

# Leishmaniose Cutânea Difusa (LCD): alternativas terapêuticas

## Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL): therapeutic alternatives

Jackson Mauricio Lopes Costa<sup>1</sup>

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é considerada uma forma clínica rara da leishmaniose tegumentar (LT), descrita em alguns países dos continentes americano e africano<sup>8 12 22 42</sup>. Nas Américas é causada por espécies de parasitas do subgênero *Leishmania*, no Brasil, a *Leishmania (L.) amazonensis* é considerada a única espécie que atua como agente da LCD, sendo transmitida ao homem pela picada de insetos do gênero *Lutzomyia (Lu. Flaviscutellata)*<sup>28 30 43 45</sup>. Caracteriza-se clinicamente, por polimorfismo lesional (papulas, nódulos, placas infiltradas, tubérculos, exulcerações) com comprometimento de extensas áreas corporais<sup>2 6 8</sup>.

A doença tem evolução crônica, com capacidade de produzir deformidades em extremidades, ocorrendo em pacientes considerados anérgicos, com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de *Leishmania*<sup>2 7 24</sup>, iniciando de maneira insidiosa, com lesão única do tipo papulo-nodular, evoluindo de forma lenta, formando placas e múltiplas nodulações não ulceradas. De um modo geral não atinge as mucosas, ou às vezes ocorre de modo discreto infiltração da mucosa nasal por contigüidade, raramente, encontra-se relato de destruição septal ou presença de pólipos nas mucosas labiais e nasais<sup>31 32 47</sup>.

Na derme, o quadro histopatológico caracteriza-se por um infiltrado difuso de macrófagos vacuolizados, repletos de formas amastigotas de *Leishmania* nos vacúolos parasitóforos, com raros linfócitos e plasmócitos, conferindo o aspecto de um granuloma macrofágico<sup>33</sup>. A resposta intradérmica de hipersensibilidade celular tardia com leishmanina (intradermorreação de Montenegro) e de proliferação de linfócitos são sempre negativos, indicando um bloqueio quase total e específico para *Leishmania* dos mecanismos da resposta imune celular, impossibilitando aos pacientes o controle da infecção na pele<sup>6 43</sup>. Corroborando com estes aspectos imunopatológicos, foi demonstrada uma resposta fenotípica de linfócitos T CD4<sup>+</sup> predominantemente do tipo Th2 nos pacientes, nos quais a terapia convencional é freqüentemente acompanhada de recaídas da doença<sup>2 7</sup>.

**Terapêutica atual da LCD:** vale ressaltar que uma das características mais marcantes consiste na sua refratariedade aos

diversos esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento das leishmanioses, com ocorrência apenas de melhora temporária, seguida de freqüentes recaídas após a suspensão do tratamento. Portanto, o seu caráter incurável ainda se constitui em um grande desafio para o manejo clínico destes pacientes<sup>2 13 18</sup>. Os primeiros relatos sobre terapêutica na LCD, pertence a Silva<sup>42</sup>, quando descreveu o uso de antimônio trivalente (Sb<sup>+3</sup> - significando antimônio trivalente), tártaro emético em 1 paciente com LCD sem, entretanto, obter resultado satisfatório. Posteriormente, Convit & Lapenta<sup>12</sup>, na Venezuela e Barrientos<sup>3</sup>, na Bolívia, usaram também sem sucesso esta medicação como terapêutica da LCD em seus respectivos países.

Com o advento dos antimoniais pentavalentes (Sb<sup>+5</sup> - significando antimônio pentavalente), a LCD passou a ser tratada com esta medicação, com insucessos tanto no Brasil como em outros países em que a doença foi descrita. O percentual de falha terapêutica com a utilização do Sb<sup>+5</sup>, usado como única droga na LCD é de 95% segundo alguns autores<sup>9 14 15 18 36</sup>. Apesar deste elevado índice de falha terapêutica do Sb<sup>+5</sup> usado isoladamente na LCD, de um modo geral, para o tratamento das leishmanioses, até o presente momento, as drogas consideradas de 1ª escolha ainda são os antimoniais pentavalentes: antimoniató-N-metilglucamina (Glucantime<sup>®</sup>) e estibogluconato de sódio (Pentostam<sup>®</sup>)<sup>29 32 34</sup>.

