

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CARLA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS ENTRE 2000 E 2017**

Rio de Janeiro

2021

CARLA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS ENTRE 2000 E 2017**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Inês Fernandes
Pimentel

Rio de Janeiro

2021

Ribeiro, Carla de Oliveira .

Antimoniato de meglumina no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2000 e 2017 / Carla de Oliveira Ribeiro. - Rio de Janeiro, 2021.

141 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2021.

Orientador: Marcelo Rosandiski Lyra.

Co-orientadora: Maria Inês Fernandes Pimentel.

Bibliografia: f. 122-130

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. leishmaniose cutânea. 3. antimoniato de meglumina. 4. infiltração intralesional. 5. tratamento. I. Título.

CARLA DE OLIVEIRA RIBEIRO

**ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM
LEISHMANIOSE CUTÂNEA NO INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS ENTRE 2000 E 2017**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação do
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica
em Doenças Infeciosas

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em:
Membros titulares:

Profa. Dra. Fátima da Conceição Silva
Instituto Oswaldo Cruz- IOC/Fiocruz
Presidente

Prof Dr. Antonio Macedo D'Acri
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
Membro

Prof Dr. Armando de Oliveira Schubach
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz
Membro

Profa. Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos
Fundação Técnico Educacional Souza Marques- FTESM
Membro e revisora

Profa. Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz
Membro

Profa. Dra. Aline Fagundes da Silva
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz
Suplente

Para Carlos e Luiza, meus grandes amores.

AGRADECIMENTOS

Num período de tantos desafios, a união tornou-se fundamental para finalização desta tese. Desta forma, não poderia deixar de agradecer:

A Deus, por me ajudar e fortalecer diariamente.

Ao meu marido Carlos e minha filha Luiza, pelo amor e compreensão. Mesmo nos dias mais árduos, vocês me deram força para não desistir.

Aos meus pais Carlos e Marli, por toda compreensão nas minhas ausências e paciências nesses anos.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, pela ajuda, companheirismo, lições pessoais e profissionais que me fizeram chegar até aqui.

À minha coorientadora Profa. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, pelo apoio, dedicação, calma e firmeza em todo tempo.

À amiga Dra. Liliane de Fátima Antônio, pela incessante perseverança e apoio. Sinto-me privilegiada por sua amizade.

Aos idealizadores do tratamento intralesional no INI, em especial, ao Prof. Dr. Armando Schubach.

À Profa. Dra. Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos, pela presença constante nas bancas, pela idealização e “maternidade” do tratamento intralesional no instituto;

À Profa. Dra. Fátima da Conceição Silva, por plantar a semente da pesquisa na minha vida e por todos os ensinamentos no mestrado;

Ao LaPClin Vigileish por me proporcionar infraestrutura, além do apoio de uma equipe multidisciplinar preocupada em oferecer acompanhamento integral do doente e excelência em pesquisa.

Aos amigos e familiares que, mesmo de longe, sempre me apoiaram, com suas orações.

“A felicidade não se resume na ausência de problemas, mas sim na sua capacidade de lidar com eles.”

Albert Einstein

Ribeiro, C. de O. **Antimoniato de meglumina no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2000 e 2017**. Rio de Janeiro, 2021, 141 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A leishmaniose cutânea (LC) não é uma doença letal, contudo a toxicidade do tratamento sistêmico com antimoniais pentavalentes tem merecido maior atenção nos últimos anos. No Velho Mundo, o tratamento intralesional (IL) é utilizado há décadas, com bons resultados. Recentemente, a Organização Mundial da Saúde recomendou que a via IL fosse utilizada na LC do Novo Mundo, segundo avaliação de risco-benefício para cada paciente. Este estudo objetivou avaliar a via IL e regimes sistêmicos com antimoniato de meglumina (AM), no tratamento da LC, nos pacientes acompanhados no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClin VigiLeish) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. Métodos: Esta tese compôs-se de 2 subprojetos: 1. Estudo clínico prospectivo, com 108 pacientes com LC, acompanhados por avaliação padronizada e seriada, tratados com AM por via intramuscular (IM) ou IL, entre 2008 e 2017. A avaliação da efetividade deu-se por epitelização e cicatrização completa das lesões cutâneas. A avaliação de segurança utilizou uma escala de graduação de gravidade de eventos adversos (EA). Três grupos foram avaliados: regime padrão (RP): 36 pacientes tratados com AM IM na dose de 20 mg de antimônio pentavalente (Sb^{5+}) / quilograma (kg) / dia; regime alternativo (RA): 36 pacientes tratados com AM IM na dose de 5 mg Sb^{5+} / kg / dia; via intralesional (IL): 36 pacientes tratados com AM pela infiltração do fármaco na lesão através de injeções subcutâneas. 2. Análise retrospectiva dos pacientes com LC tratados com AM entre 2000 a 2017. Foram incluídos todos os pacientes com LC na forma localizada que fizeram terapia IL com AM, entre 2000 e 2017. Foram avaliados: as indicações desta terapia, os desfechos de efetividade do tratamento (epitelização e cicatrização definitiva das lesões cutâneas), o tempo necessário para sua ocorrência e os EA associados ao tratamento, em comparação com os pacientes tratados com AM IM. Grupos: RA – 5 mg Sb^{5+} / kg / dia; RP – 10 a 20 mg Sb^{5+} / kg / dia. Resultados: 1. Estudo clínico: não houve diferenças entre os grupos, com relação aos desfechos de epitelização e cicatrização completa ($p = 0,1$; $p = 0,4$, respectivamente). O número de EA totais foi superior no grupo RP ($p < 0,001$). 2. Análise Retrospectiva: Os grupos de RA e IL demonstraram efetividade de 84,3% e 75,9%, respectivamente. No grupo IL, predominaram comorbidades (58,9 %; $p = 0,001$), idade superior a 50 anos (55,6 %; $p = 0,001$) e tempo de evolução de lesão superior a 2 meses (65,6%; $p = 0,02$). O número de EA totais e agrupados em moderados/graves foi superior nos casos tratados com RP. A via IL foi eficaz no tratamento de lesões situadas no segmento cefálico, de lesões periarticulares, e de lesões com maior diâmetro superior a 3 centímetros. Conclusões: Os diferentes esquemas de tratamento com AM avaliados foram efetivos no tratamento da LC, contudo o RA e IL apresentaram menores taxas de EA quando comparados ao RP, na dose recomendada pelo Ministério da Saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Leishmaniose tegumentar americana, leishmaniose cutânea, antimoniato de meglumina, infiltração intralesional, cura clínica, tratamento.

Ribeiro, C. de O. **Meglumine antimoniate in the treatment of patients with cutaneous leishmaniasis at Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases between 2000 and 2017.** Rio de Janeiro, 2021, 141 f. Thesis [Doctorate in Clinical Research in Infectious Diseases] - Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases - Oswaldo Cruz Foundation.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis (CL) is not a lethal disease, however toxicity of systemic treatments with pentavalent antimonials has deserved greater attention in recent years. In the Old World, intralesional treatment (IL) has been used for decades, with good results. Recently, the World Health Organization recommended the use of the IL route in the CL of the New World, according to the risk-benefit for each patient. The objective was to evaluate the IL pathway and systemic regimens with meglumine antimoniate (MA), in the treatment of CL, in patients followed up at Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPCLin VigiLeish) of the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil. Methods: This thesis is composed of 2 subprojects: 1. Prospective clinical study, with 108 patients with CL, followed through standardized and serial evaluations, treated with MA via intramuscular (IM) or IL, between 2008 and 2017. The effectiveness was assessed by epithelialization and complete healing of skin lesions. The safety assessment used an adverse event severity rating scale (AE). Three groups were evaluated: standard regimen (SR): 36 patients treated with IM MA at a dose of 20 mg pentavalent antimonial (Sb^{5+}) / kilogram (kg) / day; alternative regimen (AR): 36 patients treated with IM MA at a dose of 5 mg Sb^{5+} / kg / day; intralesional route (IL): 36 patients treated with MA through the infiltration of the drug into the lesion via subcutaneous injections. 2. Retrospective analysis of patients with CL treated with MA from 2000 to 2017. We included all patients with CL in the localized form who underwent IL therapy with MA between 2000 and 2017. The indications for this therapy, the outcomes of treatment effectiveness (epithelialization and definitive healing of skin lesions), the time required for its occurrence and the AE associated with treatment were compared to patients treated with IM MA: groups AR - 5 mg Sb^{5+} / kg / day; and SR - 10 to 20 mg Sb^{5+} / kg / day. Results: 1. Clinical study: there were no differences among the groups, regarding the outcomes of epithelialization and complete healing ($p = 0.1$; $p = 0.4$, respectively). The number of total AE was higher in the SR group ($p < 0.001$). 2. Retrospective Analysis: The AR and IL groups demonstrated 84.3% and 75.9% of effectiveness, respectively. In the IL group, predominated comorbidities (58.9%; $p = 0.001$), age over 50 years (55.6%; $p = 0.001$) and time of lesion evolution greater than 2 months (65.6%; $p = 0.02$). The number of total AE and moderate / severe AE was higher in the cases treated with SR. The IL route was effective in treating lesions located in the cephalic segment, periarticular lesions, and lesions with larger diameters greater than 3 centimeters. Conclusions: The different treatment schemes with MA were effective in the treatment of CL, however the alternative and intralesional regimens showed lower rates of AE when compared to the standard regimen at the dose recommended by the Brazilian Ministry of Health.

