6). Using this alternative approach, the cure rate observed with intralesional infiltration and cryotherapy combined (81.8%, 95%IC 62.4–92.4%) was significantly higher when compared with antimony intralesional infiltration alone (53.3%, 95%IC 46.1–66%), OR: 3.14 (95%CI 1.1–8.9), $p = 0.03$.

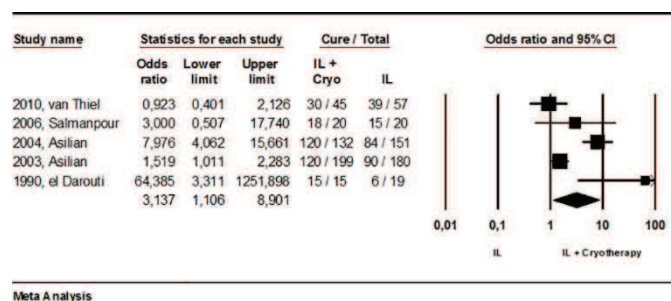


Fig 6. Meta-analysis of studies comparing IL-Sb^v directly with IL-Sb^v plus cryotherapy: a sensitivity analysis.

Discussion

The present study is the first systematic review of efficacy of pentavalent antimony intralesional therapy. Gathering a total population of 5679 patients, a global efficacy of 75% (95%CI 68–82%) was observed. This result represents a cure rate similar to that described in the New World for parenteral treatment with antimony [55] and is similar to that found in systematic reviews in the Old World with other local treatments [56–58]. Due to the lack of alternative active chemical principles against *Leishmania*, antimony derivatives remain the first line treatment for all disease forms. Frequent side effects associated with systemic antimonial administration include arthralgia, myalgia, abdominal discomfort, headache, skin eruption and reversible elevation of hepatocellular enzymes [59, 60]. In addition, other severe and life-threatening disorders such as arrhythmias and pancreatitis are reported. Local therapy has emerged as an attractive option for treatment-related toxicity of CL, which is a non-lethal condition. Among the non-systemic therapies, the infiltration of antimony derivatives directly into the lesion has been described for about three decades and was recently included in the recommendations produced by the WHO and PAHO for CL treatment [1].

Sodium stibogluconate and meglumine antimoniate are two widely used antimonial drugs, but the relative efficacies of intralesional MA and SSG therapies in the treatment of CL are not clear. Indirect analysis showed a significantly higher rate of cure in the Old World for treatments performed with IL-SSG (80.3%, 95%CI 70.9–87.2%) compared to IL-MA (71.3%, 95%CI 60.2–80.4%), $p = 0.00$. This observation contrasts with the better efficacy observed with IL-MA in the sole Turkish study [17], which directly compared the two types of antimony derivatives in intralesional use (82% versus 67%). This retrospective study exclusively addressed infections caused by *L. major* and *L. tropica*. The main explanation for this discrepancy is the difference in the cure criteria adopted. In the original study, the authors assessed cure one month after the first cycle of eight intralesional infiltrations. In our analysis, we considered the clinical outcome after all the infiltrations were performed, in one or two cycles. Unlike in the Old World, indirect analysis including only studies conducted in the Americas has shown superior efficacy with the use of IL-MA compared to IL-SSG (82%; 95%CI 70–89% versus 61%; 95%CI 49–73; $p = 0.00$). Other studies have showed similar efficacy rates between MA and SSG [55], at least for antimony systemic administration. Thus, these results suggest that different pentavalent compounds could be eligible for intralesional use in different regions of the world. A possible explanation is species-dependent susceptibility, but further evidence is needed to conclude that parasite factors are determinants for the therapeutic response.

Unlike that observed for the spontaneous cure rate, described in up to 60% in the Old World, especially in infections caused by *L. major* [61], in contrast to the 6% estimated for *L. braziliensis* in

the New World in a recent meta-analysis [62], our results reveal no difference in efficacy with intralesional therapy between the Old World and the New World. Even that, different species could have contributed to the high heterogeneity observed in the results. However, we were not able to examine such factors due to an insufficient number of studies presenting cure rates according to the *Leishmania* species.

Despite the justified concern about CL caused by species related to late mucosal involvement, Sbv intralesional long-term efficacy could not be clearly evaluated in this review due to the short period of follow-up adopted in the studies. In most New World leishmaniasis studies, patient follow-up lasted for a maximum of 3 months, and the cure rate at 180 days was presented in only one study [48]. In general, the exact risk of developing ML in an individual with CL cannot be precisely estimated, and statements of late complications associated with non-systemic therapies have been questioned. As evidence of long-term efficacy, mention should be made of the observational study performed by Oliveira-Neto et al. [20], where patients treated by Sbv intralesional approach were re-assessed for 10 years, and no cases of relapse or development of mucosal lesions was identified. Another interesting observation was the occurrence of mucosal complications even after systemic antimony treatment [63].

The Sbv intralesional therapy efficacy according to the patients' age is an aspect worthy of consideration. Children younger than 10 years accounted for 13.5% (6,880) of cases of CL in 2014 in the Americas and may represent more than 30% of cases in some countries [64]. In this review, although 29 studies included children, only four and described the cure rate in this age group exclusively [19, 20, 26, 37]. The pooled efficacy of pediatric studies was no different from the summarized cure rate of studies addressing adults of developing ML (70.5%; 95%CI 32.5–92.2% versus 60.4%; 95%CI 52.7–67.6; $p = 0.59$). Although current treatment guidelines [1] do not provide distinct recommendations for adults and children, factors related to the disease clinical presentation and host response according to age, as well as variables related to tolerance to local procedures, may influence the therapeutic response and should be considered in future clinical trials.

The description of adverse events was generally insufficient, precluding a detailed analysis of this topic. These events were not systematically reported and were not sufficiently similar to allow meta-analysis. Twelve studies made no mention of the occurrence of adverse events related to IL therapy. Similarly, the short follow-up period, especially in the New World leishmaniasis studies, did not allow the evaluation of the rate of late mucosal complication after Sbv intralesional therapy.

Although we conducted an extensive review, our analysis includes studies with different designs and the main limitation of the present review is the lack of randomized studies comparing Sbv intralesional

intervention with parenteral antimony or other therapeutic approaches. It should be noticed that non-randomized studies addressing intralesional approach generally selected patients with a limited number of lesions and no evidence of metastatic, which may represent a selection bias. The direct comparisons available were based on only a few trials using alternative therapies as control arms. This limitation increases the uncertainty of our conclusions, which were necessarily based on limited pooled analyses. However, when there was no or insufficient direct evidence from randomized trials, an adjusted indirect comparison may provide useful or supplementary information on the relative efficacy of competing interventions. This is a critical summary of the evidence currently available, but its validity relies on scarce evidence that may change as larger well-designed studies are conducted. In addition, the overall poor quality in conducting and reporting studies was noted. Specifically, a sensitivity analysis within subgroups was hampered by the wide variety of Sbv intralesional therapeutic schedules used and by the lack of standardization of the measurements used to judge success or failure of a treatment as well as by the diversity of parasite species that cause the disease. This approach was carried out as far as possible to explain the high heterogeneity observed, as seen by the wide range of efficacy observed; rates were as high as 98% [49] and as low as 26% [37]. In addition, to address heterogeneity, we analyzed differences in methodology, patient characteristics and intervention differences that could explain discrepancies by analyzing subgroups of studies grouped by similarity (e.g., design, geographical location, and age of patients) as well as by performing the analysis after the exclusion of outliers. For example, to explore the extent to which study design influenced the results, cure rates obtained by RCTs and non-randomized studies were compared. From a statistical point of view, we performed regression modeling and direct comparisons when possible. All pooled rates were calculated using the Mantel–Haenszel random effects model. Therefore, the pooled cure rates presented here should not be taken as the definitive measure of effectiveness of the intervention, but rather be analyzed in a comparative way putting into perspectives all measures for the several subgroups in order to recognize the various factors influencing the results, in an attempt to get closer to the true.

Few advances can be recognized in leishmaniasis treatment. But two trends can be recognized: the recognition of the inadmissible toxicity associated with systemic antimony derivatives treatment, which has generated a shift of focus towards local therapies and, related to the former, the understanding that probably we need not a single ideal therapy for all CL patients, but rather the most appropriate therapy for each group of patients. In conclusion, the evidence base for Sbv intralesional treatment has many limitations. Addressing these deficiencies in future high-quality clinical trials should be a priority and one of the main conclusions of this review. The confirmation of type of causative *Leishmania* species, a longer follow-up period after local therapies and the assessment of quality of scars are important points to be included during study protocol planning. Another very important point to be evaluated is the efficacy of treatments combining antimony intralesional

infiltration with some systemic or even topical therapy. Specifically, the cure rate observed with IL-Sbv and cryotherapy combined are encouraging and may represent a new and promising modality for CL treatment, to be confirmed in new trials.

Current evidence, based mainly on a relatively large body of non-comparative studies support the use of an intralesional Sbv approach as a therapeutic alternative for Old and New World CL. Randomized trials to compare the efficacy of various pentavalent compounds in different world regions are required. This review highlights the need to implement a standardized intralesional technique. New therapeutic studies in CL must be conducted in accordance with current methodological guidance [7] to harmonize and improve the quality of future evidence. An optimal Sbv intralesional schedule should also be established.

References

1. WHO. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, Switzerland, 22–26 March 2010. WHO technical report series. 2010;(949).
2. WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis: World Health Organization; 2010.
3. PAHO. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Catalogación en la Fuente, Organización Panamericana de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Washington DCO2013.
4. Blum J, Lockwood DN, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. *International Health*. 2012;4(3):153–63.
5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):W-65–W-94.
6. Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
7. Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2130. Epub 2013/04/05.
8. Wells G, Shea B, O’connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2011. URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. 2014.
9. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1. 0. London: The Cochrane Collaboration; 2011. 2011.

10. Duval Sue, and Richard Tweedie. "A nonparametric "trim and fill" method of accounting for publication bias in meta-analysis." *J Am Stat Assoc* 95.449 (2000): 89–98.
11. Banihashemi M, Yazdanpanah MJ, Amirsolymani H, Yousefzadeh H. Comparison of lesion improvement in lupoid leishmaniasis patients with two treatment approaches: trichloroacetic Acid and intralesional meglumine antimoniate. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(1):35–9. Epub 2015/03/17.
12. Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. *J Infect Public Health*. 2013;6(2):120–4.
13. Bumb RA, Mehta RD, Ghiya BC, Jakhar R, Prasad N, Soni P, et al. Efficacy of short-duration (twice weekly) intralesional sodium stibogluconate in treatment of cutaneous Leishmaniasis in India. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):854–8. Epub 2010/05/27.
14. Darouti MA, al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int J Dermatol*. 1990;29(1):56–9. Epub 1990/01/01.
15. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, da Costa SC, Pirmez C. Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil—an area of *Leishmania* (V.) *braziliensis* transmission. *Int J Dermatol*. 1997;36(6):463–8. Epub 1997/06/01.
16. Gadelha AdR, Oliveira WCd, Assunção IdJ, Dourado HV. Tratamento da leishmanise tegumentar americana com injeções intralesionais de n-metil-glucamina. *An bras dermatol*. 1990;65(4):201–3.
17. Yesilova Y, Surucu HA, Ardic N, Aksoy M, Yesilova A, Oghumu S, et al. Meglumine antimoniate is more effective than sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(1):83–7. Epub 2015/06/25.
18. Stahl HC, Ahmadi F, Schleicher U, Sauerborn R, Bermejo JL, Amirih ML, et al. A randomized controlled phase IIb wound healing trial of cutaneous leishmaniasis ulcers with 0.045% pharmaceutical chlorite (DAC N-055) with and without bipolar high frequency electro-cauterization versus intralesional antimony in Afghanistan. *BMC Infect Dis*. 2014;14:619. Epub 2014/11/26.
19. Agrawal S, Khandelwal K, Bumb RA, Oghumu S, Salotra P, Satoskar AR. Pediatric cutaneous leishmaniasis in an endemic region in India. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(5):901–4. Epub 2014/10/09.
20. Solomon M, Schwartz E, Pavlotsky F, Sakka N, Barzilai A, Greenberger S. *Leishmania tropica* in children: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):271–7. Epub 2014/04/30.
21. Bumb RA, Prasad N, Khandelwal K, Aara N, Mehta RD, Ghiya BC, et al. Long-term efficacy of single-dose radiofrequency-induced heat therapy vs. intralesional antimonials for cutaneous leishmaniasis in India. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1114–9. Epub 2013/01/10. pmid:23298394
22. van Thiel PP, Leenstra T, de Vries HJ, van der Sluis A, van Gool T, Krull AC, et al. Cutaneous leishmaniasis (*Leishmania major* infection) in Dutch troops deployed in northern Afghanistan: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(6):1295–300. Epub 2010/12/02.
23. Ranawaka RR, Weerakoon HS. Randomized, double-blind, comparative clinical trial on the efficacy and safety of intralesional sodium stibogluconate and intralesional 7% hypertonic sodium chloride against cutaneous leishmaniasis caused by *L. donovani*. *J Dermatolog Treat*. 2010;21(5):286–93. Epub 2010/05/05.

24. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Pavlotsky F, Trau H, Schwartz E. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional sodium stibogluconate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(10):1189–92. Epub 2009/03/21.
25. Fathy FM, El-Kasah F, El-Ahwal AM. Emerging cutaneous leishmaniasis in Sirte-Libya: epidemiology, recognition and management. *J Egypt Soc Parasitol.* 2009;39(3):881–905. Epub 2010/02/04.
26. Qasmi S, Elguelbazouri N, Belgnaoui FZ, Marcil T, Bouhllab J, Senouci K, et al. Childhood cutaneous leishmaniasis: Experience of a Moroccan unit of dermatology. *Dermatol Online J.* 2008;14(12):18. Epub 2008/01/01.
27. Salmanpour R, Razmavar MR, Abtahi N. Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 45. United States 2006. p. 1115–6.
28. Refai FW, Madarasingha NP, Weerasingha S, Senarath U, Fernandopulle R, A , et al. Efficacy and safety of thermotherapy versus intra-lesional sodium stibogluconate in *L donovani*-induced cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled clinical trial. 2014.
29. Nilforoushzadeh MA, Reisszadeh M, Jafari F. Topical trichloroacetic acid compared with intralesional Glucantime injection in the treatment of acute wet cutaneous leishmaniasis: an open clinical trial. 2003. *Iranian Journal of Dermatology.* 2003; 6 (22):34–39.
30. Yépez Y, Scorza JV. Intralesional chemotherapy with meglumine plus lidocaine of localized cutaneous leishmaniasis in Trujillo state, Venezuela. *Bol Dir Malariol Saneam Ambient.* 1995;35(1/2):71–5.
31. Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Siadat A, Haftbaradaran E, Ansari N, Ahmadi E. A Comparison between the Effects of Glucantime, Topical Trichloroacetic Acid 50% plus Glucantime, and Fractional Carbon Dioxide Laser plus Glucantime on Cutaneous Leishmaniasis Lesions. *Dermatol Res Pract.* 2016;2016:6462804.
32. Rajabi O, Layegh P, Hashemzadeh S, Khoddami M. Topical liposomal azithromycin in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther.* 2016. Epub 2016/04/14.
33. Ranawaka RR, Weerakoon HS, de Silva SH. Randomized, double-blind, controlled, comparative study on intralesional 10% and 15% hypertonic saline versus intralesional sodium stibogluconate in *Leishmania donovani* cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2015;54(5):555–63. Epub 2015/01/21.
34. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Comparison Between Intralesional Meglumine Antimoniate and Combination of Trichloroacetic Acid 50% and Intralesional Meglumine Antimoniate in the Treatment of Acute Cutaneous Leishmaniasis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Skin and Stem Cell.* 2014;1(1).
35. Maleki M, Karimi G, Tafaghodi M, Raftari S, Nahidi Y. Comparison of intralesional two percent zinc sulfate and glucantime injection in treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol.* 2012;57(2):118–22. Epub 2012/05/23.
36. Nilforoushzadeh MA, Naeeni FF, Sattar N, Haftbaradaran E, Jaffary F, Askari G. The effect of intralesional meglumine antimoniate (glucantime) versus a combination of 50% topical trichloroacetic acid and local heat therapy by non-ablative radiofrequency on cutaneous leishmaniasis lesions. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2012;17.
37. Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T. Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80(2):172–5. Epub 2009/02/05.

38. Sadeghian G, Nilforoushzadeh MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2006;45(7):819–21. Epub 2006/07/26.
39. Soto J, Paz D, Rivero D, Soto P, Quispe J, Toledo J, et al. Intralesional Pentamidine: A Novel Therapy for Single Lesions of Bolivian Cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94(4):852–6. Epub 2016/02/24.
40. Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1255–60. Epub 2013/02/08.
41. Safi N, Davis GD, Nadir M, Hamid H, Robert LL Jr., Case AJ. Evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan: a randomized controlled trial. *Mil Med.* 2012;177(3):345–51. Epub 2012/04/07.
42. Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Moradi S, Derakhshan R, Haftbaradaran E. Effect of topical honey application along with intralesional injection of glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *BMC Complement Altern Med.* 2007;7:13. Epub 2007/05/01.
43. Shazad B, Abbaszadeh B, Khamesipour A. Comparison of topical paromomycin sulfate (twice/day) with intralesional meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *Eur J Dermatol.* 2005;15(2):85–7. Epub 2005/03/11.
44. Faghihi G, Tavakoli-kia R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(1):13–6. Epub 2003/02/01.
45. Chahed MK, Ben Salah A, Louzir H, Marrakchi H, Zaatour A, Ftaiti A, et al. Efficacy of intralesional glucantime in the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis in basic health care conditions. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 1999;76(1–4):13–8. Epub 2003/12/12.
46. Ghosn S. Evaluation of sodium stibogluconate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Syria. *Curr Med Res Opin.* 1979;6(4):280–3. Epub 1979/01/01.
47. Layegh P, Rajabi O, Jafari MR, Emamgholi Tabar Malekshah P, Moghiman T, Ashraf H, et al. Efficacy of Topical Liposomal Amphotericin B versus Intralesional Meglumine Antimoniate (Glucantime) in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *J Parasitol Res.* 2011;2011:656523. Epub 2011/12/17.
48. Silva RE, Toledo AJ, Senna MC, Rabello A, Cota G. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;111(8):512–6. Epub 2016/08/11.
49. Vasconcellos Ede C, Pimentel MI, Schubach Ade O, de Oliveira Rde V, Azeredo-Coutinho RB, Silva Fda C, et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(2):257–60. Epub 2012/08/03.
50. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003 Jul;97(5):493–8.
51. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2004 Apr;43(4):281–3.

52. Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, Ben Massoud N, Zâatour A, Ben Alaya N, Haj Hamida NB, El Ahmadi Z, Downs MT, Smith PL, Dellagi K, Grögl M. WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(5):e432. Epub 2009 May 5.
53. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J, Gharbi A, Belhadj Hamida N, Boukthir A, Chlif S, Abdelhamid K, El Ahmadi Z, Louzir H, Mokni M, Morizot G, Buffet P, Smith PL, Kopydlowski KM, Kreishman-Deitrick M, Smith KS, Nielsen CJ, Ullman DR, Norwood JA, Thorne GD, McCarthy WF, Adams RC, Rice RM, Tang D, Berman J, Ransom J, Magill AJ, Grogl M. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):524–32.
54. Ben Salah A, Zâatour A, Ben Messaoud N, Kidar A, Smith PL, Kopydlowski KM, Kreishman-Deitrick M, Nielsen CJ, Novitt-Moreno A, Ransom JH, Morizot G, Grogl M, Buffet PA. Parasite load decrease during application of a safe and easily applied antileishmanial aminoglycoside cream. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 May 22;8(5):e2749. eCollection 2014 May.
55. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of NewWorld cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):109–24. Epub 2008/01/24.
56. Kim DH, Chung HJ, Bleys J, Ghohestani RF. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e381. Epub 2009/02/18.
57. Cardona-Arias JA, Velez ID, Lopez-Carvajal L. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *PLoS One*. 2015;10(5):e0122569. Epub 2015/05/27.
58. Lopez-Carvajal L, Cardona-Arias JA, Zapata-Cardona MI, Sanchez-Giraldo V, Velez ID. Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. *BMC Infect Dis*. 2016;16:360. Epub 2016/07/28.
59. Gasser RA Jr., Magill AJ, Oster CN, Franke ED, Grogl M, Berman JD. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1994;18(1):83–90. Epub 1994/01/01.
60. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(1):111–26.
61. Bailey MS, Lockwood DN. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(2):203–11. Epub 2007/03/14.
62. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. The Cure Rate after Placebo or No Therapy in American Cutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149697. Epub 2016/02/20.
63. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, et al. Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):934–40. Epub 1990/12/15.
64. PAHO/OMS. Informe Epidemiológico de las Américas. Leishmaniose.2016.Avaliable in: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=29&Itemid=40754&lang=es. Accessed on September 9, 2016.

Supporting Information

S1 Text. Systematic review search strategy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777.s001>

SEARCH STRATEGY

The following strategies were used to identify all studies that were conducted in humans and evaluated the efficacy or safety of treatment with intralesional pentavalent antimony compounds in CL from inception through september, 2016.

A. PubMed: 265 reports were identified.

((((((("Leishmaniasis, Cutaneous"[Mesh:noexp] OR ((Cutaneous Leishmaniasis[Title/Abstract] OR "Leishmaniasis, Cutaneous"[Title/Abstract]))) AND (((("Antimony"[Mesh]) OR "Meglumine"[Mesh:noexp]) OR "Antimony Sodium Gluconate"[Mesh]) OR "Antiprotozoal Agents"[Mesh:noexp])) OR ((Antimony[Title/Abstract] OR Meglumine[Title/Abstract] OR "Antimony Sodium Gluconate"[Title/Abstract] OR "Antiprotozoal Agents"[Title/Abstract] OR "meglumine antimoniate"[Title/Abstract]))) AND (((topical OR administration topical) OR administration, topical[MeSH Terms]) OR (infiltration OR intralesional))).

B. Lilacs: 15 reports were identified.

((mh:c03.752.300.500.400 OR "Leishmaniose Cutânea" OR "Leishmaniasis, Cutaneous" OR "Leishmaniasis Cutânea" OR "Cutaneous Leishmaniasis") AND (mh:d01.268.513.124 OR antimônio OR antimony OR antimonio OR mh: d02.033.800.813.550 OR meglumina OR meglumine OR mh: d02.241.081.844.322.060 OR "Gluconato de Antimônio e Sódio" OR "Antimony Sodium Gluconate" OR "Gluconato de Sodio Antimonio" OR mh:d27.505.954.122.250.100 OR antiprotozoários OR "Antiprotozoal Agents" OR antiprotozoarios OR "antimoniato de meglumina" OR "meglumine antimoniate")) AND (infiltração OR infiltración OR infiltration OR intralesional) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS" OR "IBECs"))).

C. ICTRP: "leishma*"

S1 Table. Characteristics of excluded studies assessing outcome as number of cured lesions and not as the number of cured patients.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777.s002>**Main methodological characteristics of the Old World Leishmaniasis studies**

Year, Author		Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis; otherwise healthy subjects based on medical history, age of 12 to 60 years.	Pregnant or lactating women; duration of lesion > 3 months; number of lesions > 5; ulcer size > 5 cm; history of receiving full course standard treatment; allergy to MA or silver; serious systemic illnesses; participation in any drug trials in the last 60 days; indication for systemic treatment; presence of secondary bacterial infection	Complete healing defined as more than 75%	7,2
2013, Khatami	Iran (83) MA-IL + non-silver dressing (26) MA-IL + silver dressing (31)	Yes/Yes	Yes				
2010, El-Sayed	Yemen (30) SSG-IL (10) SSG-IL + SSG-IM (10) SSG-IL + Ketoconazole (10)	Yes/Yes	Yes	NR	Patients who had skin lesions of more than 8 weeks duration, patients who were known to be allergic to antimonial drugs, pregnant or lactating	Complete re-epithelialization, disappearance of edema, induration and other signs of inflammation and a negative direct smear	6
2004, Asilian	Iran (400) Cryo + MA-IL (100) Cryo (200) MA-IL (100)	Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis	Disease duration > 8 weeks, allergy to antimonial, and lactating or pregnant	Complete re-epithelialization, disappearance of edema, induration, and other signs of inflammation, and a negative direct smear.	6
2003, Asilian	Iran (180) Cryo + MA-IL (40); Cryo + SSG-IL (40) MA-IL (100)	Yes/Yes	No	NR	Patients who had first noticed a skin lesion more than 8 weeks previously, who were known to be allergic to antimonial drugs, who were lactating and/or who were pregnant	Complete re-epithelialization, disappearance of edema, induration and other signs of inflammation plus a negative direct skin smear	6
2000, Gurei	Turkey (97) Cryotherapy (42) SSG-IL (55)	Yes/Yes	No	Any age or sex, any number of lesions, no pregnancy and no prior treatment	Patients had 7 months or older lesions	Complete healing and disappearance of all clinical features.	3
1999, Mujtaba	Pakistan (96) MA-IL weekly (49) MA-IL fortnightly (47)	Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis	>5 lesions and pregnant or lactating.	100% improvement	2
1998, Sharquie	Iraq (69) Baghdadin device (54) SSG-IL (15)	Yes/Yes	No	NR	NR	Marked improvement or total clearances plus a negative direct skin smear	1.5
1997, Sharquie	Iraq (85) ZnSO4 (19) NaCl (17)	Yes/Yes	Yes	Parasitologically confirmed diagnosis	Cases of re-infection	Both the marked improvement and total clearance	1.5

		SSG-IL (18)							
		No treatment (9)							
1996, Tallab	Saudi Arabia (96)	SSG-IL daily (32)	SSG-IL alternate days (32)	Yes/Yes	No	Parasitologically confirmed diagnosis	Pregnancy, no prior treatment (intralesionally, orally, or parenterally)	100% improvement with no relapse after 6 months of follow-up	6
1993, Faris	Saudi Arabia (710)	SSG-IL (710)		Yes/No	No	Typical acute CL with an average duration of symptoms of 3 months	NR	Disappearance of the lesion	3
1991, Harms	Syria (40)	rIFN- γ (20)	MA-IL (20)	Yes/Yes	Yes	Up to 3 lesions diagnosed clinically and parasitologically as CL, absence of chronic or acute severe systemic disease	Pregnancy, and no prior antimicrobial medication	Complete healing, smooth scar and parasites not detectable	2.5
1988, Sharquie	Iraq (60)	SSG-IL (60)		Yes/No	No	Typical acute CL and parasitologically confirmed diagnosis	Cultures which failed to show growth within 3 weeks were considered negative and these lesions	Total clearance of the lesion with parasites not detected in the affected site by smears or culture	1.4

ZnSO₄:

Keto: Ketoconazole

MA-IL: intralesional meglumine antimoniolate

rIFN- γ : recombinant interferon-gamma

IM: intramuscular

Cryo: Cryotherapy

NaCl: Sodium chloride

NR: no reported zinc sulfate

^a: number of patients

^b: number of lesions

SSG-IL: intralesional sodium stibogluconate

Table 2. Quality assessment of randomized controlled trials

Year, Author	Double-blind	Concealment of treatment allocation	Blinding of outcome assessment	Intention-to-treat analysis
2016, Jaffary	No	Yes	No	No
2016, Rajabi	No	No	No	No
2015, Ranawaka	Yes	No	Yes	Yes
2015, Refai	No reported	No reported	No reported	No reported
2014, Stahl	No	Yes	No	Yes
2014, Nilforoushzadeh	Yes	Yes	Yes	No
2013, Bumb	No	No	No	No
2012, Maleki	No	Yes	No	No
2012, Nilforoushzadeh	Yes	Yes	Yes	No
2012, Safi	No	Yes	No	No
2011, Layegh	No	No	No	Yes
2010, Bumb	No	No	No	No
2010, Ranawaka	Yes	No	Yes	No
2009, Layegh	No	No	No	Yes
2007, Nilforoushzadeh	Yes	Yes	Yes	No
2007, Sadeghian	Yes	Yes	Yes	No
2006, Nilforoushzadeh	No	No	No	No
2006, Salmanpour	No	No	No	No
2006, Sadeghian	No	No	No	No
2005, Shazad	No	No	No	No
2003, Nilforoushzadeh	no	No	No	No
2003, Faghihi	No	Yes	No	No
2001, Salmanpour	No	Yes	No	No
1999, Chahed	Yes	No	Yes	No
2016, Soto	No	Yes	No	Yes
2013, Soto	No	Yes	No	Yes

S3 Table. PRISMA Checklist.