Os esquemas propostos são variáveis em doses e duração. O preconizado pela Organização Mundial de Saúde (O.M.S) para doença produzida pela *Leishmania Viannia braziliensis* e por *Leishmania Leishmania amazonensis* é de 20mg de Sb<sup>+5</sup>/kg/dia por um período mínimo de quatro semanas<sup>10 47</sup>. Este esquema representa um avanço em relação à padronização do tratamento, uma vez que permite um maior período contínuo de tratamento com utilização de doses calculadas em mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia e relativamente menores que àquelas anteriormente recomendadas na literatura<sup>37</sup>. Olliaro & Bryceson<sup>34</sup> após análise comparativa da eficácia e toxicidade de vários esquemas, endossam a recomendação da OMS para o tratamento das formas cutâneas da leishmaniose com dose de 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, porém por um período de apenas 20 dias.

O Ministério da Saúde do Brasil<sup>32</sup>, recomenda para as formas cutâneas a dose de 10 a 20 mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia durante 20 dias consecutivos. Caso não ocorra cicatrização completa após 90 dias do término do tratamento, o esquema poderá ser repetido e caso permaneça o insucesso, faz-se necessário avaliação criteriosa do diagnóstico, devendo-se então partir para as drogas consideradas de 2ª escolha (desoxicolato de anfotericina B ou pentamidinas). Nas formas mucocutâneas e mucosas, geralmente causadas por

1. Laboratório de Imunoparasitologia do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Bahia, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Dr. Jackson M. L. Costa. Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ. Rua Valdemar Falcão Nº 121, Bairro Brotas, CEP 40295001, Salvador, BA.

Telefax: 55 71 7176 2279.

e-mail: jcosta@bahia.fiocruz.br

*L. (V) braziliensis*, a dose recomendada é de 20 mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, durante 30 dias consecutivos, podendo prolongar-se até a cura clínica do paciente. Caso não ocorra resposta favorável, é recomendável utilizar as drogas consideradas de 2ª escolha<sup>41</sup>.

Na forma cutânea difusa (LCD), causada pela *L. (L) amazonensis*, a dose recomendada é de 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia, durante 30 dias. Utilizam-se os mesmos critérios de acompanhamento adotados para a forma cutânea. De um modo geral a resposta inicial à terapêutica é habitualmente satisfatória, devendo estes pacientes ser acompanhados por serviço especializado por longo período, devido à elevada frequência de recidivas<sup>24 32 44</sup>.

Embora existam relatos de intoxicação aguda durante o uso de Sb<sup>+5</sup>, as complicações são de aparecimento tardio, relacionadas a altas doses e longa duração do tratamento<sup>24 32 45</sup>. Estas complicações variam desde sintomas considerados leves como artralgia, mialgia, anorexia, febre, passando por alteração funcional hepática e dano hepatocelular transitório e alterações pancreáticas com pancreatite aguda, até morte súbita devido à taquicardia ou fibrilação ventricular<sup>29 35 37</sup>.

A frequência de efeitos adversos relatados varia de 50%, até 83%, com relatos, sobretudo, de artralgia e mialgia em pacientes tratados com doses similares<sup>16 34 37</sup>. Alterações eletrocardiográficas menores como achatamento e inversão da onda T e prolongamento do segmento QT são comuns em tratamentos por mais de 15 dias com doses iguais ou maiores a 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia. O mecanismo pelo qual Sb<sup>+5</sup> produz estas anormalidades é desconhecido, sendo qualitativamente similares as produzidas pelos Sb<sup>+3</sup>. O aparecimento de complicações poderia ser explicado pelo acúmulo do Sb<sup>+3</sup> contido nas ampolas e/ou pela redução do Sb<sup>+5</sup> administrado, à sua forma trivalente, com posterior acúmulo<sup>11 34</sup>.

A refratariedade aos esquemas terapêuticos em pacientes com IT é conhecida, mesmo quando tratados com doses elevadas e por tempo prolongado. Isto ocorre não apenas nos casos de leishmaniose cutâneo-mucosa ou nas formas disseminadas, como também em algumas formas localizadas da doença. Em alguns casos, estas falhas podem ser atribuídas a reinfecção ou alterações nas condições imunológicas, fisiológicas ou nutricionais dos pacientes ou, ainda, a problemas na farmacocinética da droga ou na formulação da medicação utilizada<sup>23 36 47</sup>. Nos casos de LCD, esta não resposta a terapia tem sido atribuída a uma deficiência específica da imunidade celular apresentada pelos pacientes, fazendo com que o tratamento seja, por si só, incapaz de debelar a evolução da infecção, podendo, inclusive, induzir um processo de seleção natural dos parasitas com posterior multiplicação de cepas resistentes aos antimoniais<sup>27 34 35</sup>.