KEYWORDS: American cutaneous leishmaniasis, cutaneous leishmaniasis, meglumine antimoniate, intralesional infiltration, clinical cure, treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Status da endemicidade da leishmaniose cutânea ao redor do mundo em 2018.....	16
Quadro 1. Número de casos registrados de leishmaniose cutânea no Brasil (2005-2018).....	17
Figura 2. Apresentações clínicas da LC. A- Lesão ulcerada típica, antes do tratamento; B- Cicatriz atrófica com áreas de hipo e hiperpigmentação, após tratamento.....	18
Figura 3. Técnica padronizada para aplicação intralesional com AM.....	24
Figura 4. Fluxograma 1. Seleção de pacientes da análise retrospectiva.....	35

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

Figura 1. Leishmaniose cutânea com grandes lesões periarticulares em três pacientes tratados com antimoniato de meglumina intralesional, antes e depois da terapia.....	42
---	-----------

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

Figura 1. Fluxograma de seleção dos pacientes - INI / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil (2008-2017).....	60
Figura 2. Análise de sobrevivência de pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina avaliados segundo epitelização e cicatrização completa – INI / Fiocruz (2008-2017).....	61
Figura 3. Ocorrência de eventos adversos totais (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) pelos grupos analisados - INI / Fiocruz (2008-2017).....	61

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 3

Figura 1. Fluxograma: seleção de pacientes tratados com AM no INI / Fiocruz, 2000-2017.....	105
Figura 2. <i>Follow-up</i> dos pacientes: grupo de regime padrão.....	106
Figura 3. <i>Follow-up</i> dos pacientes: grupo de regime alternativo.....	107
Figura 4. <i>Follow-up</i> dos pacientes: grupo de via intralesional.....	108
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier dos grupos analisados e epitelização/cicatrização completa das lesões cutâneas de leishmaniose.....	109
Figura 6. Eventos adversos entre pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina de acordo com os três grupos.....	110

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 1

Tabela 1. Características de três pacientes com leishmaniose cutânea do Novo Mundo com grandes lesões periarticulares tratadas com antimoniato de meglumina intralesional.....	43
--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 2

Tabela 1. Características de 108 pacientes avaliados segundo os grupos de tratamento no INI / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil (2008-2017).....	62
Tabela 2. Desfechos nos tratamentos analisados - INI / Fiocruz (2008-2017).....	63

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO 3

Tabela 1. Distribuição das características clínicas e laboratoriais de 592 pacientes de acordo com o grupo de tratamento.....	111
Tabela 2. Indicações para tratamento com antimoniato de meglumina intralesional.....	112

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM- antimoniato de meglumina

CAAE- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP- Comitê de Ética em Pesquisa

cm- centímetros

CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

DAIDS- *Adult AIDS Clinical Trials Group*

EA- evento adverso

ECG- eletrocardiograma

ELISA- Ensaio por imunoabsorção por ligação enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

Fiocruz- Fundação Oswaldo Cruz

HIV- Vírus da imunodeficiência adquirida

IL- intralesional

IM- intramuscular

INI- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

LaPClin VigiLeish- Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses

LC- leishmaniose cutânea

LCDi- leishmaniose cutânea disseminada

LCL- leishmaniose cutânea localizada

LCM- leishmaniose cutâneo mucosa

LM- leishmaniose mucosa

LTA- leishmaniose tegumentar americana

mg- miligramas

mL- mililitros

mm- milímetros

ML- *mucosal leishmaniasis*

MS- Ministério da Saúde

OMS- Organização Mundial da Saúde

PCR- Reação em cadeia da polimerase

QTc- intervalo QT corrigido no eletrocardiograma

RA- regime alternativo

RJ- Rio de Janeiro

RP- regime padrão

Sb³⁺- antimônio trivalente

Sb⁵⁺- antimônio pentavalente

SPSS- *Statistical Package for the Social Sciences*

SSG- estibugluconato de sódio

SVS- Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

WHO- *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana: aspectos epidemiológicos e clínicos.....	17
1.2 Tratamento da leishmaniose cutânea	19
1.3 Tratamento intralesional com antimoniato de meglumina.....	22
2. Justificativa.....	26
3. Estudo clínico para avaliação da efetividade e segurança do antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea	28
3.1 Objetivo geral do estudo clínico.....	28
3.2 Objetivos específicos do estudo clínico.....	28
3.3 Materiais, procedimentos e técnicas do estudo clínico.....	28
3.3.1 Desenho do estudo clínico.....	28
3.3.2 Casuística do estudo clínico	28
3.3.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão do estudo clínico	29
3.3.3 Métodos do estudo clínico.....	30
3.3.3.1 Descrição da medicação e esquema de intervenções.....	30
3.3.3.2 Parâmetros de acompanhamento	31
3.3.4 Processamento e análise de dados	32
3.5 Aspectos éticos do estudo clínico.....	33
4. Análise retrospectiva dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina.....	34
4.1 Objetivo geral da análise retrospectiva.....	34
4.2 Objetivos específicos da análise retrospectiva	34
4.3 Materiais, procedimentos e técnicas da análise retrospectiva	35
4.3.1 Desenho do estudo de análise retrospectiva	35
4.3.2 Casuística da análise retrospectiva	35
4.3.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão da análise retrospectiva.....	36
4.3.3 Métodos da análise retrospectiva.....	36
4.3.4 Processamento dos dados da análise retrospectiva.....	36
4.4 Aspectos éticos da análise retrospectiva.....	37
5. Resultados	39
5.1 Artigo 1. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities.....	40
5.2 Artigo 2. Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente.	45
5.3 Artigo 3. An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil. Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente.....	64
6. Discussão.....	113
7. Conclusões.....	118
7.1 Estudo clínico para avaliação da efetividade e segurança do antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea.....	118

7.2 Análise retrospectiva dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina.....	118
8 Perspectivas.....	121
Referências bibliográficas.....	122
Anexo I.....	131
Anexo II.....	133
Anexo III.....	134
Anexo IV.....	135
Anexo V.....	140
Produções científicas durante o doutoramento	141