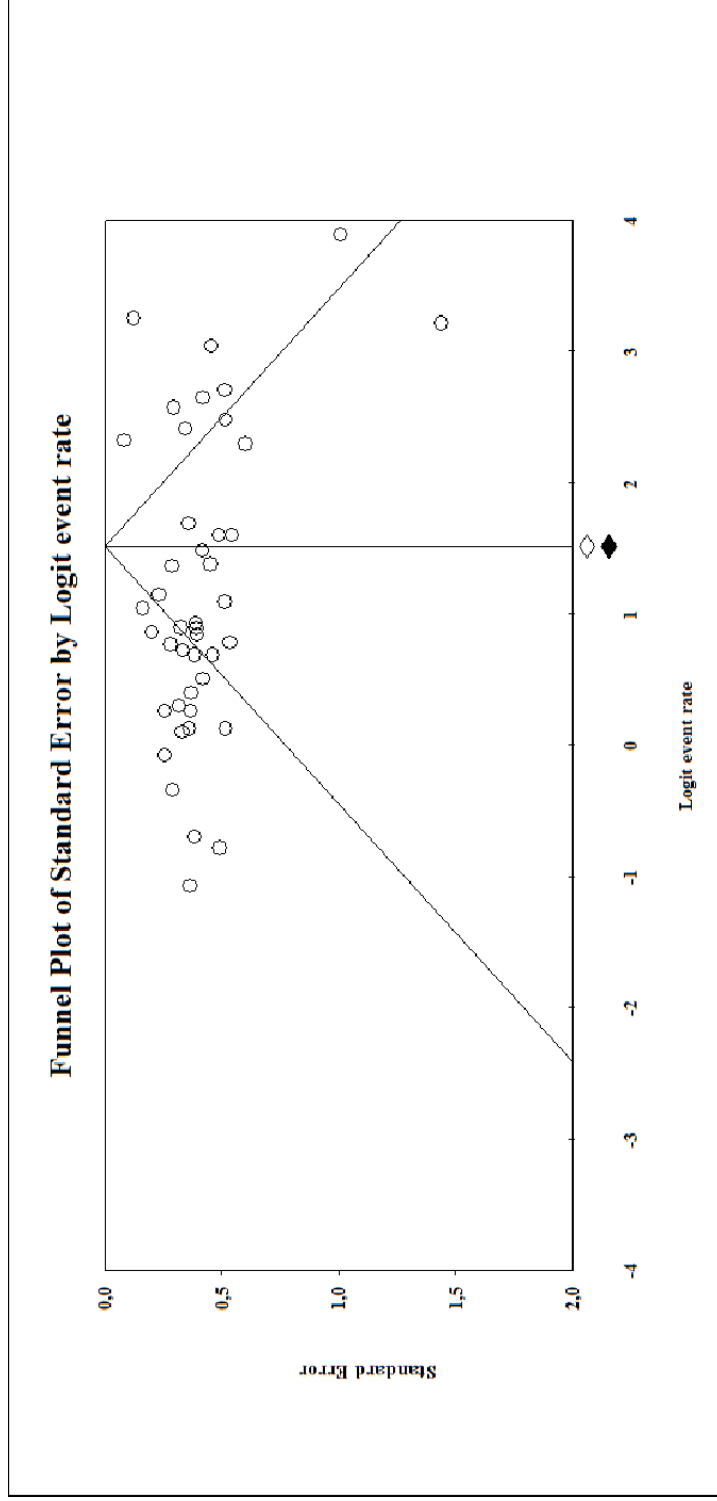
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777.s004>

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	4
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	5, 6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Appendix S1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	6

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5, 6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5, 6
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	7
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	9

S1 Fig. Publication bias analysis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777.s005>



ARTIGO 2

"Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: a cost effectiveness analysis"

(Submetido à revista *PLOS Neglected Tropical Diseases*)

PLOS Neglected Tropical Diseases

Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis

—Manuscript Draft—

Manuscript Number:	PNTD-D-19-00287R1
Full Title:	Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis
Short Title:	Intralesional use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis
Article Type:	Research Article
Keywords:	cutaneous leishmaniasis; cost-effectiveness; meglumine antimoniate; intralesional infiltration; therapy
Corresponding Author:	Nayara Castelano Brito, Ph.D. René Rachou Institute Belo Horizonte, Minas Gerais BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	René Rachou Institute
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Nayara Castelano Brito, Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Nayara Castelano Brito, Ph.D. Tália S. Machado de Assis Ana Rabello Gláucia Cota
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Cutaneous leishmaniasis (LC) is a complex and variable disease in terms of epidemiology, aetiology, pathology and clinical characteristics. The mainstay of treatment is still pentavalent antimony (Sbv) compounds administered systemically, despite their recognized toxicity. The advantages of antimony intralesional (IL) infiltration are the use of lower doses of Sbv and, therefore, less toxic effects. The objective of this study was to estimate the cost-effectiveness ratio of intralesional meglumine antimoniate therapy (IL-MA) compared with endovenous meglumine antimoniate therapy (EV-MA) for the treatment of CL in the context of the Brazilian National Health System (SUS). An analytical decision model (decision tree) was developed using TreeAge Pro® 2018 software. Data from the open-label, uncontrolled phase II clinical trial evaluating IL-AM were used as a reference for posology, efficacy, and adverse event rates (AE). The same premises for the intravenous approach (EV-MA) were extracted from systematic literature reviews. Macro and micro calculations of spending were included in the analysis. The IL-MA and EV-MA strategies had a total cost per patient cured of US\$330.81 and US\$494.16, respectively. The intralesional approach was dominant, meaning it was more economic and effective than was endovenous therapy. The incremental cost-effectiveness ratio showed that IL-MA could result in savings of US\$864.37 for each additional patient cured, confirming that the IL-AM strategy is cost effective in the context of the Brazilian public health scenario.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Marleen Boelaert, MD PhD Institute of Tropical Medicine Antwerp mboelaert@itg.be</p> <p>Álvaro Acosta Serrano</p>

Intralesional infiltration versus parenteral use of meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis

Nayara C. Brito¹, Tália S. Machado de Assis¹, Ana Rabello¹, Gláucia Cota¹

¹ Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecto-Parasitárias-Centro de Pesquisas René Rachou-Fundação Oswaldo Cruz, Fiocruz, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Abstract

Cutaneous leishmaniasis (LC) is a complex and variable disease in terms of epidemiology, aetiology, pathology and clinical characteristics. The mainstay of treatment is still pentavalent antimony (Sbv) compounds administered systemically, despite their recognized toxicity. The advantages of antimony intralesional (IL) infiltration are the use of lower doses of Sbv and, therefore, less toxic effects. The objective of this study was to estimate the cost-effectiveness ratio of intralesional meglumine antimoniate therapy (IL-MA) compared with endovenous meglumine antimoniate therapy (EV-MA) for the treatment of CL in the context of the Brazilian National Health System (SUS). An analytical decision model (decision tree) was developed using TreeAge Pro® 2018 software. Data from the open-label, uncontrolled phase II clinical trial evaluating IL-MA were used as a reference for posology, efficacy, and adverse event rates (AE). The same premises for the intravenous approach (EV-MA) were extracted from systematic literature reviews. Macro and micro calculations of spending were included in the analysis. The IL-MA and EV-MA strategies had a total cost per patient cured of US\$330.81 and US\$494.16, respectively. The intralesional approach was dominant, meaning it was more economic and effective than was endovenous therapy. The incremental cost-effectiveness ratio showed that IL-MA could result in savings of US\$864.37 for each additional patient cured,

confirming that the IL-MA strategy is cost effective in the context of the Brazilian public health scenario.

Author summary

Cutaneous leishmaniasis (LC) is a parasitic disease characterized by a non-fatal evolution but marked by significant morbidity resulting from lesions that are usually ulcerated, sometimes disfiguring, and distributed in exposed areas of the body. Pentavalent antimony compounds administered systemically (EV) are still considered the pillars of cutaneous leishmaniasis (CL) treatment despite its high toxicity. Other therapeutic approaches, including the intralesional infiltration of antimony derivatives have been proposed as an alternative as effective as the systemic route. In this study we performed a cost-effectiveness analysis of the meglumine antimoniate intralesional treatment (IL-MA) compared to systemic therapy with the same drug, from the perspective of the main source of pay in Brazil, Brazilian Public Health System (SUS). This is the first cost-effectiveness study evaluating the IL-MA approach compared to MA endovenously for the treatment of CL. Cost-effectiveness was expressed as the incremental costs per patient cured. In our model, IL-MA was more effective and led to substantially lower costs for the public health system. Analytical decision model showed that the IL-MA therapy could represent a cost saving of approximately US\$ 877.64 per additional patient cured compared with the endovenous route, representing the more cost-effectiveness approach for treatment of selected CL cases in Brazil.

Introduction

Leishmaniasis remains a public health problem in the Americas due to its clinical, biological and epidemiological complexity. In 2016, 17 endemic countries reported 48,915 cutaneous and mucosal leishmaniasis (CL/ML) cases to the Pan-American Health Organization (PAHO). The highest numbers were registered by Brazil (12,690), Colombia (10,966), Nicaragua (5,423) and Peru (7,271), which together are responsible for 74.3% of the total cases in the region. Among

the 48,915 cases, 92 (0.19%) died. Analysis of leishmaniasis dataset of cases notified compulsorily to the sanitary authorities and registered in the Reportable Disease Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação* - SINAN, Brazilian Ministry of Health) has revealed an unexpected high death rate associated to CL/ML in recent years. Specifically, a lethality rate of 0.77 was observed between 2007 and 2014 for CL/ML, a rate much higher than that observed for dengue (0.09), which is considered a systemic and potentially lethal disease [1], [2]. This is an unexpected observation in view of the exclusive involvement of the integumentary system caused by the disease, which should not be a threat to life. On the other hand, considering the recognized toxicity observed with antimony derivatives, a drug used in more than 90% of treatments in Brazil, the relationship between deaths and adverse events secondary to the treatment emerges as a possible explanation for the observed lethality, a hypothesis still not definitely confirmed.

The anti-*Leishmania* therapeutic options are restricted and, around the world, antimonial derivatives are still the most widely used treatments for CL/ML, usually used parenterally and related to high toxicity. The most reported side effects are arthralgia, myalgia, loss of appetite, nausea, vomiting, abdominal pain, pruritus, fever, weakness, headache and dizziness. Associated with greater clinical significance, hepatitis, pancreatitis and electrocardiographic dose-dependent changes, such as ventricular repolarization abnormalities and QT interval prolongation, are well-described adverse effects. There are also cases of sudden cardiac death, probably related to ventricular arrhythmias [3].

The risk of developing ML, a complication caused by *Leishmania braziliensis*, is probably the main reason for the almost exclusively parenteral therapies used for CL in the Americas. This paradigm has been only recently overcome, which has allowed the accumulation of experience with topical and local treatments, including antimony intralesional infiltration [4], [5] [7]. Specifically, besides a systematic review gathering 5679 patients (global cure rate of 75%, IC 95% 68-81%), a single arm clinical study in Brazil has showed a cure rate of 87% (95% CI: 77-

96%) and minimal systemic side effects with meglumine antimoniate intralesional infiltration approach [4], [5]. In 2010, the World Health Organization (WHO) recommended the inclusion of local and topical treatments among the acceptable therapeutic alternatives for CL in the Americas [8]. In 2013, PAHO also included in their regional guidelines antimony intralesional infiltration for selected cases [9]. From the economic point of view, it is a therapeutic modality that does not require investment in equipment, which makes its implementation feasible in the short term. However, to the best of our knowledge, a cost-effectiveness study evaluating this strategy has not been performed previously. Cost-effectiveness analyses in health describe interventions in terms of their cost per unit of health gain that they provide. It is a particularly important requirement for adequate allocation of resources in developing countries with severe limitations in the health budget. In addition, economic studies are a useful tool to guarantee access to effective technologies with equity by society, but but still little used in public policy decisions on neglected tropical diseases (NTD), including leishmaniasis [10].