Já foi comprovado, “*in vitro*”, a diferença na sensibilidade natural de diversas cepas de *Leishmania* e a ocorrência de resistência adquirida aos antimoniais pentavalentes<sup>27</sup>. O mecanismo da resistência adquirida aos Sb<sup>+5</sup> seria determinado por frações do genoma do parasita que contém genes de resistência a drogas que poderiam ser desreprimidas por tratamentos subterapêuticos produzindo-se pressão seletiva das cepas menos sensíveis<sup>27 35</sup>.

As drogas de 2ª escolha para o tratamento das leishmanioses, recomendadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, são as diamidinas aromáticas (pentamidinas) e o desoxicolato de anfotericina B que devido às dificuldades de administração e seu potencial tóxico precisam de internação hospitalar, sendo reservadas para casos clínicos especiais como a LCD e casos de IT ou IV refratárias ao tratamento com os antimoniais<sup>32</sup>. Bryceson<sup>9</sup>, na Etiópia, refere cura clínica e conversão da IDRM, após a utilização de dimetassulfonato de pentamidina e Anfotericina B em 17(51,5%) pacientes de sua casuística, sem haver recaída com um seguimento de três anos.

No Brasil tanto a anfotericina B, como as pentamidinas, são utilizadas como drogas de 2ª escolha para o tratamento da LCD<sup>32</sup>. Costa<sup>19 21</sup>, refere uso do isotionato de pentamidina em 5 pacientes, havendo involução das lesões e após 4 meses do uso 4(90%) apresentaram recidiva de algumas lesões em membros inferiores e face e um paciente apresentava-se clinicamente curado, mas desenvolveu diabetes mellitus insulino dependente.

**Alternativas Terapêuticas na LCD:** em função dos constantes insucessos com as drogas consideradas de 1ª e 2ª escolha no tratamento da LCD, tem-se procurado alternativas terapêuticas, seja através da utilização de monoterapia ou da associação de medicamentos que atuem contra a *Leishmania amazonensis*, na tentativa de oferecer opções mais efetivas contra esta forma clínica da IT.

**Monoterapia e/ ou associação de medicamentos como alternativa terapêutica na LCD:** o sulfato de aminosidina vem sendo indicado como alternativa para o tratamento da IT, tendo sido utilizado em um ensaio clínico, no sul do estado da Bahia, por Correia-Filho<sup>25</sup>. O autor relata um percentual de cura similar ao Glucantime® no tratamento de IT causada por *L. (V) braziliensis*, embora estes resultados não tenham sido estatisticamente significativos devido ao insuficiente tamanho da amostra estudada.

Na Etiópia, Tecklemarian *et al*,<sup>46</sup>, referiram sucesso no tratamento da LCD, após uso combinado de estibogluconato de sódio+sulfato de aminosidina em dois pacientes com evolução prolongada da doença. A dose utilizada do sulfato de aminosidina foi de 14mg/kg/peso/dia e do estibogluconato de sódio foi de 10mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/dia por 60 dias, sendo o mesmo mantido por 2 meses após cura parasitológica. O seguimento dos pacientes mostrou a ocorrência de normalização da imunidade específica mediada por células, havendo síntese de IL-2 e IFN- $\gamma$  em um paciente e IL-4 em outro. O seguimento dos pacientes foi de 3 a 21 meses após o tratamento, não sendo observado sinais de recidiva.