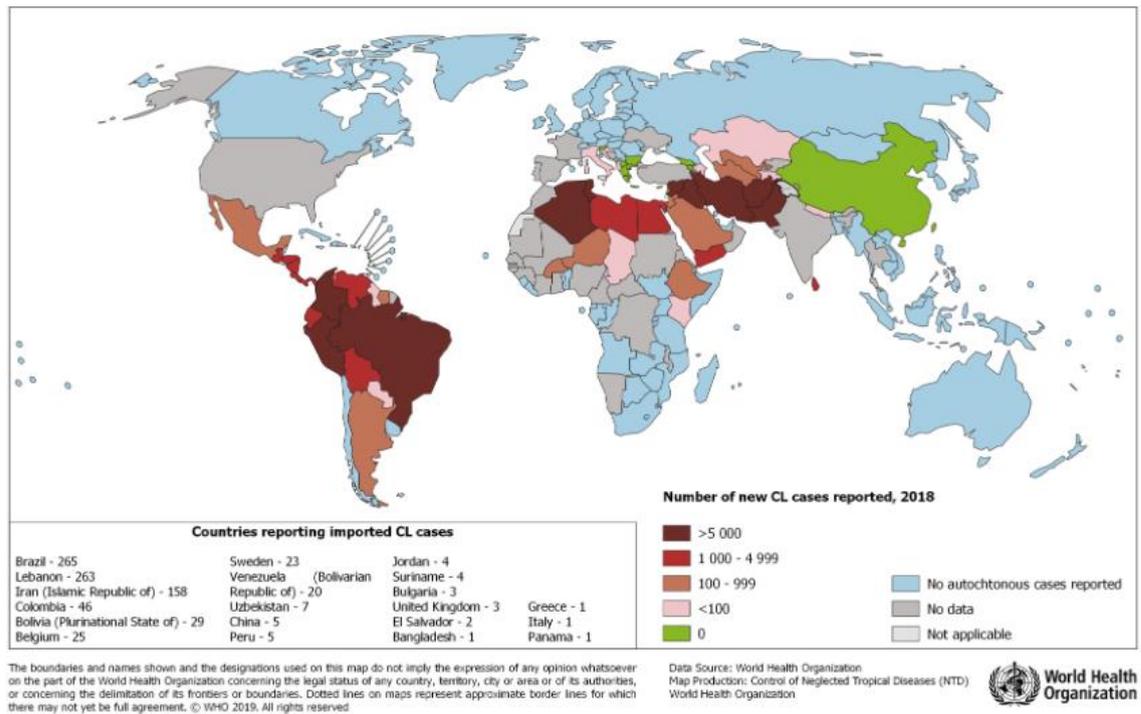
1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é importante doença endêmica no Brasil. Entre 2009 e 2018, o número médio de casos anuais de LTA foi de 19.331, com um coeficiente de detecção médio de 9,72 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2020a, 2020b). No ano de 2018, foram diagnosticados 16.432 casos e o coeficiente de detecção foi de 7,88 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2020a; 2020b). É considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ou *World Health Organization* (WHO) como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades (BRASIL, 2017).

Globalmente, ao abordarmos as leishmanioses, há estimativas de mais de 12 milhões de pessoas infectadas e 350 milhões de pessoas em situação de vulnerabilidade para adquirir a doença, além da ocorrência de 20.000 a 30.000 mortes ao ano (WHO, 2020). As leishmanioses são doenças de transmissão vetorial e compõem o grupo de doenças infecciosas negligenciadas, uma vez que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com dificuldade de acesso aos serviços de saúde. Há uma ampla distribuição global e, a maioria dos casos ocorre na África, Ásia e Américas (WHO, 2019).

Estimativas demonstram a ocorrência de 0,9 a um milhão e seiscentos mil casos de leishmaniose cutânea (LC) a cada ano, mundialmente (ALVAR et al., 2012; WHO, 2020). A **Figura 1** demonstra o *status* de endemicidade da LC por país, no ano de 2018 (WHO, 2019).

Figura 1. Status da endemicidade da leishmaniose cutânea ao redor do mundo em 2018.



Fonte: WHO. *Leishmaniasis control programme. Annual country reports*. Disponível em: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Leish_CL_2018.png. Acesso em 13/12/2020.

Aproximadamente 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central. No ano de 2017, mais de 95% dos novos casos de LC ocorreram em seis países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Irã, República do Iraque, e República Árabe da Síria (WHO, 2018). Dos dez países com maior número de casos de LC, quatro estão situados nas Américas: Brasil, Colômbia, Nicarágua e Peru. Dentre os países citados, o Brasil é o terceiro com maior número de casos novos registrados/ano no mundo (BRASIL, 2020a).

No Brasil, têm-se observado redução dos casos de leishmaniose cutânea notificados, desde o ano de 2005 (**Quadro 1**), particularmente nos estados do sudeste. Além disso, a LTA é causada por uma diversidade de espécies com peculiaridades regionais quanto à forma clínica. Contudo, no Brasil, predomina a forma típica de LC.

Quadro 1. Número de casos registrados de leishmaniose cutânea no Brasil (2005-2018).

Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported ⁱ														
Country	2018	2017	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005
Brazil	16432	17526	12690	19395	20418	18226	23547	21395	22397	21989	20123	21530	22397	26685

Fonte: WHO. Disponível em: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHCNUM?lang=en>. Acesso em 13/12/2020.

1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana: aspectos epidemiológicos e clínicos

No Rio de Janeiro (RJ), a LTA é causada por *Leishmania braziliensis*, cuja transmissão é dependente da adaptação de diversos vetores ao ambiente domiciliar e peri-domiciliar, com destaque para *Lutzomyia intermedia* (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994). Além da *Lutzomyia intermedia*, o parasito foi já isolado a partir da *Lutzomyia whitmani* e *Lutzomyia migonei* (BRASIL, 2017). A população de *L. (V.) braziliensis* circulante no RJ parece ser geneticamente homogênea (BAPTISTA et al., 2009). A evolução da doença, após a infecção inicial, bem como a sua apresentação clínica envolve uma tríade complexa, formada por: espécie infectante (BLUM et al., 2012), resposta imunológica do paciente (BRASIL, 2017) e, provavelmente, associação com outras infecções (AZEREDO-COUTINHO et al., 2016). *Leishmania braziliensis* está associada com LC e com leishmaniose mucocutânea, e *Leishmania amazonensis* com LC, inclusive com a forma difusa anérgica (BRASIL, 2017). A maioria dos pacientes infectados com *Leishmania braziliensis* apresenta a forma cutânea típica, com localização variada das lesões (BRASIL, 2017).

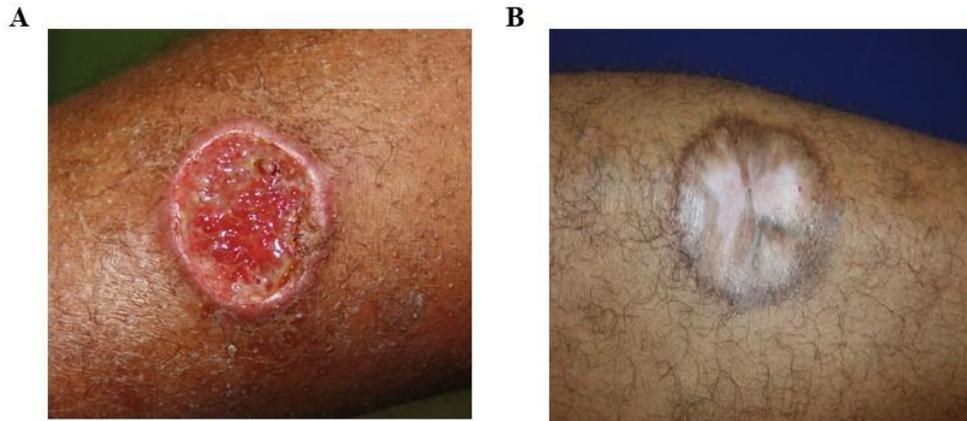
As diferentes espécies infectantes podem determinar quadros clínicos distintos e exibir graus variados de sensibilidade à terapêutica, ocorrência de complicações mucosas (WHO, 2010), bem como de cura espontânea (OLIVEIRA-RIBEIRO et al., 2017), configurando múltiplos cenários que precisam ser considerados na abordagem de cada caso.

A partir da interação parasito-hospedeiro, a infecção pode tornar-se subclínica (FAGUNDES, 2007) ou evoluir para as formas clínicas: cutânea localizada, cutânea disseminada (LCDi), difusa, ou cutaneomucosa (BRASIL, 2017).

A úlcera típica de LC é indolor e geralmente localizada em áreas expostas à picada de insetos; com formato arredondado ou ovalado; medindo até alguns centímetros; base eritematosa, infiltrada e com consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas; fundo avermelhado e com granulações grosseiras (PESSÔA & BARRETO, 1948) (**Figura 2A**).

Após o tratamento, as lesões cutâneas deixam cicatrizes atróficas, deprimidas, de superfície lisa, com áreas de hipo/hiperpigmentação e traves fibrosas (**Figura 2B**).

Figura 2. Apresentações clínicas da LC. A- Lesão ulcerada típica, antes do tratamento; B-Cicatriz atrófica com áreas de hipo e hiperpigmentação, após tratamento.



Fonte: Lyra MR. Arquivo pessoal.