The aim of this study was to estimate the cost-effectiveness ratio between meglumine antimoniate intralesional infiltration (IL-MA) and endovenous meglumine antimoniate therapy (EV-MA) for CL in the context of the Brazilian National Health System (SUS). This information is intended to guide healthcare providers in countries where CL is endemic.

Methods

Study design

The analysis to determine the cost-effectiveness ratio between IL-MA and EV-MA in a population affected by CL was performed through an analytical decision model (decision tree) using TreeAge Pro® 2017 (TreeAge Software, Inc., Massachusetts, USA). The economic

evaluation followed the Methodological Guideline: Economic Evaluation of Health Technologies of the Ministry of Health of Brazil [11].

Input parameters

Therapeutic interventions

Two treatment regimens were compared: 1) N-methyl glucamine antimoniate endovenously at 15 mg per kg per day for 20 days, the standard therapeutic regimen recommended by the Brazilian leishmaniasis guidelines [6] as the first choice for patients younger than 50 years, non-pregnant and with no renal, hepatic or cardiac comorbidity; and 2) N-methyl glucamine antimoniate intralesionally, in weekly local infiltration, up to a maximum of eight infiltrations.

Effectiveness

The effectiveness parameter used to compare the interventions in this study was “cure rate”. Cure was considered the final outcome desirable after the treatment, defined as the complete re-epithelialization of all ulcerated lesions or a total involution of non-ulcerated lesions [12], in both cases accompanied by the complete regression of the infiltration and erythema, no relapse and no onset of any mucosal lesion at the 6-month follow-up.

Cure rate assumptions

The cure rate related to EV-MA treatment was obtained from a previously published systematic review [2], while the cure rate related to IL-MA was extracted from an open-label phase II clinical trial [4]. According to the systematic review performed by Tuon et al. (2008), the cure rate for the 310 Brazilian CL patients treated with MA by the parenteral route was 71.3% [13]. In this review, the authors included comparative and single arm studies, and *L. braziliensis* was the most prevalent species. In turn, for IL-MA approach, despite the existence of a systematic review gathering the studies addressing this therapeutic intervention in all world, few studies have been carried out in the Americas, with a great heterogeneity in term of procedure and

posology. For this reason, considering the focus on the Brazilian scenario, we chose to use the cure rate observed in the only prospective study already published in Brazil, an open-label phase II clinical trial [4] which used a standardized therapeutic approach. In this study, 53 patients with confirmed CL presenting with a maximum of three skin lesions with a total area of less than 900 mm² not involving ear, mucosal or joint regions were included. The MA intralesional infiltration was performed weekly using a validated technique. Overall, patients received a median of seven intralesional infiltrations over a median treatment period of 43 days. The definitive cure rate was 87% (95% CI:77–96%) [4].

Adverse event rate assumptions

The adverse event rate related to EV-MA treatment was obtained from a systematic review [10], a largest compilation of parenteral antimony toxicity data available, while the adverse event rate related to IL-MA was extracted from an open-label phase II clinical trial [4], the largest American prospective study designed to collect safety data for MA intralesional infiltration. For the two interventions, all adverse events reported in their respective sources with a frequency equal to or greater than 10% (very common) and need for some treatment or intervention were considered. For the EV-MA strategy, eight types of adverse events (clinical or laboratory) corresponding to adopted criteria were identified in the systematic revision performed by Oliveira et al., 2011 [3], which gathered 2900 patients treated with pentavalent antimonial parenterally. For the IL-MA, a strategy presenting significantly fewer adverse events, only five types of events were observed in a frequency equal to or greater than 10% in the phase II study [4] involving 53 patients that was used as source of this premise. Even so, we opted to include in the decision tree the eight events with the highest frequency also in this intervention.

Costs

Costs related to each treatment strategy included in this analysis were those represented by the drug itself, all medical supplies required for drug administration, professionals' fees and laboratory tests indicated for toxicity monitoring during the treatment period.

For estimating costs, an adult weighing 60 kg was considered the standard patient receiving EV-MA. As the volume of drug consumed in the intralesional infiltration treatment cannot be estimated from the patient's characteristics, the median infiltrated volume per session reported in the phase II study was used here for the calculation of the intervention cost. Overall, patients received a median of seven infiltrations (IQR 25–75% 5–8) and a median total volume of 27.7 (16.4–46.4) ml of Glucantime® over the course of the treatment [4].

Costs related to clinical and laboratory monitoring during the EV-MA approach were estimated based on the current recommendation of the Ministry of Health of Brazil, presented in a national guideline, which advocates the following weekly tests during the three weeks of treatment: electrocardiogram, blood count, amylase, lipase, urea, creatinine and liver enzyme levels [6]. No laboratory monitoring is recommended for patients during IL-MA treatment based on the absence of reports of systemic toxicity [3].

For both strategies, the salaries of the municipal health professionals of the municipality of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, were used as the reference. The drugs and medical supplies' costs for each therapeutic strategy were obtained from the “Integrated System of Administration of General Services—SIASG” (available at: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>) and “Comprasnet” (available at: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>), two of the open information databases of the Brazilian public health system. The costs related to the laboratory monitoring during treatment, including electrocardiograms and blood tests, were obtained from the Brazilian Health System Reimbursement Values, a table containing values of exams and procedures paid for by the SUS [14].

The estimation of costs resulting from treatment toxicity considered the following rationale: conditions with available symptomatic treatment, such as pain, nausea, pruritus, the imputed

cost is the cost of the generic symptomatic drug available in the Brazilian Health System and priced in SUS Reimbursement Values Table, at the maximum recommended dosage and throughout the duration of the treatment for leishmaniasis. For laboratory events, not accompanied by clinical manifestation, such as electrocardiographic abnormality, elevation of liver or pancreatic enzymes, it was considered for the cost estimation, the duplicate number of the respective monitoring tests to be performed throughout the treatment, a clinical approach routinely performed at Fiocruz Reference Center in Leishmaniasis, in Belo Horizonte, a unit specialized in the treatment of the disease in Brazil.

Cost-effectiveness analytical model

A diagram with the variables used in the cost-effectiveness analytical model of therapeutic strategies for the treatment of cutaneous leishmaniasis is presented in Fig. 1 and S1 Fig. The probabilities of events (adverse event and cure) were considered in a linear temporal perspective. The patient starts in the model with a confirmed diagnosis of CL and, and he is submitted to the probability of occurrence of each adverse event identified for each intervention, the patient may have none, one or more adverse events. After the occurrence of the adverse events, the hypothetical patient is submitted to the probability of cure, according to the cure rates adopted for each intervention. The result is determined in a binary outcome as cure or therapeutic failure. Failed patients are not retreated.

The analytical perspective was that adopted by the Brazilian public health system—*Sistema Único de Saúde* (SUS)—i.e., the payers' perspective, and the time horizon was six months, a set point currently accepted as the appropriate time for CL definitive cure assessment. For this study, only direct medical-hospital costs were considered at a macro and micro level. For all costs, it was considered the values in force in 2018.

Fig 1. Simplified decision tree model for the analyses of the cost-effectiveness of intralesional infiltration, in comparison with parenteral use of meglumine antimoniate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration; EV-MA: endovenous meglumine antimoniate therapy; $p_{\text{adverse events_IL}}$: probability of adverse events during IL-MA; $p_{\text{adverse events_EV}}$: probability of adverse events during during EV-MA; c_{SIST} : cure rate for endovenous meglumine antimoniate therapy; c_{IL} : cure rate for meglumine antimoniate intralesional infiltration; $c_{\text{IL_AM}}$: total cost for meglumine antimoniate intralesional infiltration; $c_{\text{SIST_AM}}$: total cost for endovenous meglumine antimoniate therapy; $c_{\text{AE_IL_AM}}$: total cost related to adverse events during IL-MA; $c_{\text{AE_SIST}}$: total cost related to adverse events during EV-MA. (ANEXO)

Cost-effectiveness analysis

The cost-effectiveness ratio was expressed in terms of the cost per patient cured in both therapeutic interventions. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used to estimate the cost per additional patient cured after IL-MA compared to the EV-MA therapy. In other words, the ICER represents the difference in magnitude between the two alternatives using data retrieved from a clinical trial and a systematic review, expressed in terms of the incremental cost per unit of effect, as follows [11]:

$$\text{Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER)} = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{(\text{Costs EV-MA}) - (\text{Costs IL-MA})}{(\text{EV-MA effectiveness}) - (\text{IL-MA effectiveness})}$$

EV_MA: endovenous meglumine antimoniate treatment; IL-MA: intralesional meglumine antimoniate therapy

All comparisons were explored in a sensitivity analysis in order to identify parameters influencing the results and to estimate the threshold values above or below which one strategy becomes preferred over the other. In Brazil, there is no threshold definition for a cost-effective intervention and the traditional 1–3 times the gross domestic product (GDP) per capita, proposed by WHO [15], is considered an high and unfordable amount for developing countries. Alternatively, and considered more appropriate to the Brazilian scenario, we adopted the threshold proposed by Pichon-Rivière et al. (2017), who estimated the threshold for Brazil as

follows: an ICER of 0.66 GDP per capita or less is considered “cost-effective”, less than 0.32 is “very cost-effective” and greater than 0.99 is "non-cost-effective" [16]. The Brazilian GDP/per capita in 2016, calculated at US\$8,639.36 [17], was used as the reference value in this analysis.

For the cost-effectiveness analysis (CEA), the costs were estimated and expressed in real (R\$, Brazilian currency) and converted into US dollars. The effectiveness was expressed in terms of the cure rate, and the ICER was expressed in cost per patient cured. The exchange rate between the real and the US dollar was US\$1 = R\$3.7158 on July 29, 2018.

Sensitivity Analysis

In order to test the uncertainty derived from the components of the decision model as well as the reliability and robustness of the cost-effectiveness analysis, a deterministic one-way sensitivity analysis was conducted. In this analysis, isolated variations in critical measures are imposed on the model in order to verify changes in the final ICER.

Probabilistic sensitivity analysis was performed using a Monte Carlo simulation, including microsimulation of 10,000 people, and the acceptability curve for different thresholds for the willingness to pay. The probabilistic analysis provides a distribution of ICERs from which cost-effectiveness acceptability curves can be derived. The parameters included in the probabilistic sensitivity analysis were cure rate and costs. For sensitivity analysis, it was assumed that probabilities have a β (beta) distribution in a narrow range from 0 to 1, whereas costs, follows a γ (gamma) distribution that can take any value greater than zero. For IL-MA efficacy rate, the 95% confidence interval (95% CI) reported by Ramalho et al. (87% - 95% CI:77–96%) [3] and the overall cure rate reported in the systematic review performed by Brito et al. [5] were used as parameters in the sensitivity analysis. For EV-MA, the efficacy rate was varied arbitrarily by $\pm 20\%$ considering the lack of the confidence interval in the original study. The costs related to the drugs, medical procedures and laboratory tests were varied arbitrarily by $\pm 25\%$. Finally, a

tornado diagram was used to illustrate the one-way analysis and the acceptability curve of cost-effectiveness in the probabilistic sensitivity analysis.

Results

The treatment costs

The estimated direct costs of the EV-MA and IL-MA strategies were US\$457.50 and US\$330.76, respectively. In addition, the costs related to monitoring and treating AEs were estimated at US\$98.5 and US\$4.85 for the EV-MA and IL-MA groups, respectively (Tables 1 and 2).

The EV-AM approach adds costs related to toxicity monitoring on the order of 7%. In addition to these costs, a further 21% is required for the treatment of adverse events. On the other hand, 96% of the costs of the IL-MA are due to the salaries of the medical professionals responsible for the infiltration procedure and only 1% of the total costs are related to monitoring and treatment of AEs. The most frequently reported clinical adverse events with EV-MA, reported by Oliveira et al., 2011[3] were pain at the drug administration site, myalgia, arthralgia, headache and fever. Also based on this systematic review, the laboratory abnormalities most frequently described were a mild to moderate increase of aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), lipase and amylase levels, besides the prolongation of the QTc interval and ventricular repolarization disorders in the electrocardiographic monitoring (Table 2). Among patients undergoing intralesional therapy, the incidence of AEs was significantly lower; the predominant symptoms were itching, pain at the drug administration site, erythema, myalgia, secondary infection, headache and fever (Table 2).

Table 1. The costs related to meglumine antimoniate intralesional infiltration and to endovenous meglumine antimoniate treatment.

Description	Estimated value (US\$)
Meglumine antimoniate by the endovenous route (EV-MA)	
Medical doctor's salary (five doctor's appointments)	130.06
Nurse's salary (20 nurse appointments)	221.31
Glucantime®: total of 40 ampoules	50.37
Supplies for AM administration	22.87
Supplies for blood collection for laboratory tests	1.77
Electrocardiogram	5.52
Blood count test	4.41
Biochemical tests	
Urea	1.98
Creatinine	1.98
Alkaline phosphatase	2.16
Aspartate aminotransferase (AST)	2.16
Alanine aminotransferase (ALT)	2.16
Gamma-glutamyl-transferase (GAMA GT)	3.77
Amylase	2.41
bilirubin	2.16
Lipase	2.41
Total	457.50
Meglumine antimoniate intralesional infiltration (IL-MA)	
Medical doctor's salary (7 doctor appointments to perform the intralesional infiltration)	182.98
Nurse's salary	134.27
Glucantime, total of 7 ampoules	8.81
Lidocaine hydrochloride 2% solution for local anaesthesia	0.69
AM infiltration supplies	
Syringes: 12 units	0.90
Hypodermic needle: 24 units	0.44
Chlorhexidine gluconate solution: 30 ml	0.15
Sodium chloride 0.9%: 30 ml	0.05
Sterile gauze pad: 120 units	0.68
Gloves	0.41
Surgical gloves	1.37
Total	330.76

Table 2. The costs related to adverse events to meglumine antimoniate intralesional infiltration and to endovenous meglumine antimoniate treatment.