Costa<sup>22</sup>, no Brasil, utilizou a associação de antimonial pentavalente+interferon gama (IFN- $\gamma$ ) no esquema: Glucantime® 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/peso dia/E.V/60 dias em 2 séries, com intervalo de 30 dias entre as séries, associado ao IFN- $\gamma$  100 a 400 $\mu$ g/m<sup>2</sup> da área corpórea/dia/I.M variações 2 x 10<sup>6</sup> e 4 x 10<sup>6</sup> a cada 10 dias, continuou a dose de manutenção com Glucantime® 20mg/Sb<sup>+5</sup>/kg/peso/dia/E.V em dias alternados, associado a IFN- $\gamma$ , 4x10<sup>6</sup> (dose máxima tolerada) duração 6 meses. Com esta associação medicamentosa, obteve índice de involução

das lesões de 60% - 3(5 pacientes), com posterior recidiva após 180 dias do término do tratamento em todos os pacientes. Como opção terapêutica, este mesmo autor, utilizou o sulfato de aminosidina (Gabbromicina®) na dose de 18mg/kg/peso dia, aplicações I.M divididas em 2 aplicações de 12/12 horas durante 15 dias, em 2 séries, com intervalo de 30 dias entre as mesmas em 5 pacientes com LCD, verificando involução das lesões, mas, no acompanhamento evolutivo dos pacientes, 4 apresentaram recidiva das lesões e apenas 1 paciente apresentou cura clínica permanente até o presente momento<sup>40</sup>.

Outras associações medicamentosas foram utilizadas na LCD: Costa *et al*,<sup>23</sup>, utilizaram o antimoniato-N-metilglucamina + sulfato de paramomicina em 2 pacientes, havendo involução das lesões com posterior recidiva. Fato similar ocorreu com a associação de pentamidina+alopurinol+interferon gama utilizado em 2 pacientes com LCD no México, havendo involução das lesões com posterior recidiva das mesmas, como complicação um dos pacientes desenvolveu diabetes mellitus insulino dependente<sup>4</sup>.

A demanda clínica por agentes de menor toxicidade e maior eficácia resultou no desenvolvimento de novas formulações lipídicas da anfotericina B. Foram desenvolvidas partículas lipídicas que comparadas às micelas desoxicolato demonstraram diminuição na alteração da célula hospedeira e subsequente redução na toxicidade renal. Essas partículas lipídicas são removidas da circulação por fagócitos mononucleares fazendo com que a droga se distribua especificamente na célula que a *Leishmania* parasita. A correspondência entre a distribuição da droga e a localização do parasita sugere que as leishmanioses sejam as doenças contra as quais as formulações lipídicas da anfotericina B sejam mais eficazes<sup>5 27</sup>.

Atualmente, existem três formulações lipídicas da anfotericina-B-lipossomal disponíveis e que podem ser usadas na LCD: 1. anfotericina B em dispersão coloidal - Liposome Technology, Menlo Park, CA (Amphocil®) que consiste no sulfato de colesterol e anfotericina B, sendo de 4 a 15 vezes mais efetivo que a anfotericina B desoxicolato convencional no tratamento da IV em hamsters (*Mesocricetus auratus*) infectados; 2. Ambisome® (Vestar incorporated, San Dimas, CA) primeiro produto acessível comercialmente desta formulação, mais efetivo e menos tóxico no tratamento das infecções fúngicas sistêmicas. Possui meia vida de duas horas e eliminação em 8 horas, com volume de distribuição de 13 litros. Após atingir seletivamente os macrófagos, as concentrações no baço e fígado excedem gradativamente a concentração plasmática<sup>5 26 41</sup>, e 3. Abelcet® - complexo lipídico de anfotericina B - Cephalon incorporated (Abelcet®) ainda sem confirmação de eficácia nas leishmanioses, mas com, com resultados expressivos em infecções fúngicas<sup>1</sup>.

Saldanha<sup>40</sup>, utilizou uma das formulações lipídicas de anfotericina B (Ambisome®) em 7 pacientes com LCD no estado do Maranhão, Brasil, na dose de 1mg/kg de peso/dia, não ultrapassando a dose diária de 50mg/dia, até atingir a dose total de 2,0 a 2,5g. Caso houvesse necessidade seria realizada uma 2ª série da medicação, obedecendo mesmos critérios utilizados na 1ª série. Apenas um paciente apresentou cura clínica, após acompanhamento evolutivo de 48 meses.

**Imunoterapia e quimioterapia oral:** Convit *et al*,<sup>17</sup>, na Venezuela, utilizaram em três pacientes com LCD imunoterapia, utilizando vacina contendo formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* mortas + Bacilo de Calmett Guerin (BCG) nas seguintes doses: vacina 6x10<sup>8</sup> (0,2ml da suspensão)+BCG 0,15cc intradérmico com aplicação no deltóide, em um total de 7 a 10 injeções. O tempo de acompanhamento evolutivo foi de 10 meses após término da medicação, os resultados preliminares foram considerados satisfatórios pelos autores.