Caso não tratadas, as lesões tendem à cura espontânea em período variável (MARSDEN et al., 1984), ou permanecem ativas por anos e podem coexistir com lesões mucosas posteriores (MARSDEN, 1986). Uma revisão sistemática sobre a LTA apontou uma porcentagem baixa (6,0%) de cura espontânea na LC causada por *L. (V.) braziliensis* (COTA et al., 2016). No RJ, onde esta espécie predomina largamente, observou-se prevalência de 2,9% deste fenômeno (OLIVEIRA-RIBEIRO et al., 2017).

A ocorrência de lesões muito numerosas é incomum, sendo a LCDi definida pela presença de 10 ou mais lesões cutâneas, em partes não contíguas do corpo (BRASIL, 2017).

A leishmaniose mucosa (LM) ou cutaneomucosa (LCM) ocorre em uma pequena proporção de casos, atingindo a mucosa nasal, oral, da faringe e/ou da laringe. Manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, nestas localizações (BRAHIM et al., 2017; MARSDEN, 1986). A ocorrência de LM é maior nas áreas de transmissão recente e menor nas áreas onde a endemia é mais antiga, estando relacionada aos níveis de endemicidade (BEDOYA-PACHECO et al., 2011).

Marzochi & Marzochi propuseram uma classificação da doença baseada em aspectos clínicos e evolutivos. Desta forma, a LTA foi dividida em: grupo subclínico (leishmaniose cutânea inaparente ou subclínica); grupo cutâneo [leishmaniose cutânea localizada (LCL), LCD, leishmaniose cutânea difusa]; grupo mucoso ou leishmaniose mucosa (leishmaniose mucosa tardia, leishmaniose mucosa de origem indeterminada, leishmaniose mucosa

primária); grupo misto ou leishmaniose mucocutânea (forma mucocutânea concomitante, forma mucocutânea contígua); e, finalmente o grupo linfático ou leishmaniose linfática (MARZOCHI; MARZOCHI, 1994).

A confirmação diagnóstica de LC pode ser feita por visualização ou isolamento de parasitos por um dos seguintes métodos: cultura para *Leishmania*, reação da polimerase em cadeia (PCR) para *Leishmania*, ou visualização de formas amastigotas no exame histopatológico convencional e/ou exame imunohistoquímico de fragmento de lesão cutânea, coletado através de procedimento de biópsia. Exames imunológicos incluem a intradermoreação de Montenegro e exames sorológicos, como imunofluorescência indireta e teste imunoenzimático (ELISA- *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Excepcionalmente, o diagnóstico de LC é feito por critério clinicoepidemiológico (BRASIL, 2017).

1.2 Tratamento da leishmaniose cutânea

A inexistência de um tratamento eficaz e com baixo potencial de toxicidade torna-se um dos principais desafios no manejo clínico dos pacientes com LC. As opções terapêuticas para LC, disponibilizadas pelo MS e disponíveis no Brasil através do Sistema Único de Saúde são o antimoniato de meglumina (AM), o isetionato de pentamidina, a anfotericina B e, a partir de 2021, a miltefosina, todos fármacos com potencial de toxicidade importante (BRASIL, 2017).

A medicação mais utilizada, de acordo com as recomendações vigentes (BRASIL, 2017; OPAS, 2013; WHO, 2010), é o antimônio pentavalente (Sb^{5+}). Trata-se da pró-droga do antimônio trivalente (Sb^{3+}), terapêutica proposta em 1912, por Gaspar Vianna, no Instituto Oswaldo Cruz, quando do uso do tártaro emético (FRAIHA NETO, 1986; VIANNA, 1912). Existem dois derivados pentavalentes de antimônio disponíveis: o AM e o estibogluconato de sódio (SSG), sendo que apenas o primeiro deles é distribuído no Brasil.

O AM apresenta-se comercialmente em frascos de 5 mililitros (mL), contendo 1,5 gramas do antimoniato bruto, o que corresponde a 405 miligramas (mg) de Sb^{+5} ; cada mL contém 81 mg de Sb^{+5} . Trata-se de medicação leishmanicida, que interfere na bioenergética das formas amastigotas de *Leishmania* sp. De forma sucinta, a glicólise e a oxidação dos ácidos graxos, são inibidas, com consequente redução na produção de trifosfato de adenosina e de trifosfato de guanosina (BRASIL, 2017). Este fármaco pode ser utilizado para o tratamento de todas as formas clínicas da leishmaniose tegumentar (BRASIL, 2017).

Nos casos de LCL com lesões de qualquer tamanho ou localização, o MS recomenda o tratamento com AM na dose de 10 a 20 mg de Sb^{5+} /quilograma (kg) de peso/dia, pelas vias endovenosa ou intramuscular (IM), por 20 dias seguidos [regime padrão (RP)], respeitando-se o limite máximo de 3 ampolas diárias (BRASIL, 2017).

O tratamento com AM na dose de 5 mg Sb^{5+} /kg/dia por 30 dias (de forma contínua ou em séries de dez dias), amplamente utilizado no Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClin VigiLeish) do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), foi considerado pelo MS, neste mesmo manual (2017), como um esquema alternativo para tratamento da LC e da LM no estado do RJ:

De acordo com pesquisas desenvolvidas na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz-RJ), esquemas terapêuticos constituídos de doses baixas de antimoniato de meglumina podem ser seguros e eficazes no tratamento da leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa em pacientes do estado do Rio de Janeiro (BRASIL, 2017, p.104).

Após o término do tratamento com AM sistêmico, não havendo cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deve ser repetido por 30 dias, apenas uma vez. Em caso de não resposta, utiliza-se um dos medicamentos de segunda escolha: desoxicolato de anfotericina B ou o isetionato de pentamidina (exceto em gestantes e lactantes). Em pacientes com idade superior a 50 anos, insuficiência renal, cardíaca ou hepática, gestantes ou transplantados renais, cardíacos ou hepáticos, o fármaco de primeira escolha é a anfotericina B lipossomal (BRASIL, 2017). Nas gestantes, quando não for possível adiar o tratamento para o período pós-parto, recomenda-se como opção de primeira escolha a anfotericina B lipossomal. Uma opção terapêutica é o desoxicolato de anfotericina B, no terceiro trimestre da gestação, como droga de segunda escolha nos casos em que não houver resposta satisfatória (BRASIL, 2017).

Nas formas cutâneas localizadas, com lesão única de até 3,0 centímetros (cm) de diâmetro, além do tratamento de primeira escolha já descrito, a infiltração (IL) com AM é considerada uma opção terapêutica (BRASIL, 2017).

Em pacientes provenientes de áreas com predomínio de *Leishmania guyanensis*, presença de lesão única ou múltipla de qualquer tamanho e localização, as opções terapêuticas de primeira escolha são: isetionato de pentamidina (exceto para os casos com comorbidade renal, hepática ou cardíaca, diabéticos, gestantes, lactantes) e a anfotericina B lipossomal (em casos de insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos;

gestantes, e para pacientes com idade a partir de 50 anos). Como segunda escolha, recomenda-se o AM e o desoxicolato de anfotericina B (BRASIL, 2017).

A falha terapêutica é definida como ausência de remissão clínica após dois esquemas terapêuticos regulares (BRASIL, 2017). O critério de cura é definido pela epitelização completa de todas as lesões e o desaparecimento de crosta, descamação, infiltração e eritema. Espera-se melhora progressiva e que a epitelização completa ocorra em até 90 dias após a conclusão do primeiro esquema terapêutico, além do desaparecimento de crostas, descamação, infiltração e eritema, até o 180º dia (BRASIL, 2017).

O sucesso relatado na literatura com os antimoniais varia largamente. Em uma coorte de pacientes com LC, no estado do Mato Grosso, os fatores associados à falha terapêutica incluíram mais de 3 lesões, tratamento prévio para leishmaniose, peso corporal superior a 68 kg e esquema terapêutico incompleto. Neste estudo, definiu-se má resposta terapêutica como a não cicatrização da lesão cutânea ou sua recrudescência durante os 3 meses de seguimento após o fim do 1º esquema, independente de sua regularidade (RODRIGUES et al., 2006).

No LaPClin VigiLeish do INI, Fiocruz, os pacientes com LC são tratados rotineiramente com AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias (SAHEKI et al., 2017; SCHUBACH et al., 2005). Mesmo que não ocorra epitelização das lesões ao final do tratamento, este é interrompido e o paciente é reavaliado periodicamente até que ocorra a epitelização das mesmas. Nos meses seguintes, deverá ocorrer o sucessivo desaparecimento das crostas, da descamação, da infiltração e, finalmente, do eritema, com o desenvolvimento de cicatriz atrófica, hipertrófica ou imperceptível (SAHEKI et al., 2017), na dependência do tamanho e localização das lesões que lhe deram origem.