Adverse events	Probability of occurrence	Adverse event's treatment or triggered action	Estimated cost (US\$)
Endovenous meglumine antimoniate therapy*			
Pain in drug administration site	0.64	analgesic	1.23
↑ Lipase / amylase	0.60	monitoring of lipase / amylase levels performed more often (twice a week)	21.19
Myalgia / arthralgia	0.49	analgesic	1.23
↑ AST / ALT	0.43	monitoring of AST / ALT levels performed more often (twice a week)	21.19
Ventricular repolarization changes	0.25	electrocardiogram performed more often (twice a week)	22.10
Headache	0.24	Analgesic	1.23
Fever	0.17	Antipyretic	1.23
QTc interval prolongation	0.16	electrocardiogram performed more often (twice a week)	22.10
Total			91.50
Meglumine antimoniate intralesional infiltration **			
Itching	0.79	antihistamine drug	0.34
Pain in drug administration site	0.34	analgesic drug	0.43
Erythema	0.32	antihistamine drug	0.34
Myalgia	0.16	analgesic drug	0.43
Secondary infection	0.13	antibiotic	2.03
Joint pain	0.10	analgesic drug	0.43
Headache	0.05	analgesic drug	0.43
Fever	0.05	antipyretic drug	0.43
Total			4.85

*Oliveira et al. (2011) **Ramalho et al. (2018)

AST: aspartate transaminase alanine transaminase (ALT)

Cost-effectiveness ratio and sensitivity analysis

The decision tree developed for evaluating the cost-effectiveness of IL-MA compared to EV-MA for CL treatment in Brazil (costs per cure) is shown in Figure 1.

The IL-MA resulted in a total cost per patient treated and cured of US\$330.81, while EV-MA resulted in a cost of US\$494.16 per patient cured, which implies an incremental cost of US\$163 with the second option. IL-MA was more economic and effective than EV-MA, with an incremental efficiency of 0.186, which characterizes a relation of domination. The incremental

cost-effectiveness ratio showed that IL-MA would result in savings of US\$864.37 for each additional patient cured (Table 3).

Table 3. Cost-effectiveness analysis of meglumine antimoniate intralesional infiltration compared to endovenous meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis treatment in Brazil.

Strategy	Cost	Incremental cost	Effectiveness	Incremental effectiveness	ICER	Dominance
EV-MA	494.16		0,684			dominated
IL-MA	330.81	-163.34	0.870	0.186	-864.37	undominated

ICER. Incremental cost effectiveness EV-MA: meglumine antimoniate administered endovenously

IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration

In addition, by using the cure rate reported in a systematic review performed by Brito et al., 2018, a negative result for the incremental cost-effectiveness ratio for IL-MA *versus* EV-MA was observed, confirming the dominance status of the IL_MA (ICER: - 1835, 77).

The deterministic sensitivity analysis, using costs and efficacies parameters variation, revealed the EV-MA cure rate as the parameter that incorporated the greater uncertainty in the incremental cost-effectiveness ratio (Figure 2). It is worth stating that IL-MA remains cost-effective in all scenarios explored in this study, having as threshold 0.66 GDP per capita. Even considering a higher cure rate for EV-MA (86%), the IL-MA approach would still save US\$541.68 per additional cure; that is, even in the worse scenario, IL-MA is highly cost-effective (Fig. 2).

The cost-effectiveness acceptability curve was obtained from the Monte Carlo simulation. Cost and cure rate parameters were varied into the model (Fig. 3). The graph shows the probability of a given treatment be the most cost-effective alternative for a range of willingness-to-pay (WTP) values. By varying the WTP value from US\$2767.98 to US\$8563.45, the probability of IL-MA

remains the most cost-effective treatment varies from 99.7% to 99.3%, respectively, which means that it is the dominant strategy in all scenarios. In conclusion, the sensitivity analysis indicated that the study finding is robust under variations in effectiveness, safety, and costs parameters.

Fig 2. Tornado diagram of deterministic sensitivity analysis.

Notes: Vertical line represents final ICER. Critical variables are represented as horizontal bars. All variables crossed final ICER, which means that none of them was able to affect the result. cure_SIST: cure rate for endovenous meglumine antimoniate therapy; cure_IL: cure rate for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_IL_AM: total cost for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_SIST_AM: total cost for endovenous meglumine antimoniate therapy; c_AE_IL_AM : total cost related to adverse events during IL-MA; c_AE_SIST: total cost related to adverse events during EV-MA. (ANEXO)

Fig 3. Cost-Effectiveness Acceptability Curve

MA: meglumine antimoniate; IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration. (ANEXO)

Discussion

This is the first cost-effectiveness study comparing IL-MA and EV-MA strategies for CL treatment in the New World. An analytical decision model showed that the IL-MA approach saves costs from the perspective of the Brazilian public health system compared to the parenteral treatment with the same drug. These results are comprehensive because they include costs related to the treatment of adverse events and are robust, withstanding variations of various parameters, including efficacy and costs. The evidence presented here supports the implementation of IL-MA therapy for patients with localized CL [3]–[5] in the context of the Brazilian public health system.

There are only two studies addressing the antimony intralesional approach concerning to cost-effectiveness perspective. Both studies were carried out in Afghanistan using sodium stibogluconate (SSG) as the comparator. Specifically, the cost-effectiveness analysis performed

by Reithinger et al. showed that the Afghan standard treatment (intralesional and intramuscular administration of antimonial) costs US\$27 (95% CI: 20–36) per patient cured and US\$ 1200 (95% CI = 761–1827) per disability adjusted life year (DALY) averted [18]. According to the authors, an intramuscular SSG treatment would cost US\$3,718 per DALY averted. Analyses of the cost-effectiveness of the antimony intralesional approach alone were not presented. In addition, Stahl et al. evaluated the cost-effectiveness of simple wound debridement and moist wound treatment, compared to intralesional sodium stibogluconate (IL-SSG) from a societal perspective. Average costs per patient were US\$11 for IL-SSG. When compared to IL-Sbv, the ICER for the wound debridement regimens were US\$0.09 and US\$0.77 per day, respectively, per wound free day [19].

Refai and collaborators evaluated the efficacy, safety, and cost-effectiveness of thermotherapy in a non-inferiority randomized blinded controlled trial. In this study, patients were randomly assigned to a single session of radiofrequency-induced heat therapy (RFHT) or to IL-SSG. The costs were collected from a social perspective, and effectiveness was measured in injury-free days. The RFHT strategy costs were seven times lower (USD = 1.54/patient) than those related to the IL-SSG (US\$11.09/patient); however, the cost-effectiveness rate was not presented [20], hampering direct comparison with our findings. It is important to note that the studies conducted in Afghanistan and on the Indian subcontinent differ significantly in several aspects from the study conducted in Brazil. New and Old World CL are diseases with distinct clinical presentations and natural evolution, as expected considering the different species of *Leishmania* involved. Moreover, from the methodological point of view, the studies used very different strategies to compare the therapeutic interventions, to collect costs and to present the results. An evident difference can be observed in the treatment costs charged in Asian studies, significantly lower than those reported here and in other American studies. This could be explained by the low cost of drugs in Asian countries compared to the cost of drugs in South America due to differences in drug purchasing price (e.g., use of generic *versus* branded drugs), therapy protocol and health professional salaries. More importantly, costs related to adverse events were

not included in all of these prior studies. All these aspects must justify the large discrepancy in costs between MA intralesional infiltration estimated by us in Brazil (US\$50.37) and SSG intralesional infiltration in Afghanistan (US\$1.13), both quoted in US dollars.

There are few studies addressing the cost-effectiveness of CL therapies in the New World. Thermotherapy, another local therapy for CL, was evaluated in two cost-effectiveness studies [21], [22] in comparison to antimony parenteral treatment. In the study conducted by Cardona-Arias et al., the costs generated by parenteral MA therapy and thermotherapy were estimated to be US\$66,807 and US\$14,079, respectively. The average cost-effectiveness ratios were US\$632.4 (ranging from US\$590 to US\$721 according to the sensitivity analysis) for MA and US\$298.4 (ranging from US\$246 to US\$352) for thermotherapy, and the incremental cost-effectiveness ratio for each cured patient was US\$2,523 (ranging from US\$2,323 to US\$4,073), confirming thermotherapy's dominance [22]. In another study carried out by the same authors, addressing the cost-effectiveness of thermotherapy *versus* MA in any administration route, antimony therapy generated a total cost of US\$2,731,276 plus US\$58,254 to cover the treatment of adverse events. MA had an estimated total of US\$4241 per DALY averted and US\$85 per patient cured [21]. All these evidences contribute to the consolidation of local therapies, such as antimony intralesional infiltration and thermotherapy, as more cost-effective alternatives for CL treatment in Americas, in comparison to parenteral administration of antimony derivatives. It is also evident that a great part of this superiority is due to the reduction of the costs with monitoring and treatment of adverse events, more frequent with antimony parenteral therapy. There are, however, significant differences between the local approaches, for example, unlike intralesional infiltration, thermotherapy requires initial investment with equipment acquisition.

The main limitation of this current cost-effectiveness study was not to include the perspective of society in the accounting of costs, that is, expenses paid by patients and their families related to transportation and loss of working days, among others. In addition, the use of data extracted from a clinical study may also be considered a limitation, although while increasing the rate of

identification of adverse events and allowing the detailed measurement of the procedures, it may reflect a reality different from the daily routine of health services. Moreover, as in any economic study, extrapolation of these results requires caution considering that the costs of acquiring medicines and reimbursing health professionals may vary significantly among different countries and even within the same country. Other intrinsic aspects in different scenarios also need to be considered prior to the implementation of the conclusions observed here, such as the organization of health services in remote areas, especially those related to the legal and technical competences of the professional assigned to carry out the intralesional infiltration. Despite these limitations, this study has strengths such as the inclusion of costs related to therapy toxicity and not just the costs related to the treatment itself; in addition, the adverse event rates were obtained from a clinical study (active observation) or from a systematic review (a comprehensive source), which reduces the risk of underestimation of event occurrence rates. Also favouring its reliability, we have considered the amounts paid for by the public health system in Brazil for the estimation of costs.

Until now, a threshold of cost-effectiveness has not been established in Brazil, despite the requirement of a cut-off for any decision to incorporate a new health technology by the public health system. In 2001, the WHO Macroeconomics Commission proposed that technologies that prevent one disability-adjusted life year (DALY) for less than 3 GDP per capita should be considered cost-effective and those whose cost is less than 1 GDP per capita, very cost-effective [15]. However, the lack of specificity of this threshold has already been widely recognized and admitted by WHO [23], which now recommends that each country set the threshold most appropriate to its reality. There are many reasons to consider a universal threshold as an inadequate definition, among them the existence of countries with high GDP per capita that allocate small proportion of its budget in health. In addition, the WHO threshold is considered high for most countries [24], which makes most interventions eligible to be incorporated, an impracticable task due to the limited resources budgets. Therefore, if averted DALYs are more highly valued in high-income countries, the use of cost-effectiveness thresholds based on per

capita GDP per DALY averted will give a biased measure of the willingness to pay [24]. Alternatively, in this study, we considered the threshold estimated by Pichon-Rivière, a definition of threshold based on the relationship between per capita budget in health and life expectancy, which ultimately incorporates some of the characteristics of each country. According to this proposal, the cost-effectiveness threshold for Brazil should be between 0.62-1.05 GDP per capita/ for quality adjusted life years (QALY). It is important to note that, regardless of the definition of the ideal threshold for Brazil, in the present IL-MA *versus* EV-MA case, in all scenarios, the IL-MA remains dominant, that is, cost-effective.

Cutaneous leishmaniasis is a high burden disease in Brazil with a significant part of its morbidity related to standard treatment with antimonial derivatives that are highly toxic, thus requiring frequent laboratory monitoring that generates even more costs for the public health system. In this scenario, the main advantage of the intralesional MA approach, including the economic perspective, is a significant decrease in the serious adverse events rate.

In conclusion, IL-MA therapy could represent a cost saving of approximately US\$864.37 per additional patient cured compared with the same drug endovenously administered. Our findings complement previous studies addressing efficacy and confirms that IL-MA is a cost-effective strategy for CL treatment from the perspective of Brazil's public health system. The cost-effectiveness ratio provides fundamental information to guide health managers, and the evidence generated in this study can be useful for guiding recommendations about CL, properly allocating limited resources and improving the efficiency of the public health system.

References

- [1] PAHO, Pan American Health Organization: Leishmaniasis: Epidemiological Report in the Americas, Washington: Pan American Health Organization, 2018.

- [2] Souza, Carolina Senra Alves de., Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil/ Temporal, and factors associated with mortality due to tegumentary leishmaniasis in Brazil, René Rachou Institute, 2018.
- [3] Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira R V., Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;118(2):87–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.007>.
- [4] Ramalho DB, Silva RE, Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM de et al . Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localized cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 2018 [cited 2018 July 02];113(9): e180200. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000900300&lng=en. Epub June 21, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760180200>.
- [5] Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PloS One*. 2017;12(9).
- [6] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. Available from: [\[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf\]](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf). 2017.
- [7] Soto J, Rojas E, Guzman M, Verduguez A, Nena W, Maldonado M, et al. Intralesional antimony for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.*; 2013 May; 56.9 (2013): 1255-1260.
- [8] World Health Organization. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, Switzerland, 22-26 March 2010." WHO Tech Rep Ser. World Health Organization; 2010; 949.
- [9] PAHO, Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Organ. Panam. la Salud, 2013.