As limitações do tratamento parenteral nas leishmanioses, e o advento de novas drogas orais efetivas contra *Leishmania* abriram perspectivas para o uso destas medicações na LCD. Zerpa *et al*,<sup>48 49</sup>, utilizaram Miltefosine na dose de 2 a 2,5mg/kg/dia, via oral, 1 x ao dia por um período variável de 75 a 218 dias em 16 pacientes na Venezuela. Os resultados iniciais foram animadores, pois no 15º dia da medicação houve involução das lesões de todos os pacientes, que permaneceram até a finalização do tratamento. O seguimento evolutivo mostrou recidiva de lesão em 15(93,7%) pacientes, apenas 1 apresenta-se clinicamente curado até o presente momento (36 meses após término do uso da medicação) (Zerpa, comunicação pessoal, 2008).

Apesar da existência de poucos relatos de cura na LCD com a utilização de distintos esquemas terapêuticos, observa-se que estes resultados nem sempre são reproduzíveis quando realizado em diferentes regiões geográficas, o que justifica a ausência, até o momento, da padronização de um esquema terapêutico eficaz, eficiente e efetivo na LCD. Portanto, os constantes insucessos em sua terapia têm levado os clínicos à utilização de vários tratamentos alternativos, tanto com drogas de uso parenteral, como uso oral, tendo como objetivo curar o paciente, livrando-o, do estigma conferido pela doença em função do caráter deformante, evolução crônica e a necessidade de períodos prolongados de internação hospitalar, o que isola na maioria das vezes, o paciente do seu ambiente social e de suas atividades habituais<sup>9 13 16 23</sup>.

**Crítérios de Cura na leishmaniose cutânea difusa:** Geralmente utilizado em ambas formas de IT, o critério de cura é clínico e caracteriza-se pela cicatrização total das lesões após tratamento específico, no entanto outros critérios podem ser considerados, tais como: parasitológico, histológico e sorológico<sup>20 38 39</sup>.

Recentemente, Saldanha<sup>40</sup>, em sua tese de doutoramento, concluiu que a LCD não deve ser considerada uma doença incurável, propondo um conjunto de parâmetros confiáveis para a conceituação de cura definitiva, dentre os quais, destacou a ausência de lesões ativas por um período mínimo de 36 meses sem utilização de terapêutica específica, associada à normalização de alteração óssea e reversão da IDRM de negativa para positiva. Além disso, a redução dos níveis séricos de IgG4 se mostrou como um possível marcador de cura na LCD.

## REFERÊNCIAS

1. Adedoyin A, Bernardi JF, Swenson, CE, Bolsack LE, Horwith G, Dewit S, Kelly E, Klasterksy J, Sculier JP, Devaleriola D, Anaissie E, Lopez-Berestein G, Llanos-Cuentas A, Boyle A, Branch RA. Pharmacokinetic profile of Abelcet (amphotericin