De 2008 a 2013, foi realizado no LaPClin VigiLeish um ensaio clínico simples cego, controlado e randomizado para tratamento da LC com AM por via IM em diferentes doses e tempos de tratamento. O ensaio clínico que avaliou as diferenças entre o AM pela via IM concluiu que baixas doses utilizadas no tratamento da LC (5 Sb⁵⁺mg/kg/dia) quando comparadas às doses classicamente preconizadas (20 Sb⁵⁺mg/kg/dia) apresentam taxas de cura de aproximadamente 78%, com menor toxicidade associada (SAHEKI et al., 2017).

Outras possibilidades terapêuticas são descritas, embora sustentadas por evidência clínica limitada - especialmente nas Américas - tais como azóis por via oral, paromomicina pomada (KIM et al., 2009), termoterapia (CARDONA-ARIAS et al., 2015), crioterapia (GRIENSVEN et al., 2016), terapia por radiofrequência, e a miltefosina (GONZÁLEZ et al., 2008).

Os eventos adversos clínicos mais frequentemente associados aos antimoniais pentavalentes são dor musculoesquelética, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, cefaleia, anorexia, mal-estar (SAHEKI et al., 2017), astenia, fadiga, febre, exantema, eritema, urticária (OLIVEIRA et al., 2011), reações cutâneas graves (ROMERO et al., 2003) e herpes zoster (OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; PASSOS et al., 2001). Já a administração IM foi associada mais frequentemente à dor no local de aplicação (KROLEWIECKI et al., 2007). Na administração endovenosa, os EA mais frequentes são tromboflebite, flebite e edema (ARANA et al., 1994; OLIVEIRA et al., 2011). A pancreatite foi relatada em diversos estudos (LYRA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2011). A hepatite foi considerada um evento raro, associado ao regime padrão (MARTINEZ et al., 1997). Os EA laboratoriais mais frequentes são a elevação das enzimas hepáticas e pancreáticas (SAHEKI et al., 2017; SOTO et al., 2004). Os EA relacionados ao eletrocardiograma (ECG), mais frequentemente relatados foram prolongamento do intervalo QTc e distúrbios de repolarização ventricular (OLIVEIRA et al., 2011).

1.3 Tratamento intralesional com antimoniato de meglumina

A experiência com a infiltração IL de antimoniato de meglumina se acumula há várias décadas, em especial no Velho Mundo (MORIZOT et al., 2013), mas também nas Américas (SOTO et al., 2013) e no Brasil (DUQUE et al., 2019; GADELHA et al., 1990; OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; SILVA et al., 2016; VASCONCELLOS et al., 2012;). Como vantagens dessa modalidade terapêutica, podemos apontar o baixo investimento em equipamentos e o uso de doses mais baixas de antimônio que as utilizadas no tratamento sistêmico, o que acarreta redução da toxicidade. Em 2010, A OMS recomendou que os tratamentos locais fossem avaliados no Novo Mundo, de acordo com o risco-benefício em cada caso (WHO, 2010). Em 2013, a terapia intralesional (IL) foi incluída no guia regional de manejo das leishmanioses (OPAS, 2013), apesar de apresentada como opção de tratamento com evidência e força de recomendação baixas, em decorrência da inexistência de estudos controlados que corroborassem a utilização da técnica.

Pacientes com poucas lesões e impossibilidade de receber medicação parenteral ou com sinais de toxicidade ao antimonial por via sistêmica, seriam candidatos em potencial ao tratamento com AM por via IL (DUQUE et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2012).

O MS recentemente recomendou a via de tratamento IL como opção terapêutica em casos de forma cutânea localizada de leishmaniose tegumentar causada por *Leishmania*

braziliensis e por outras espécies de *Leishmania*, desde que haja lesão única com até 3 cm no seu maior diâmetro, em qualquer localização, exceto cabeça e regiões periarticulares, incluindo recidiva cútis e em casos sem imunossupressão (BRASIL, 2017). Preconiza-se, neste manual, a realização de uma a três aplicações, por via subcutânea de, aproximadamente, 5 mL por sessão, com intervalo de 15 em 15 dias do AM IL (BRASIL, 2017). Divergindo das recomendações do MS, temos tratado lesões periarticulares e em segmento cefálico (mesmo aquelas com diâmetro superior a 3 cm) com eficácia, segurança e boa tolerabilidade (OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; PIMENTEL et al., 2017).

Duque e colaboradores avaliaram 30 pacientes com LC tratados com AM IL comparando-os a 76 casos que receberam medicação sistêmica, em uma unidade básica de saúde. A maior parte dos casos do grupo IL apresentava 2 ou mais lesões, com diâmetro superior a 3 cm, localização periarticular ou de segmento cefálico e recebeu volume de AM por sessão superior a 5mL, com taxa de eficácia semelhante entre os grupos e 57% sem relato de eventos adversos, que foram leves a moderados em 43% dos pacientes, sem necessidade de interrupção do tratamento e com resolução após seu término (DUQUE et al., 2019).

Em nosso centro de referência, nos casos de LC nos quais o tratamento IL é indicado, injeta-se volume necessário por via subcutânea para infiltrar a base da lesão em sua totalidade (em geral, de 1 a 15 mL) (BRASIL, 2017; DUQUE et al., 2016). A técnica padronizada de aplicação é descrita na **Figura 3** (DUQUE et al., 2016). A evolução das lesões costuma ser semelhante ao observado com tratamento sistêmico. A critério médico, poderão ser indicadas aplicações adicionais. Em caso de não progressão para cura, considera-se o retratamento (com o mesmo esquema terapêutico ou com uso de medicação sistêmica).

Figura 3. Técnica padronizada para aplicação intralesional com AM*.



A) Utilização de agulha longa de calibre médio e seringa *luer-lock*. Inserir a agulha na pele em um ângulo de 45°, distante 0,5-1,0cm da borda da lesão; (B) injetar AM no tecido subcutâneo em cada quadrante, na direção do centro da lesão; (C e D) injetar o volume necessário para infiltrar a base da lesão, deixando-a intumescente.

*AM: Antimoniato de meglumina.

Fonte: Adaptado de Duque et al., 2016.

Monitorização com exame clínico, ECG, hemograma, provas de função hepática, renal e pancreática é mandatória. Eventos adversos (EA) são presentemente graduados pela proposta do LaPClin VigiLeish [adaptada da *Adult AIDS Clinical Trials Group (version 2.1; July 2017)*] em G1– EA leves; G2– EA moderados; G3–EA graves; G4– risco de morte (ANEXO I).

Tanto com o tratamento IM quanto com o IL, podem ocorrer efeitos adversos clínicos, laboratoriais e de ECG leves ou moderados, contudo na via IL geralmente não há necessidade de interrupção da terapêutica (BRASIL, 2017).

A reação cutânea local ou sistêmica ao AM aplicado por via IM é considerada uma contraindicação de tratamento IL (FERREIRA-VASCONCELLOS et al., 2014). Duque e colaboradores utilizaram a técnica IL preconizada pelo MS em uma unidade de saúde básica em Minas Gerais até epitelização completa das lesões, com ocorrência de eczema local de intensidade moderada como o único EA observado em apenas 1 paciente (DUQUE et al., 2017). Mais recentemente, Rodrigues e colaboradores em uma coorte retrospectiva, no mesmo estado brasileiro, demonstrou associação entre a ocorrência de EA e a interrupção do tratamento, além da correlação entre EA e presença de comorbidades (RODRIGUES et al., 2020).

Ressaltamos que, apesar da via IL ser uma técnica atualmente preconizada pelo MS para tratamento da LCL, há escassez de dados de eficácia e segurança obtidos por estudos metodologicamente adequados. Apesar das diversas publicações demonstrarem a baixa taxa de evolução para formas mucosas (BRAHIM et al., 2017; DUQUE et al., 2019; OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; VASCONCELLOS et al., 2012), a terapia local é classicamente associada a este risco. Ao analisarmos os registros de casos de LTA, no Brasil e em outros países das Américas, observa-se que cerca de 80% dos óbitos por LC/LM ocorreram em pessoas acima de 50 anos, o que indica possível associação com complicações devido ao medicamento ou a doenças de base (WHO, 2019), em uma doença que tem evolução sabidamente não fatal. No Brasil, em 2018, ocorreram 11 óbitos em pacientes com LC, tratados com AM sistêmico (BRASIL, 2019). Este fato justifica a suspeita da toxicidade relacionada ao tratamento ser fator determinante de mortalidade (BRAHIM et al., 2017), tornando ainda mais urgente a recomendação de alternativas para o tratamento das leishmanioses.