- [10] Marinho DS, Casas CNPR, Claudia C de A, Leite IC. Health economic evaluations of visceral leishmaniasis treatments: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2015;9(2): e0003527.
- [11] Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2o ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia., 2014.
- [12] Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*.; 2013;7(3):e2130.
- [13] Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol* [Internet]. 2008;47(2):109–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03417.x>.
- [14] Brasil; Ministry of Health, SIGTAP: Consult the Unified Table of Procedures, Medications and OPM of the SUS. [Online]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- [15] Baltussen, Rob MP, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis (2003). Available from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42699/9241546018.pdf?sequence=1>. Accessed in 26 July, 2018.
- [16] Pichon-Riviere, A., F. Augustovski, and S. Garcia Marti. The Efficiency Path to Universal Health Coverage: Derivation of Cost-Effectiveness Thresholds Based on Health Expenditures and Life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries. *Value in Heal*. 2017 Oct;20(9):A858..
- [17] World Bank, World Development Indicators Database. Total GDP 2016. World Bank, 2018. Available at: <https://databank.worldbank.org/source/world-development-indicators>.

- [18] Reithinger R, Coleman PG. Treating cutaneous leishmaniasis patients in Kabul, Afghanistan: cost-effectiveness of an operational program in a complex emergency setting. *BMC Infect Dis*. England; 2007 Jan;7:3..
- [19] Stahl H-C, Ahmadi F, Nahzat SM, Dong H-J, Stahl K-W, Sauerborn R.. Health economic evaluation of moist wound care in chronic cutaneous leishmaniasis ulcers in Afghanistan. *Infect Dis Poverty*. 2018 Feb;7(1):12..
- [20] Refai WF, Madarasingha NP, Sumanasena B, Weerasingha S, De Silva A, Fernandopulle R, et al.. 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*.; 2017 Oct;97(4):1120–6.
- [21] Cardona-Arias JA, Lopez-Carvajal L, Tamayo-Plata MP, Velez ID.. Comprehensive economic evaluation of thermotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *BMC Public Health*. 2018 Jan;18(1):185..
- [22] Cardona-Arias JA, López-Carvajal L, Tamayo Plata MP, Vélez ID.. Cost-effectiveness analysis of thermotherapy versus pentavalent antimonials for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Evid Based Med*. 2017;10(2):81–90.
- [23] Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny M-P, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ* 2016; 94:925-30.
- [24] Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*.; 2015 Feb;93(2):118–24..

Supporting information

S1 Fig. Decision tree model for the analyses of the cost-effectiveness of intralesional infiltration, in comparison with parenteral use of meglumine antimoniate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis

IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration; EV-MA: endovenous meglumine antimoniate therapy; c_AE_IL_AM: total cost related to adverse events during IL-MA;

c_AE_SIST: total cost related to adverse events during EV-MA; c_art_IL: total cost of joint pain treatment; c_AST_ALT: total cost of monitoring aspartate transaminase and alanine transaminase; c_erythema_IL: total cost of treatment of erythema patient during IL-MA; c_fever_IL: total cost of treating a patient with fever during IL-MA; c_fever_SIST: total cost of treating a patient with fever during EV-MA; c_headache_IL: total cost of treating headache patients during IL-MA; c_headache_SIST: total cost of treating headache patients during EV-MA; c_IL_AM: total cost for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_infec_sec_IL: total cost of treatment of a patient with secondary infection during IL-MA; c_itching: total cost of patient treatment itching during IL-MA; c_lipase_amylase: total cost of monitoring lipase and amylase enzymes; c_myalgia: total cost of treatment of patients with myalgia during IL-MA; c_myalgia_SIST: total cost of treatment of patients with myalgia during EV-MA; c_pain_IL: total cost of treating patients with pain in drug administration site during IL-MA; c_pain_SIST: total cost of treating patients with pain in drug administration site during EV-MA; c_QTc: total cost of monitoring patients with QTc interval prolongation; c_SIST_AM: total cost for endovenous meglumine antimoniate therapy; c_VR: total cost of monitoring patients with ventricular repolarization changes; cure_IL: cure rate for meglumine antimoniate intralesional infiltration; cure_SIST: cure rate for endovenous meglumine antimoniate therapy; p_art_IL: probability of joint pain during IL-MA; p_AST_ALT: probability of change in the levels of aspartate transaminase and alanine transaminase enzymes; p_erythema_IL: probability of erythema during IL-MA; p_fever_IL: probability of fever during IL-MA; p_fever_SIST: probability of fever during EV-MA; p_headache_IL: probability of headache during IL-MA; p_headache_SIST: probability of headache during EV-MA; p_infec_sec_IL: probability of secondary infection during IL-MA; p_itching_IL: probability of itching during IL-MA; p_Lipase_amylase: probability of change in the levels of lipase and amylase enzymes; p_myalgia_IL: probability of myalgia during IL-MA; p_myalgia_SIST: probability of myalgia during EV-MA; p_pain_IL: probability of pain in drug administration site during IL-MA; p_pain_SIST: probability of pain in drug administration site during EV-MA; p_QT_SIST: probability of QTc interval prolongation; p_VR_SIST: probability of ventricular repolarization changes

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leishmaniose cutânea ainda é um problema de saúde pública no mundo e no Brasil. São pequenos os avanços em relação às alternativas de tratamento, o que torna o AM administrado por via parenteral ainda a primeira linha de tratamento em todo o mundo, a despeito de sua reconhecida toxicidade. Além da morbimortalidade associada aos eventos tóxicos provocados pelos derivados de antimônio, outro ponto a ser considerado são os custos adicionais gerados pelo monitoramento laboratorial dos pacientes em tratamento, exigência para a abordagem sistêmica. Esta realidade torna a busca por novas alternativas terapêuticas que reúnam eficácia, segurança e acessibilidade, uma das prioridades nas pesquisas em leishmanioses. Diante deste desafio, o objetivo principal deste estudo, foi realizar uma avaliação econômica da terapia baseada na infiltração intralesional de AM em comparação com a terapia por administração parenteral com a mesma droga.

Uma avaliação econômica completa requer o conhecimento da efetividade das estratégias de interesse a partir de evidência clínica consistente e a compilação de seus custos de forma detalhada e realista. Resumidamente, deve basear-se numa relação entre a diferença de custos destas estratégias e a diferença de benefício resultante das mesmas, de modo a produzir uma razão capaz de embasar gestores de saúde em suas definições operacionais, permitindo alocação dos recursos limitados e melhorando a eficiência do sistema público de saúde.

Na ausência de grandes ensaios clínicos randomizados, muitas vezes impossíveis de serem realizados em função dos custos, logística e tempo envolvidos, além de questões éticas, as revisões sistemáticas, além de uma das técnicas mais utilizadas para a elaboração de diretrizes clínicas, se apresentam como uma ferramenta robusta para o estabelecimento de medidas de efeito das intervenções de forma abrangente, numa tentativa de superação das limitações impostas pelo tamanho amostral e vieses de diversas naturezas presentes nos estudos primários.

No caso do tratamento da LC, o primeiro estudo fase III multicêntrico e randomizado (REBEC RBR-5r93wn) comparando a infiltração intralesional com a administração parenteral de AM foi iniciado em 2018 e encontra-se atualmente em andamento. Em relação à abordagem terapêutica tradicionalmente utilizada, baseada na administração por via endovenosa ou intramuscular de AM, tanto as medidas de efetividade quanto a taxa de ocorrência de EA já haviam sido compilados por RS, com resultados já disponíveis (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 1997).

Por sua vez, dados de eficácia e segurança da abordagem por infiltração intralesional de AM são muito mais escassos, sem qualquer compilação da evidência disponível até a execução deste trabalho. Considerando-se que as evidências disponíveis no Brasil para a efetividade da infiltração intralesional de AM eram todas advindas de estudos retrospectivos, optou-se pela utilização, como premissa na análise econômica, dos resultados encontrados pelo único ensaio clínico nacional finalizado que avaliou esta intervenção (REBEC RBR-44kg5x). Complementarmente, buscou-se a compilação dos resultados já publicados na literatura médica para a infiltração intralesional de derivados de antimônio, a serem utilizados na análise de sensibilidade da avaliação de custo-efetividade. Assim, etapa inicial e imprescindível da análise econômica pretendida foi a RS de todos os estudos disponíveis descrevendo taxa de cura com o emprego da terapia por infiltração intralesional de derivados pentavalentes de antimônio. O resultado obtido, que envolveu o total de 5679 pacientes tratados, revelou uma eficácia global de 75% (IC 95% 68-82%). Especificamente no Novo Mundo, a partir de dados de sete estudos com 512 pacientes, a eficácia geral da terapia intralesional foi de 76,9% (IC95% 66-85%, $I^2 = 69,5$). Apesar de útil, a interpretação desta medida sumarizada de efeito exige alguma cautela.

Os estudos que puderam ser reunidos na revisão foram, em sua quase totalidade, considerados de baixa qualidade metodológica, sendo evidenciada, ainda falta de padronização da intervenção, seja do procedimento em si, como da posologia ou regime de tratamento. Limitações que impediram, dentre outras coisas, a identificação de esquema terapêutico ideal em termos de número de infiltrações, intervalo e duração do tratamento. Outra fragilidade detectada na revisão foi o curto período de acompanhamento após o tratamento, o que impediu a avaliação da eficácia da abordagem por infiltração intralesional a longo prazo, bem como do risco de

comprometimento tardio da mucosa, preocupação especialmente presente nos casos de infecção por *L. braziliensis*. Da mesma forma, não só a efetividade, mas também a aceitabilidade e segurança da abordagem por infiltração intralesional em crianças não puderam ser determinadas nesta revisão, em função da inexistência de dados discriminados para esta população. Em relação às especificidades relacionadas à espécie de *Leishmania* envolvida, pequeno número de estudos apresentou a identificação da espécie infectante, o que também limitou análises de desfechos por subgrupos. Além destes aspectos, questões relacionadas à tolerância ao procedimento e à qualidade das cicatrizes são pontos importantes a serem avaliados em futuros estudos. Neste sentido, como proposição para a construção de evidências cada vez mais robustas e de alta qualidade, ressalta-se a importância de que os novos estudos na doença sejam realizados de acordo com as recomendações para harmonização de ensaios em LC publicadas em 2013 (OLLIARO *et al.*, 2013).

Já em relação aos dados de segurança da infiltração intralesional de AM, poucas foram as descrições identificadas nos estudos reunidos por RS. Os autores que avaliaram este desfecho apresentaram descrições superficiais e não quantificadas, impedindo uma análise detalhada deste tópico. Por esta razão, a frequência de ocorrência dos diversos EA descritos com a infiltração intralesional, premissa para a análise de custo-efetividade, foram extraídas do mesmo estudo clínico fase II recém-concluído, do qual também obtivemos a estimativa de eficácia. Tal escolha, se por um lado garante alta confidencialidade da taxa de eventos assumida na avaliação econômica, por outro, pode não representar a realidade da toxicidade relacionada à abordagem, por ser fruto de uma observação realizada em um único centro.

Uma das principais preocupações dos gestores em saúde em todo o mundo é a limitação de recursos a serem investidos. Os custos devem ocupar um papel importante no processo de alocação de recursos a fim de maximizar a oferta de intervenções úteis à população com equidade. Sua finalidade principal é fornecer aos tomadores de decisão informações sobre os prós e contras de uma nova tecnologia em relação às alternativas disponíveis.

No âmbito do SUS, a decisão de incorporar uma nova tecnologia deve, por força de lei, necessariamente considerar a comparação entre a tecnologia objeto de análise e aquela

já incorporada, no que diz respeito aos benefícios clínicos, aos custos para o sistema, à população alvo e às necessidades de infraestrutura na rede de serviços de saúde. A análise de custo-efetividade é uma forma de avaliação econômica completa na qual se examinam tanto os custos como os desfechos em saúde de uma intervenção terapêutica. Nesta perspectiva, a fim de agregar uma evidência completa à discussão da incorporação da terapia baseada na infiltração intralesional de AM, a segunda etapa deste trabalho buscou determinar a relação de custo-efetividade da terapia intralesional com antimoniato de meglumina (IL-AM) comparando-a com a terapia sistêmica com a mesma droga. Este foi o primeiro estudo econômico avaliando a IL-AM no Novo Mundo. No levantamento dos custos diretos gerados pelas duas abordagens terapêuticas comparadas, observou-se que a intervenção IL-MA apresentou o menor custo para o tratamento de LC. Os maiores custos envolvidos no processo foram os honorários dos profissionais médicos, única classe profissional atualmente autorizada a realizar o procedimento no Brasil. Por outro lado, o item mais oneroso envolvido na terapia com AM por via parenteral foi a monitorização da toxicidade durante o tratamento, além dos custos advindos do tratamento dos EA. Nesse cenário, o principal determinante da superioridade da abordagem IL-MA, em termos de custos, é a dispensa da realização da monitorização laboratorial durante o tratamento e a baixa incidência de EA.