- B lipid complex injection): combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 41:2201-2208, 1997.
2. Barral A, Costa JML, Bittencourt AL, Barral-Netto M, Carvalho EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *International Journal of Dermatology* 33:474-479, 1995.
  3. Barrientos PL. Um caso atípico de leishmaniose cutâneo-mucosa. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 46: 415-418, 1948.
  4. Becker I, Volkow P, Velasco-Castrejon O, Saliza-Suazo N, Berzunza-Cruz M, Dominguez, JSD, Vargas AM, Remigio AR, Montfort RP. The efficacy of pentamidine combined with allopurinol and immunotherapy for the treatment of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis. *Parasitology Research*. 85:165-170, 1999.
  5. Berman JD, Badaró R, Thakur CP, Wasunna KM, Behbehani K, Davidson R, Kuzde F, Pang L, Weerasuiya K, Bryceson ADM. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Ambisome®) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bulletin of World Health Organization* 76:25-32, 1998.
  6. Bittencourt AL, Barral AL, Costa JML, Saldanha ACR, Badaró F, Barral-Netto M, Freitas IAR. Diffuse cutaneous leishmaniasis with atypical aspects. *International Journal of Dermatology* 31:568-570, 1992.
  7. Bomfim G, Nascimento C, Costa J, Barral-Netto M, Barral A. Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Experimental Parasitology* 84:188-194, 1996.
  8. Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 63:708-737, 1969.
  9. Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. II. Treatment. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 64:369-379, 1970.
  10. Carvalho E, Barral A, Costa JML, Bittencourt AL, Marsden PD. Clinical and immunological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 56:315-325, 1994
  11. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 82:69-72, 1988.
  12. Convit J & Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis disseminada. *Revista Patologia Clínica*. 17:153-158, 1946.
  13. Convit J, Reyes O, Kerdel F. Disseminated anergic american leishmaniasis AMA. *Archives of Dermatology* 76: 213-217, 1957.
  14. Convit J, Kerdel-Vegas F, Gordon B. Disseminated anergic cutaneous leishmaniasis. *British Journal of Dermatology* 74: 132-135, 1962.
  15. Convit J, Pinaroli ME, Rondon AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 66:609-610, 1972.
  16. Convit J, Castellanos PF, Ulrich M, Caste M, Rondon A, Pinaroli ME, Rodrigues N, Bloom BR, Formiga S, Valencillos L, Bretana A. Immunotherapy of cutaneous leishmaniasis. *Journal of Infectious Diseases* 160:104-115, 1989.
  17. Convit J, Ulrich M, Polegre MA, Ávila A, Rodríguez N, Mazzedo M, Blanco B. Therapy of venezuelan patients with severe mucocutaneous or early lesions of diffuse cutaneous leishmaniasis with a vaccine containing pasteurized *Leishmania* promastigotes and Bacillus Calmette-Guérin – preliminary report. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 99:57-62, 2004.
  18. Costa JML, Saldanha ACR, Silva ACM, Serra-Neto A, Galvão CES, Silva CMP. Estado atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão: aspectos epidemiológicos, clínicos-evolutivos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 25:115 – 123, 1992.
  19. Costa JML. Contribuição ao estudo da leishmaniose cutânea difusa no estado do Maranhão, Brasil. I – estudo clínico epidemiológico e evolutivo; II – avaliação terapêutica com associação do antimoniató-N-metilglucamina+interferon gama; isotionato de pentamidina e sulfato de aminosidina. 189 páginas. Trabalho apresentado ao concurso jovem cientista – CNPq, 1993.
  20. Costa JML, Saldanha ACR, Pedrosa e Silva CM, Branco MRFC, Barral A, Carvalho EM, Bittencourt AL. Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 28:45-47, 1995.
  21. Costa JML, Moraes MSC, Saldanha ACR, Barral A, Burattini MN. Diabetes mellitus associated with pentamidine isethionate in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 28:405-407, 1995.
  22. Costa JML. Estudo da Leishmaniose Cutânea difusa (LCD) no Estado do Maranhão- Brasil: Avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre os pacientes e seus familiares. Resumo de tese de doutoramento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 31:89- 93, 1998.
  23. Costa JML, Mendes S, Melo LS, Figueiredo I, Rebelo JMM, Saldanha ACR, Gama, MEA, Barral A. Tratamento da leishmaniose cutânea difusa (LCD) com a associação antimoniató-N-metilglucamina (Glucantime®) e sulfato de paramomicina (Gabbro®). *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 74: 63-67, 1999.
  24. Costa AAUMI, Saldanha ACR, Leite BMC, Ramos B, Assub Jr I, Noronha ALL, Báfica A, Barral A, Corbett CEP, Costa JML. Imaging exams of bone lesions in patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Acta Tropica*. 96: 9-15, 2005.
  25. Correia-Filho D. Estudo comparativo entre o antimoniató de meglumina, isotionato de pentamidina e sulfato de aminosidina, no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis (Lvb)*. Tese de Mestrado Universidade de Brasília, Brasília-DF, 136 páginas, 1993.
  26. Davidson R. Liposomal amphotericin B (Ambisome®) in the treatment of complicated kala-azar under field conditions. *Clinical Infectious Diseases* 21:188-193, 1995.
  27. Grogl M, Thomason TN, Franke E. Drug resistance in leishmaniasis: It's implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 47:117-126, 1992.
  28. Lainson R & Shaw JJ. New world leishmaniasis – The neotropical *Leishmania* species. In: Topley & Wilson Microbiology and microbial infections (9ª edição), Ed. Feg Cox, cap. 229, p.241-66, 1998.
  29. Marsden PD. Pentavalent antimonials. Old drugs for new diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 18:187-198, 1985.
  30. Medina R, Romero J. Estudio clínico e parasitológico de una nueva cepa de *Leishmania*. *Archives Venezuelano Patologia Tropical Parasitologia Medica*. 1:319-353, 1992.
  31. Menezes JA, Reis VLL, Thonon S. Perfuração do septo nasal em leishmaniose "cutis difusa". *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 53:199-209, 1978.
  32. Ministério da Saúde do Brasil, Manual de Vigilância da leishmaniose tegumentar americana, 2ª edição atualizada. Brasília, DF: Série Normas e Manuais Técnicos. Págs. 179, 2007.
  33. Moraes MAP, Silveira FT. Histopatologia da forma localizada de leishmaniose cutânea por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 36:459-463, 1994.
  34. Olliaro P, Bryceson ADM. Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. *Parasitology Today*. 9:323-338, 1993.
  35. Ouellette M, Papadopoulos B. Mechanisms of drug resistance in *Leishmania*. *Parasitology Today*. 9:150-153, 1993.
  36. Rodriguez G, Corredor A, Cáceres E, Cassiano G, Arrouyo C, Palau MT, Boshel J. Leishmaniasis difusa. *Biomédica*. 5: 95-111, 1985.
  37. Sáenz RE, Paz HM, Johnson C, Marvaez E, Vazquez AM. Evaluation de la efectividad y toxicidad del pentostam e del glucantime en el tratamiento de la leishmaniasis cutânea. *Revista de Medicina e Parasitologia*. 12: 148-157, 1987.
  38. Saldanha ACR, Mello e Silva AC, Galvão CES, Pedrosa e Silva CM, Costa JML. Procedência de pacientes portadores de leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão-Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 25:271-273, 1992.
  39. Saldanha ACR, Malheiros TS, Rodrigues CCR, Balby ITA, Costa JML. Alterações ósseas observadas na leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 28:55-56, 1995.
  40. Saldanha ACR. Avaliação da ocorrência de cura clínica na leishmaniose cutânea difusa (LCD) no estado do Maranhão: aspectos clínicos, de imagens e imunológicos. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil. 187 páginas, 2008.
  41. Sampaio RNR & Marsden PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime com anfotericina B lipossomal *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30:125-128, 1997.