Esta tese objetivou descrever a eficácia e segurança do AM aplicado pela via IL em pacientes com LCL atendidos entre 2000 e 2017, e comparar este tratamento ao AM por via sistêmica, utilizado por pacientes com LCL, neste mesmo centro de referência.

2 JUSTIFICATIVA

Apesar do número de casos de LTA apresentar redução progressiva ao longo dos anos, a transmissão da LC e da LM foi considerada intensa no triênio de 2016 a 2018, com aproximadamente 50% da população brasileira vivendo em áreas de transmissão (WHO, 2019).

Embora a LC do Novo Mundo não seja em si uma doença letal, o tratamento com antimoniais sistêmicos pode causar toxicidade relevante (LYRA et al., 2016; MCBRIDE et al., 1995; SAHEKI et al., 2017). Esta letalidade em uma doença cuja evolução é sabidamente não fatal justifica a busca e reconhecimento de alternativas menos tóxicas para o tratamento da doença. A aplicação do AM via IL e na via sistêmica na dose de 5 mg Sb₅₊/kg/dia por 30 dias [regime alternativo (RA)], podem configurar opções viáveis e menos tóxicas.

No Velho Mundo, a via IL de tratamento é utilizada há décadas, com bons resultados (TALLAB et al., 1996). A Organização Mundial de Saúde (2010) recomendou que a via IL fosse avaliada na LC do Novo Mundo, considerando o risco-benefício individual, sendo em seguida feita também esta recomendação pela Organização Panamericana de Saúde (2013) e posteriormente pelo MS (2017).

A utilização do RA, foi concebida e solidificada no nosso centro de referência, por diversos estudos publicados, demonstrando boa eficácia e baixa toxicidade (CATALDO et al., 2018; OLIVEIRA-NETO et al., 1997a; SAHEKI et al., 2017), porém foi incorporado pelo MS com restrições no tratamento da leishmaniose tegumentar.

O tratamento IL é feito no INI em casos selecionados, especialmente em idosos acima de 60 anos e, quando há comorbidades que contraindicam a terapia sistêmica com AM (VASCONCELLOS et al., 2012).

Além disso, um dos grandes questionamentos a respeito da utilização de esquemas com AM que diferem do regime padrão seria uma maior taxa de desenvolvimento de formas mucosas, entretanto, estudos ainda não confirmaram essa hipótese.

O LaPCLin VigiLeish é um centro de referência nacional para LTA, onde o tratamento com AM por via IL é empregado há mais de 40 anos, com bons resultados e baixa toxicidade sistêmica (OLIVEIRA-NETO et al., 1997b). Dispõe de equipe multiprofissional e de recursos técnicos para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de casos de LTA de todo país. Recebe pacientes provenientes de unidades públicas/privadas de saúde, para diagnóstico e

tratamento, inclusive aqueles com condições que dificultam ou impedem a terapia com os medicamentos recomendados ou a utilização de vias sistêmicas

Em virtude do tratamento com RA e pela via IL com AM serem aceitos como opções terapêuticas pelo MS, cumpre conhecer dados relativos à efetividade e EA, de modo a subsidiar a recomendação do seu uso em outras unidades de saúde do País.

Considerando a importância epidemiológica da LC no País e o contexto clínico descrito, esta tese pretende contribuir para o reconhecimento da eficácia e segurança dos regimes terapêuticos com AM para o tratamento da forma localizada de LC.

3 ESTUDO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA

3.1 Objetivo geral do estudo clínico

Descrever a eficácia e a segurança do AM pelas vias IM e IL para o tratamento da LC em pacientes do ambulatório do LaPClin VigiLeish/INI/Fiocruz, entre 2008 a 2017.

3.2 Objetivos específicos do estudo clínico

1. Descrever a efetividade imediata e até 1 ano após o tratamento IM e IL;
2. Descrever a segurança clínica, laboratorial e eletrocardiográfica do tratamento IM e IL;
3. Descrever as frequências de epitelização das lesões e o tempo em dias para obtê-la;
4. Descrever as frequências de cicatrização das lesões e o tempo em dias para obtê-la;
5. Comparar a via IL de tratamento com os achados do ensaio clínico por via IM, sob o ponto de vista dos desfechos clínicos de cura/falha, tempo para obtenção da cicatriz e segurança.

3.3 Materiais, procedimentos e técnicas do estudo clínico

3.3.1 Desenho do estudo clínico

Estudo prospectivo, não concorrente, com avaliação de efetividade e segurança do AM pelas vias IM e IL.

3.3.2 Casuística do estudo clínico

Foram analisados todos os pacientes com LC atendidos no LaPClin VigiLeish-INI - Fiocruz, incluídos no "Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina" com contraindicação à terapia por via sistêmica (hepatopatias, nefropatias, entre outros) ou que

fizeram opção pela via IL e que concordaram em participar deste estudo (firmando o termo de consentimento livre e esclarecido- TCLE). Quando do encerramento do “Ensaio clínico fase III”, 36 pacientes haviam sido incluídos no estudo clínico.

De 2008 a 2013, foi realizado no LaPClin VigiLeish um ensaio clínico simples cego, controlado e randomizado para tratamento da LC com AM por via IM em diferentes doses e tempos de tratamento. Como casuística do estudo clínico IL, foi utilizada amostra de conveniência com objetivo de comparar a via IL com os achados do ensaio clínico por via IM, no tratamento da LC. Desta forma, compararam-se 36 casos de pacientes tratados com AM por via IL, com o mesmo número de pacientes alocados em cada braço do ensaio clínico com AM pela via IM, sob o ponto de vista dos desfechos clínicos de cura/falha, tempo para obtenção da cicatriz e segurança (SAHEKI et al, 2017).

3.3.2.1 Critérios de inclusão e de exclusão do estudo clínico

Critérios de inclusão

1. LC com diagnóstico parasitológico por um ou mais dos seguintes métodos: exame direto (raspado ou *imprint*), histopatológico, cultura, imunohistoquímica ou PCR;
2. Ausência de tratamento anterior com AM nos últimos 12 meses;
3. Presença de alterações basais clínicas equivalentes a EA nível \geq G3 ou
4. Presença de alterações basais laboratoriais equivalentes a EA nível \geq G2 ou
5. Presença de alterações basais eletrocardiográficas equivalentes a EA nível \geq G3 e/ou intervalo QT corrigido no eletrocardiograma (QTc) basal \geq 0,46ms;
6. Escolha do paciente pela via IL de tratamento;
7. Presença de comorbidades que contraindicassem a utilização de AM sistêmico.

Critérios de exclusão

1. Mulheres que não faziam uso de métodos contraceptivos ou o faziam de forma inadequada;
2. Gestantes;
3. Menores de 13 anos;
4. Pacientes com LM ou mucocutânea no processo de investigação diagnóstica.

3.3.3 Métodos do estudo clínico

Os pacientes atendidos no LaPClin VigiLeish foram incluídos nos protocolos de investigação sistematizada, que incluem história epidemiológica, avaliação clínica e exames laboratoriais. As informações foram registradas nos prontuários eletrônico e físico. Os pacientes responderam a questionário padronizado para investigação de EA a cada consulta, durante e logo após o tratamento (**ANEXO II**).

3.3.3.1 *Descrição da medicação e esquema de intervenções*

No Brasil, o AM (Aventis, São Paulo, Brasil) é estocado em temperatura ambiente e distribuído para a rede de saúde pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS. Foi utilizado o fármaco Glucantime® produzido pela Sanofi Aventis-Suzano, Brasil, fornecido pelo MS. Este medicamento foi infiltrado por via IL (tecido subcutâneo) em até 2 aplicações, com intervalo de 21 dias, dependendo da evolução da lesão. Foram empregadas seringas de plástico, esterilizadas, de 5 ou 10 mL, com encaixe de rosca para a agulha, graduadas de 0,1 mL, cujo corpo cilíndrico possui um formato reto, central, simples, com escala de graduação precisa e legível. As agulhas eram descartáveis, esterilizadas, de 25 ou 30 x 0,7 ou 0,8 mm com canhão de plástico atóxico, encaixe perfeito às seringas e um protetor plástico rígido, segundo técnica descrita por Duque e colaboradores (DUQUE et al., 2016).