Em última análise, a abordagem IL-AM revelou-se de menor custo e foi mais efetiva que a terapia por administração parenteral de AM, sendo por isto considerada terapia dominante na análise de custo-efetividade. A relação custo-efetividade incremental mostrou que a IL-MA resultaria em uma economia de US \$ 864,37 para cada paciente adicional curado, confirmando que a estratégia IL-AM é custo-efetiva no contexto do cenário de saúde pública brasileiro. Os principais aspectos que confirmam a utilidade das análises realizadas são a sua abrangência, já que além dos custos diretos relacionados ao tratamento em si, custos relacionados ao tratamento de EA foram considerados, e a robustez da conclusão, demonstrada pela manutenção da relação de dominância encontrada, mesmo com as variações de parâmetros críticos, incluindo eficácia e custos. Por outro lado, a principal limitação deste estudo de custo-efetividade foi a não inclusão da perspectiva da sociedade, ou seja, dos custos e benefícios pagos e recebidos por todos os grupos da sociedade, tais como as despesas custeadas por pacientes e suas famílias relacionadas a deslocamento, alimentação, subcontratação de pessoas, além da perda de dias úteis trabalhados, e de benefícios outros além da cura da

lesão, como satisfação geral com o tratamento e com a qualidade da cicatriz, por exemplo.

Em síntese, estes resultados confirmam que o tratamento de LC por infiltração intralesional de AM consiste em abordagem atraente no cenário brasileiro. Suas vantagens potenciais seriam, além da possibilidade de implementação em curto prazo por tratar-se de medicamento já registrado e disponível no Brasil e que dispensa investimento em equipamentos específicos, seu uso em ambiente ambulatorial, o uso de esquemas intermitentes sem monitorização laboratorial, além da utilização de menor quantitativo de medicamentos. Suas desvantagens seriam a necessidade de aplicação por profissional especializado, sendo um procedimento invasivo e atualmente considerados de competência exclusiva do profissional médico no Brasil, além da falta de padronização do procedimento.

É importante, contudo, ressaltar que a IL-AM não seria uma alternativa adequada para todos os casos de LC, mas sim para pacientes com poucas lesões cutâneas, considerando a natureza do procedimento, que requer que o medicamento seja infiltrado em cada uma das lesões. Mesmo aceitando essa limitação, a ampla aplicação da abordagem por infiltração intralesional seria significativa, uma vez que pacientes com uma ou poucas lesões cutâneas representam mais de 70% do total de casos de LC nas Américas. Também é importante mencionar outro problema potencial inerente à abordagem intralesional: a exigência de um médico para realizar o procedimento terapêutico. No entanto, tendo em vista a toxicidade ainda maior relacionada ao uso de antimônio parenteral, que também requer acompanhamento e intervenção médica, este aspecto não pode ser considerado como uma desvantagem em comparação com a terapia atualmente mais utilizada.

7 CONCLUSÕES

1. Baseado principalmente na compilação de um corpo relativamente grande de estudos não comparativos, o tratamento de LC por infiltração intralesional de derivados pentavalentes de antimônio tem eficácia similar àquela já descrita para o tratamento por via parenteral com antimônio, com taxas de cura similares na LC do Velho e Novo Mundo.
2. Os custos diretos gerados pelas estratégias de tratamento com AM baseadas na infiltração intralesional e via parenteral, por paciente curado, são de US \$ 330,81 e US \$ 494,16, respectivamente.
3. A abordagem baseada na infiltração intralesional de antimoniato de meglumina é uma estratégia altamente custo-efetiva para o tratamento da leishmaniose cutânea localizada no Brasil, em comparação com o tratamento por administração parenteral com o mesmo medicamento, sendo estimado em R\$1930,91 a economia gerada por paciente adicional curado com a sua incorporação pelo SUS.

8 REFERÊNCIAS

ADHIKARI, R. C.; SHAH, M. Cutaneous leishmaniasis. **Journal of Pathology of Nepal**, v. 7, n. 2, p. 1212, 2017.

AMATO, V. S. et al Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. **Acta Tropica**, v. 105, n. 1, p. 1–9, jan. 2008.

ANTONINI RIBEIRO, Rodrigo et al Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. JBES: **Brazilian Journal of Health Economics/Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, 2016.

BANTA D, ALMEIDA RT. The development of health technology assessment in Brazil. **International Journal Technology Assessment Health Care**. 2009; 25 Suppl 1:255-9.

BARRIOS, L. Aristimu-no et al Intralesional Glucantime in Leishmania braziliensis braziliensis infections. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 1, p. 173-174, 1986.

BASKIN, L. E. What is the difference between pharmacoeconomics and outcomes research. Baskin LE. **Practical Pharmacoeconomics: How to Design, Perform and Analyze Outcomes Research**. Indianapolis (OH/USA): Advanstar Communications, p. 1-4, 1998.

BATTISTA RN, CÔTÉ B, HODGE MJ, HUSEREAU D. Health technology assessment in Canada. **International Journal Technology Assessment Health Care**. 2009; 25 Suppl 1:53-60.

BERGMO, TRINE STRAND. “How to Measure Costs and Benefits of eHealth Interventions: An Overview of Methods and Frameworks.” **Journal of Medical Internet Research** vol. 17,11 e254. 9 Nov. 2015, doi:10.2196/jmir.4521

BERTRAM, Melanie Y. et al Cost–effectiveness thresholds: pros and cons. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 12, p. 925, 2016.

BLUM, J. et al Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 2, p. 158-166, 2004.

BLUM, J. et al Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. **International Health**, v. 4, n. 3, p. 153–163, 2012.

BRASIL. Diretrizes metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2a ed. **Brasília: Ministério da Saúde**, 2014.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Lei Orgânica da Saúde. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o

funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, set. 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2009. 110 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

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. 189 p. : il.

BRITO, N. C.; RABELLO, A.; COTA, G. F. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, 2017.

BROUWER, W. B. et al Productvity costs before and afer absence from work: as important as common? **Health Policy**, Philadelphia, v. 61, n. 2, p. 173-187, 2002.

CAPUCHO, Helaine Carneiro et al Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. BIS. **Boletim do Instituto de Saúde** (Impresso), v. 13, n. 3, p. 215-222, 2012.

CARDONA-ARIAS, J. A. et al Cost-effectiveness analysis of thermotherapy versus pentavalent antimonials for the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 10, n. 2, p. 81–90, 2017.

CARDONA-ARIAS, J. A.; VELEZ, I. D.; LOPEZ-CARVAJAL, L. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: a meta-analysis of controlled clinical trials. **PloS One**, v. 10, n. 5, p. e0122569, 2015.

CHALKIDOU K. Comparative effectiveness review within the U.K.'s **National Institute for Health and Clinical Excellence**. Issue Brief (Commonw Fund). 2009 Jul;59:1-12.

CHULAY, J. D.; FLECKENSTEIN, L.; SMITH, D. H. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 82, n. 1, p. 69–72, 1988.

CHULAY, J. D.; SPENCER, H. C.; MUGAMBI, M. Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 34, n. 4, p. 702–709, jul. 1985.

COHEN, D. J.; REYNOLDS, M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 25, p. 2119–2126, 2008.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório N° 365 - Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2018- Brasília – DF

CUPOLILLO, E. et al A revised classification for Leishmania and Endotrypanum. **Parasitol Today**, v. 16, n. 4, p. 142–144, 2000.

DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M. Systematic review and meta-analysis. **Medicina Intensiva (English Edition)**, v. 42, n. 7, p. 444-453, 2018.

DE MOURA CURTI, Maura Cristiani et al Epidemiological and clinical characteristics of cutaneous leishmaniasis and their relationship with the laboratory data, south of Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 12-16, 2011.

DOWLATI, Yahya. Treatment of cutaneous leishmaniasis (Old World). **Clinics in Dermatology**, v. 14, n. 5, p. 513-517, 1996.

DRUMMOND, M. F. et al (1987a). Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press.

DRUMMOND, M. F. et al Critical assessment of economic evaluation. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**, p. 27–51, 2005.

DUVAL, S.; TWEEDIE, R. A nonparametric “trim and fill” method of accounting for publication bias in meta-analysis. **Journal of the American Statistical Association**, v. 95, n. 449, p. 89–98, 2000.

ESFANDIARPOUR, Iraj et al Adverse effects of intralesional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 10, p. 1221-1225, 2012.

ESPINOSA, D. et al Leishmania OligoC-TesT as a simple, rapid, and standardized tool for molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Peru. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 47, n. 8, p. 2560–2563, ago. 2009.

ESPIR, T. T. et al Evaluation of different diagnostic methods of American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Amazon. **Experimental Parasitology**, v. 167, p. 1–6, 2016.

PARIS, RAJAB M. et al Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. **International Journal of Dermatology**, v. 32, n. 8, p. 610-612, 1993.

FRÉZARD, F. et al Glutathione-induced conversion of pentavalent antimony to trivalent antimony in meglumine antimoniate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 3, p. 913–916, 2001.

GADELHA, A. DOS R. et al Tratamento da leishmanise tegumentar americana com injeções intralesionais de n-metil-glucamina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 65, n. 4, p. 201–203, 1990.

GIL AB, TOLEDO ME, JÚSTIZ FR. La economía da la salud, la eficiencia y el costo de oportunidad. **Revista Cubana de Medicina General Integral** 2001;17(4):395-398.

GOMES, A. H. S. et al Leishmania (V.) braziliensis: detection by PCR in biopsies from patients with cutaneous leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 119, n. 3, p. 319–324, jul. 2008.

GONZÁLEZ, Urbà et al Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2008.

GOTO, Hiro; LINDOSO, José Angelo Lauletta. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 8, n. 4, p. 419-433, 2010.

HAILEY, D. The history of health technology assessment in Australia. **International Journal of Technology Assessment in Health Care** 2009; 25 Sup 1: 61-67.

HIGGINS, Julian PT et al The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, v. 343, p. d5928, 2011..

JABBOUR, M. N. et al The immune microenvironment in cutaneous leishmaniasis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 6, p. 1170–1179, 2015.

KHATAMI, Alireza et al Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis: a systematic review of the randomized controlled trials. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, n. 2, p. 335. e1-335. e29, 2007.

KIM, Dae Hyun et al Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. e381, 2009.

LAYEGH, Pouran et al Efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 2, p. 172-175, 2009.

LAWN, Stephen D. et al Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 3, p. 264-269, 2006.

LIBERATI, A. et al The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

LOPEZ-CARVAJAL, L. et al Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, p. 360, jul. 2016.

LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. [s.l.] **Harvard School of Public Health**, 1996.

LUZ, Zélia Maria Profeta et al Lesion aspirate culture for the diagnosis and isolation of *Leishmania* spp. from patients with cutaneous leishmaniasis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 1, p. 62-66, 2009.

MASMOUDI, A. et al Adverse effects of intralesional Glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **Medecine et Maladies Infectieuses**, v. 36, n. 4, p. 226-228, 2006.

MOAYYEDI, P. Meta-analysis: Can we mix apples and oranges? **The American Journal of Gastroenterology**, v. 99, n. 12, p. 2297, 2004.

MONTENEGRO, J. Cutaneous reaction in leishmaniasis. **Archives of Dermatology and Syphilology**, v. 13, n. 2, p. 187-194, 1926.

MUJTABA, Ghulam; KHALID, Muhammad. Weekly vs. fortnightly intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. **International Journal of Dermatology**, v. 38, n. 8, p. 607-609, 1999.

MUNIR, Abrar; A JANJUA, Shahbaz; HUSSAIN, Ijaz. Clinical efficacy of intramuscular meglumine antimoniate alone and in combination with intralesional meglumine antimoniate in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis. **Acta Dermatovenerologica Croatica**, v. 16, n. 2, p. 0-0, 2008.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I.; DE PAULA-COELHO, V. N. Meglumine antimonate directly increases phagocytosis, superoxide anion and TNF- α production, but only via TNF- α it indirectly increases nitric oxide production by phagocytes of healthy individuals, in vitro. **International Immunopharmacology**, v. 8, n. 12, p. 1633-1638, 2008.

MURBACK, Nathalia Dias Negrão et al Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. 2011.

MURRAY, Christopher JL; ACHARYA, Arnab K. Understanding DALYs. **Journal of Health Economics**, v. 16, n. 6, p. 703-730, 1997.

MURRAY, H. W. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 8, p. 2185-2197, 2001.

MURRAY, H. W. et al Advances in leishmaniasis. **Lancet**, v. 366, n. 9496, p. 1561–1577, 2005.

OLIVEIRA-NETO, M. P. et al Treatment of American cutaneous leishmaniasis: a comparison between low dosage (5 mg/kg/day) and high dosage (20 mg/kg/day) antimony regimens. **Pathologie-Biologie**, v. 45, n. 6, p. 496-499, 1997.

OLIVEIRA-NETO, Manuel P. et al Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil—an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. **International Journal of Dermatology**, v. 36, n. 6, p. 463-468, 1997.

OLIVEIRA, L. F. et al Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Tropica**, v. 118, n. 2, p. 87–96, 2011a.

OLLIARO, Piero et al Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 3, p. e2130, 2013.

OMS/OPAS. Leishmanioses-Informe Epidemiológico das Américas Informe de leishmaniose nº06, fev. 2018. **IN: Organização Pan-Americana da Saúde: Leishmanioses: Informe Epidemiológico nas Américas: Washington: Organização Pan-Americana da Saúde, 2018.**

PACE, D. Leishmaniasis. **The Journal Infection**, v. 69 Suppl 1, p. S10-8, 2014.

PAHO. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Organización Pan-Americana de la Salud, 2013.

PATHAK, M. K.; YI, T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. **The Journal of Immunology**, v. 167, n. 6, p. 3391–3397, 2001.

PAUL, M.; LEIBOVICI, L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 2, p. 97-100, 2014.

PEREIRA, E. DE F. A. et al Molecular diagnosis of leishmaniosis in the Parana state of southern Brazil. **Experimental Dermatology**, v. 17, n. 12, p. 1024–1030, dez. 2008.