42. Silva F. Forma raríssima de leishmaniose tegumentar. Leishmaniose dérmica não ulcerada em nódulos e extensa placas infiltradas e hiperpigmentadas. Janeiro. Separata do volume de Reunião Anual de Dermato-Sifilografos Brasileiros, Rio de Janeiro. 97-103, 1945.
43. Silveira FT. Resultados preliminares do tratamento de dois casos de leishmaniose cutâneo difusa, diagnosticados em diferentes fases evolutivas da doença. (Abstract). Anais do XXIX Congresso da Sociedade Brasileiro de Medicina Tropical. 68, 106, 1993a.
44. Silveira FT, Mayrink W. Leishmaniose cutânea difusa no estado do Para, Brasil. Registro do 1º caso de cura da doença, após associação de quimioterapia com imunoterapia. (Abstract). Anais do XXIX Congresso da Sociedade Brasileiro de Medicina Tropical. 68, 108, 1993b.
45. Silveira FT, Lainson R, Corbertt CE. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 99:239-251,2004.
46. Teklemariam S, Hiwot AG, Frommell D, Miko TL, Ganlow G, Bryceson A. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of Diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopic*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 78: 391-398, 1984.
47. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. WHO Technical Report Series 79. World Health Org. Geneva, 1990.
48. Zerpa O, Blanco B, Kannee C, Ulrich M, Sinderman H, Engel J, Convit J. Treatment of Diffuse cutaneous leishmaniasis with miltefosine: a case report. International Journal of Dermatology. 45:751-753, 2006.
49. Zerpa O, Ulrich M, Blanco B, Polegre M, Ávila A, Matos N, Mendoza I, Pratloug F, Ravel C, Convit J. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but relaps. British Journal of Dermatology. 1-7, 2007.