A técnica utilizada para infiltração do AM segue como padrão as seguintes etapas (vide **Figura 3**): 1) Realizar antissepsia na pele ao redor da lesão. 2) Infiltrar o AM (caso o paciente refira dor, poderá ser utilizada lidocaína 1% injetável). 3) Utilizar agulha relativamente comprida e calibrosa a fim de facilitar a infiltração. 4) Utilizar seringa com conexão de rosca para agulha, porque a resistência encontrada para infiltrar a lesão pode ser grande, levando ao desencaixe abrupto da agulha com extravasamento da medicação. 5) Inserir a agulha na pele, em um ângulo de 45°, distante 0,5 cm a 1 cm da borda da lesão, e aprofundar no tecido subcutâneo, por baixo de cada quadrante, em direção ao centro da lesão. 6) Injetar volume necessário para infiltrar a base da lesão, elevando-a e deixando-a intumescida (5 mL, em geral). 7) Durante a infiltração, pode ocorrer extravasamento em jato do AM pela superfície da lesão. Portanto, recomenda-se o uso de equipamentos de proteção individual (BRASIL, 2017; DUQUE et al., 2016;).

3.3.3.2 Parâmetros de acompanhamento

Desfechos de Efetividade: definição

1. Resposta terapêutica inicial – presença ou ausência de epitelização total das lesões até a consulta do dia 120 (cura recente).
2. Resposta terapêutica tardia – Presença ou ausência de epitelização completa sem crostas, descamação ou infiltração (lesões ulceradas) e involução total da infiltração (pápulas, nódulos, placas), interpretada como cicatrização definitiva (cura tardia), em 180 dias do início do tratamento.

A progressão da lesão para estágio de epitelização e cicatrização completa foi avaliada pelo pesquisador em datas predeterminadas e os dados foram coletados através de ficha de avaliação dermatológica padronizada (**ANEXO III**). O critério de cura foi clínico e, definido pela epitelização das lesões ulceradas (efetividade imediata). Considera-se efetividade tardia a presença de cicatrização da lesão (ausência de crostas, descamação e infiltração).

Desfechos de segurança (EA): definição, intensidade e relação com a medicação do estudo

Considera-se EA qualquer intercorrência, desfavorável ou inesperada, constatada pelo pesquisador ou relatada pelo paciente, com início durante o uso do medicamento ou até 30 dias após sua suspensão. A averiguação de EA foi realizada por rememoração espontânea e pelos resultados dos exames laboratoriais realizados periodicamente. A ocorrência de EA foi questionada segundo ficha padronizada nos dias 20 e 50 nos pacientes tratados pela via IL, e a cada 10 dias durante o tratamento e no dia 50 nos pacientes tratados pela via IM.

A classificação da gravidade de EA (clínicos, laboratoriais e de ECG) se deu segundo as tabelas do **ANEXO I**, adaptadas para as condições do INI/Fiocruz. A relação causal com a medicação do estudo (efeito adverso) foi avaliada e classificada como definitiva, provável ou possível:

1. *Definitiva*: Uma reação que ocorre numa seqüência de tempo razoável após a administração da medicação ou quando seus níveis se estabeleceram nos fluidos corporais e nos tecidos; que segue uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita; que é confirmada pela melhora após parada da medicação e reaparece na exposição repetida.

2. *Provável*: Uma reação que ocorre numa seqüência de tempo razoável após sua administração; que segue uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita; que é confirmada pela melhora após parada da medicação e que não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do indivíduo.

3. *Possível*: Uma reação que ocorre numa sequência de tempo razoável após sua administração; que segue uma resposta padrão conhecida da medicação suspeita, mas que pode ser produzida pelas características do estado clínico do indivíduo ou outros modos de terapia administrada ao indivíduo.

Os parâmetros (desfechos) de efetividade e segurança foram monitorados segundo o cronograma de execução. Os vieses de aferição foram minimizados através da adoção de uma ficha padronizada para coleta de dados, preenchida a cada consulta pela equipe de profissionais treinados. Nessa ficha, havia dados de adesão ao protocolo, informações sobre periodicidade da administração correta (ou não) da medicação, a coleta de amostras biológicas para exames e a ocorrência de EA e dos desfechos de interesse.

3.3.4 Processamento e análise de dados

Os dados foram armazenados em banco de dados, através de consulta aos prontuários físico e eletrônico. Posteriormente, foram analisados com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS- *IBM SPSS Advanced Statistics*), na versão 16.0 e o programa R [R Core Team (2017). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria] na versão 4.0.0, nas seguintes etapas:

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo; localização das lesões; comorbidade; EA; conclusão ou não do tratamento; ocorrência de recidiva) e as medidas de tendência central e dispersão das variáveis quantitativas contínuas (idade; número de lesões; tempo de evolução da doença desde seu surgimento até o diagnóstico; tempo de tratamento em dias; tempo até alcançar os desfechos de efetividade imediata e tardia). Foram descritas as frequências de cicatrização e os tempos mínimo, máximo e mediano até a cicatrização. Foram empregados o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher para verificação da associação entre variáveis categóricas segundo os grupos analisados. A normalidade das variáveis quantitativas foi rejeitada pelo teste de teste de Kolmogorov Smirnov, o que indicou o uso de do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis na identificação

de diferenças segundo os desfechos. Todos os testes estatísticos empregaram nível de significância de 5%.

Os dados eram coletados por meio de uma ficha de avaliação do estudo clínico, que contemplava dados provenientes da ficha de avaliação dermatológica (**ANEXO III**) e do questionário de eventos adversos (**ANEXO II**). Esta ficha foi utilizada para avaliações do estudo clínico, bem como da análise retrospectiva.

3.5 Aspectos éticos do estudo clínico

Este projeto foi submetido ao CEP-INI e aprovado com o número 0055.0.009.000-07, como subprojeto F do projeto principal: Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina. O estudo clínico IL finalizou a fase de inclusão de pacientes em fevereiro de 2017, com 36 participantes. Aos pacientes elegíveis, foi oferecido o TCLE do “Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimoniato de meglumina”.

4 ANÁLISE RETROSPECTIVA DOS PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA TRATADOS COM ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

4.1 Objetivo geral da análise retrospectiva

Avaliar os pacientes com LC tratados com AM por via IL no LaPClin VigiLeish/INI/Fiocruz, entre 2000 e 2017, comparando com os pacientes com LC tratados com AM por via IM na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias, e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias, no mesmo período.

4.2 Objetivos específicos da análise retrospectiva

1. Avaliar a indicação para tratamento IL com AM nos pacientes com LC;
2. Descrever o perfil dos pacientes quanto aos dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes que foram submetidos a tratamento IL com AM;
3. Verificar a ocorrência dos desfechos de epitelização e cicatrização total das lesões de LC;
4. Comparar a ocorrência de epitelização e cicatrização das lesões nos pacientes com LC tratados com AM por via IL e por via IM nas doses de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia;
5. Verificar o tempo para ocorrência dos desfechos de epitelização e cicatrização das lesões de LC nos pacientes tratados com AM IL;
6. Comparar o tempo até a ocorrência dos desfechos de epitelização e cicatrização das lesões de LC entre os pacientes tratados com AM por via IL com aqueles tratados por via IM;
7. Verificar a ocorrência de EA do tratamento IL com AM;
8. Comparar a ocorrência de EA dos pacientes tratados com AM por via IL com os tratados por via IM;
9. Verificar a frequência de insucesso terapêutico com o tratamento com AM por via IL;
10. Descrever os tratamentos utilizados nos casos de insucesso terapêutico com AM por via IL até a obtenção de cura clínica.