PEREIRA, M. L.; DE OLIVEIRA BALDONI, A.; DEL-REI, J. Estudos Farmacoeconômicos no Brasil: onde Estamos? **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 4, p. 13–18, 2014.

PETERS, W.; KILLICK-KENDRICK, R. The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Vol. 1. Biology and Epidemiology. Ed. W. Peters and R. Killick-Kendrick. 550 pages plus index. ISBN 0 12 552101 4. **London: Academic Press, 1987.**

PETERSON, J. et al The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute, 2011.

PHILLIPS, B. Levels of evidence and grades of recommendation. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>, 2001.

PICHON-RIVIERE, A.; AUGUSTOVSKI, F.; GARCIA MARTI, S. The Efficiency Path To Universal Health Coverage: Derivation Of Cost-Effectiveness Thresholds Based On Health Expenditures And Life Expectancy. Updated Country-Level Estimates For 194 Countries. **Value in Health**, v. 20, n. 9, p. A858, 1 out. 2017.

PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M. Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde. 1995.

PONTELLO JUNIOR, Rubens; GON, Airton dos Santos; OGAMA, Alessandra. American cutaneous leishmaniasis: epidemiological profile of patients treated in Londrina from 1998 to 2009. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5, p. 748-753, 2013.

RAMALHO, Dario Brock et al Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 9, 2018.

RASCATI, K. L. Introdução à farmacoeconomia. 12–2009. ed. [s.l.] Artmed Editora, 2009.

REBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. Eficácia e segurança da Miltefosina em comparação com Anfotericina B Lipossomal para tratamento de Leishmaniose Mucosa. Registro: RBR-5r93wn. Fundação Oswaldo Cruz, Brasil. Disponível em: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5r93wn/>. Acesso em 25/03/2019.

REITHINGER, R. et al Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 40, n. 8, p. 1148-1155, 2005.

REITHINGER, Richard et al Cutaneous leishmaniasis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.

REVEIZ, L. et al Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61843, 2013.

RIBEIRO, A. L. P. et al Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial meglumine. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 3, p. 297-301, 1999.

ROBERTS, W. L.; BERMAN, J. D.; RAINEY, P. M. In vitro antileishmanial properties of tri- and pentavalent antimonial preparations. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 1234–1239, 1995.

ROMERO, Gustavo AS; MOLINET, Félix JL; NORONHA, Elza F. Early enlargement of an ulcerated area during leishmaniasis treatment with meglumine antimoniate in Brazil. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 107, n. 4, p. 266-268, 2013.

ROMERO, G. A. S. et al Antibody response in patients with cutaneous leishmaniasis infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* or *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Brazil. **Acta tropica**, v. 93, n. 1, p. 49–56, jan. 2005.

SADEGHIAN, Giti; ZIAEI, Hengameh; SADEGHI, Masumeh. Electrocardiographic changes in patients with cutaneous leishmaniasis treated with systemic glucantime. **Annals Academy of Medicine Singapore**, v. 37, n. 11, p. 916, 2008.

SALDANHA, Ana Cristina R. et al Comparative study between sodium stibogluconate BP 88R and meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis treatment: I. Efficacy and safety. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 4, p. 383-387, 1999.

SHARQUIE, Khalifa E. A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution. **The Journal of Dermatology**, v. 22, n. 10, p. 732-737, 1995.

SHARQUIE, K. E.; AL-TALIB, K. K.; CHU, A. C. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony. **British Journal of Dermatology**, v. 119, n. 1, p. 53-57, 1988.

SILVA-NUNES, Mônica da et al Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar e descrição das populações de flebotômíneos no município de Acrelândia, Acre, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, p. 241-251, 2008.

SILVA, Rosiana Estéfane da et al Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 8, p. 512-516, 2016.

SILVA, Leticia Krauss. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciências e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 501-520, 2003. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000200014&lng=en&nrm=iso>. access on 23 Apr. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232003000200014>.

SINAN. SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>>.

SOÁREZ, Patrícia Coelho de; SOARES, Marta Oliveira; NOVAES, Hillegonda Maria Dutilh. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 4209-4222, 2014.

SOTO, Jaime et al Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. **Clinical infectious diseases**, v. 56, n. 9, p. 1255-1260, 2013.

SOUZA, Carolina Senra Alves de., Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil, René Rachou Institute, 2018.

TRANMER, J. E. et al Valuing patent and caregiver time: a review of the literature. **Pharmacoeconomics**, Pennsylvania, v. 23, n. 5, p. 449-459, 2005.

TUON, Felipe Francisco et al Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. **International journal of dermatology**, v. 47, n. 2, p. 109-124, 2008.

URIBE-RESTREPO, Andrés et al Interventions to treat cutaneous leishmaniasis in children: A systematic review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 12, p. e0006986, 2018.

UZUN, Soner et al Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. **Journal of Parasitology**, v. 90, n. 4, p. 853-859, 2004.

VANNI, Tazio et al Economic evaluation in health: applications in infectious diseases. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 12, p. 2543-2552, 2009.

VASCONCELLOS, Erica de Camargo Ferreira et al Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 2, p. 257-260, 2012.

WEINSTEIN, Milton C.; STASON, William B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. **New England Journal of Medicine**, v. 296, n. 13, p. 716-721, 1977.

WEINSTEIN, M. C., O'BRIEN, B. , HORNBERGER, J. , JACKSON, J. , JOHANNESSON, M. , MCCABE, C. and LUCE, B. R. (2003), Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. **Value in Health**, 6: 9-17. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.00234.x

WHO, “World Health Organization. Health technology assessment”, 2019. [Online]. Available at: <https://www.who.int/health-technology-assessment/en/>.

WHO. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, Switzerland, 22-26 March 2010. WHO technical report series, n. 949, 2010a.

WHO. Leishmaniasis: Epidemiologic situation. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. Acesso em: 3 out. 2018.

WHITEHEAD, Sarah J.; ALI, Shehzad. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. **British Medical Bulletin**, v. 96, n. 1, p. 5-21, 2010.

WORTMANN, Glenn et al. A randomized double-blind study of the efficacy of a 10-or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 3, p. 261-267, 2002.

9 ANEXOS

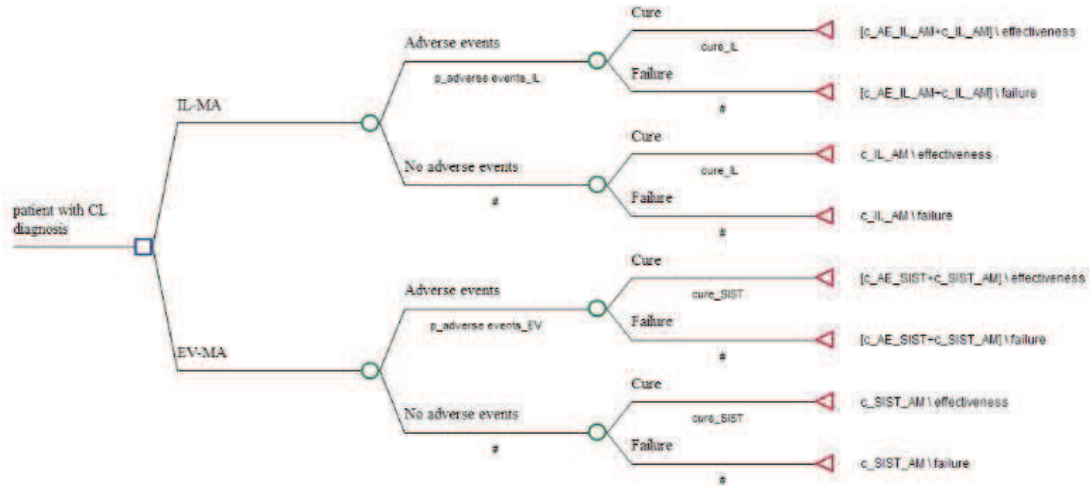


Fig 1. Simplified decision tree model for the analyses of the cost-effectiveness of intralesional infiltration, in comparison with parenteral use of meglumine antimoniate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis.

IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration; EV-MA: endovenous meglumine antimoniate therapy; $p_{adverse\ events_IL}$: probability of adverse events during IL-MA; $p_{adverse\ events_EV}$: probability of adverse events during during EV-MA; $cure_SIST$: cure rate for endovenous meglumine antimoniate therapy; $cure_IL$: cure rate for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_IL_AM : total cost for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_SIST_AM : total cost for endovenous meglumine antimoniate therapy; $c_AE_IL_AM$: total cost related to adverse events during IL-MA; c_AE_SIST : total cost related to adverse events during EV-MA.

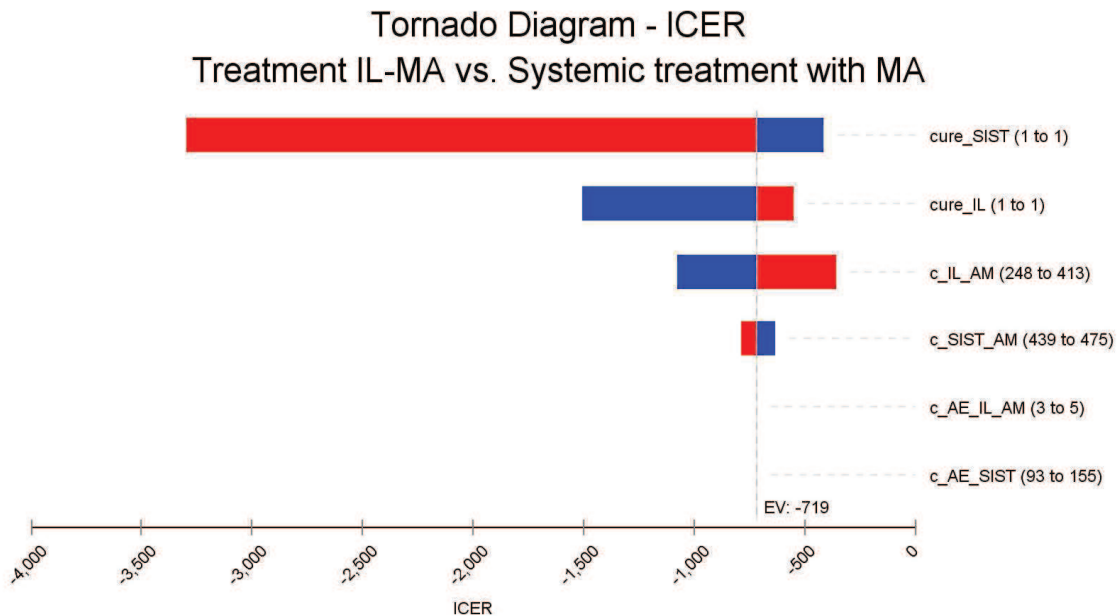


Fig 2. Tornado diagram of deterministic sensitivity analysis.

Notes: Vertical line represents final ICER. Critical variables are represented as horizontal bars. All variables crossed final ICER, which means that none of them was able to affect the result. cure_SIST: cure rate for endovenous meglumine antimoniate therapy; cure_IL: cure rate for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_IL_AM: total cost for meglumine antimoniate intralesional infiltration; c_SIST_AM: total cost for endovenous meglumine antimoniate therapy; c_AE_IL_AM : total cost related to adverse events during IL-MA; c_AE_SIST: total cost related to adverse events during EV-MA.

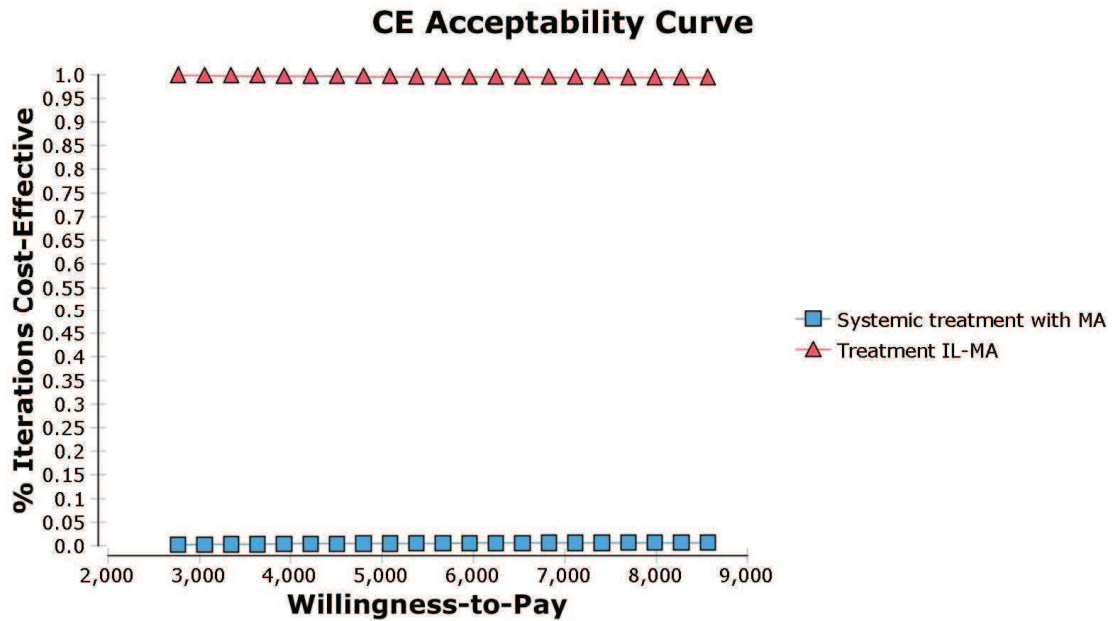


Fig 3. Cost-Effectiveness Acceptability Curve

MA: meglumine antimoniate; IL-MA: meglumine antimoniate intralesional infiltration