4.3 Materiais, procedimentos e técnicas da análise retrospectiva

4.3.1 Desenho do estudo de análise retrospectiva

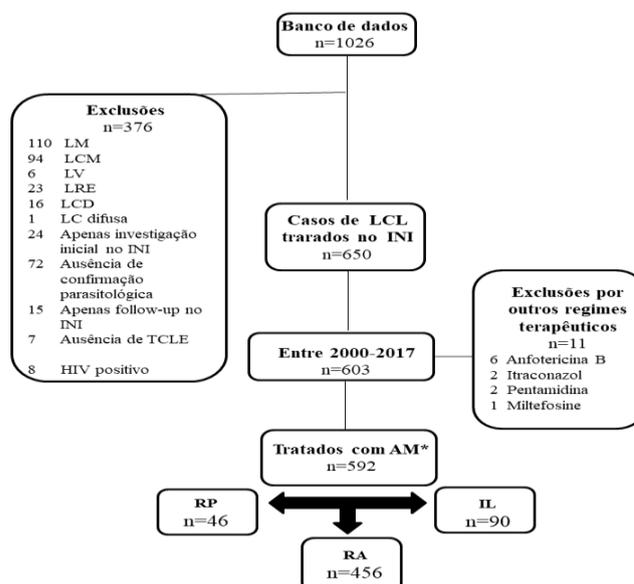
Trata-se de uma coorte histórica, com dados secundários obtidos dos prontuários dos pacientes com LC tratados com AM no LaPClin VigiLeish/INI/Fiocruz, entre 2000 e 2017.

4.3.2 Casuística da análise retrospectiva

Foram analisados dados dos pacientes atendidos no LaPClin VigiLeish entre 2000 e 2017, que fizeram tratamento com AM por via IL e por via IM na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias.

Após análise do banco de dados do LaPClin VigiLeish no período de janeiro de 2000 e dezembro de 2017, com aplicação dos critérios de exclusão, 592 pacientes foram incluídos na análise retrospectiva (**Figura 4. Fluxograma 1**).

Figura 4. Fluxograma 1. Seleção de pacientes da análise retrospectiva.



LCL - leishmaniose cutânea localizada; LM - leishmaniose mucosa; LCM - leishmaniose cutaneomucosa; LV - leishmaniose visceral; LRE - leishmaniose de resolução espontânea; LCD - leishmaniose cutânea disseminada; LTA - leishmaniose tegumentar americana; INI - Instituto nacional de Infectologia Evandro Chagas, TCLE - termo de consentimento livre e esclarecido; HIV - vírus da imunodeficiência humana; RP-regime padrão; RA-regime alternativo; IL-intralesional.

Ao longo das três décadas de experiência com AM IL no Instituto, diferentes protocolos foram adotados para tratamento dos pacientes com LC (desde número de aplicações até o volume total utilizado). A presente análise tem como um de seus objetivos a avaliação das diferentes formas de aplicação, bem como da eficácia deste tipo de tratamento.

4.3.2.1 *Critérios de inclusão e de exclusão da análise retrospectiva*

Critério de inclusão

Todos os pacientes tratados com AM por via IL no LaPClin VigiLeish entre 2000 e 2017 e todos os pacientes tratados com AM por via intramuscular na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias.

Critérios de exclusão

1. Pacientes com LM ou mucocutânea;
2. Pacientes com leishmaniose cutânea difusa;
3. Pacientes com LCD (≥ 10 lesões cutâneas em áreas não contíguas);
4. Portadores de alguma imunodeficiência (HIV, por exemplo).

4.3.3 Métodos da análise retrospectiva

Os pacientes atendidos no LaPClin VigiLeish seguiram os protocolos de investigação sistematizada, que inclui história epidemiológica, avaliação clínica e exames laboratoriais. As informações utilizadas nesta tese estão devidamente registradas nos prontuários eletrônico e físico.

4.3.4 Processamento dos dados da análise retrospectiva

Dados demográficos (sexo, idade), epidemiológicos (local de infecção, tempo decorrido até o diagnóstico) e clínicos (resultados dos exames diagnósticos, motivo para instituição do tratamento por via IM ou IL, número de lesões cutâneas, área das lesões cutâneas, número de infiltrações necessárias, quantidade total de AM infiltrado, resposta ao tratamento instituído) foram coletados dos prontuários. Utilizou-se uma ficha de coleta de

dados, sob a responsabilidade da doutoranda e de seus orientadores. Os dados foram manejados de forma confidencial, de modo a preservar a identidade dos participantes.

Foi realizada a análise descritiva dos casos em que o AM foi utilizado por via IL, em comparação aos pacientes que foram tratados por via IM na dosagem de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias, com relação ao aparecimento de EA, efetividade e o aparecimento tardio de lesões mucosas. Foram descritas as frequências das variáveis categóricas (sexo, local de infecção, etc) e as medidas de tendência central e dispersão (média, mediana, mínimo, máximo) das variáveis quantitativas contínuas (idade, tempo de evolução das lesões, etc).

Foram empregados o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para verificação da associação entre variáveis categóricas. Como o teste de Kolmogorov Smirnov rejeitou a normalidade das variáveis contínuas, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis, a fim de comparar a distribuição das variáveis quantitativas contínuas, quando estatisticamente significativo, realizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Todos os testes estatísticos empregaram nível de significância de 5%.

Foram construídas curvas de sobrevida para comparação do tempo decorrido para os desfechos de epitelação e cicatrização das lesões, entre os pacientes com LC que foram submetidos a tratamento IL e aqueles tratados com AM na dose de 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias e de 10 a 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia por 20 dias. Considerou-se tempo de epitelação o tempo decorrido entre o início do tratamento e a epitelação completa da lesão. Considerou-se tempo de cicatrização o tempo decorrido entre o início do tratamento e a cicatrização completa da lesão. A comparação entre as diferenças das curvas deu-se pelo teste de Log-Rank. Foram censurados os casos de abandono ou que não apresentaram epitelação e/ou cicatrização completa com o primeiro tratamento. As análises foram realizadas utilizando-se os softwares *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS- IBM SPSS Advanced Statistics)*, na versão 16.0 e o programa R [R Core Team (2017). *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*] na versão 4.0.0.

4.4 Aspectos éticos da análise retrospectiva

Aos pacientes ou a seus responsáveis, no casos de menores de idade, foi oferecido rotineiramente, durante os procedimentos para diagnóstico (fotografias, coleta de amostras biológicas para finalidades diagnósticas, armazenamento de amostras para pesquisas futuras),

o TCLE do projeto “Estudo para a sistematização do atendimento de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana no Centro de Referência em LTA - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz”, aprovado pelo CEP do INI/Fiocruz, sob número CAAE 0016.0.009.000-02. A tese desenvolvida foi aprovada pelo CEP institucional sob o número de CAAE 81787917.1.0000.5262 (**ANEXO IV**). Um termo de compromisso e confidencialidade (**ANEXO V**) foi assinado pelos orientadores e pela doutoranda.

5 RESULTADOS

Os resultados oriundos desta tese são apresentados no formato de artigos publicados, submetidos ou em fase de construção. Os artigos são apresentados em sua ordem cronológica de publicação / submissão.

Artigo 1- *Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities.* Artigo publicado na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 50, número 2, páginas 269-72, 2017.

Artigo 2- Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente. Artigo em elaboração.

Artigo 3- *An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil.* Artigo submetido ao periódico *PLOS Neglected Tropical Diseases*, em processo de revisão por pares.

5.1 Artigo 1

Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities.

Este artigo demonstra a boa performance em termos de eficácia e boa tolerabilidade do tratamento IL com AM, em lesões com maior diâmetro superior a 3 cm e em áreas periarticulares, na presença de comorbidades clínicas e laboratoriais. Ele responde parcialmente aos objetivos 1, 2, 3 e 7 da “Análise retrospectiva dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina por via intralesional no LaPClin VigiLeish, 2000 a 2017”.



Case Report

Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities

Maria Inês Fernandes Pimentel^[1], *Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos*^[2],
Carla de Oliveira Ribeiro^[3], *Marcelo Rosandiski Lyra*^[1], *Maurício Naoto Saheki*^[1],
Mariza de Matos Salgueiro^[1], *Liliane de Fátima Antonio*^[1]
and *Armando de Oliveira Schubach*^[1]

[1]. Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. [2]. Escola de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

[3]. Centro de Medula Óssea, Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Abstract

Although New World cutaneous leishmaniasis is not itself a life-threatening disease, its treatment with systemic antimonials can cause toxicity that can be dangerous to some patients. Intralesional meglumine antimoniate provides a viable, less toxic alternative. Herein, we describe an alternative treatment with subcutaneous intralesional injections of meglumine antimoniate into large periarticular lesions of three patients with cutaneous leishmaniasis and comorbidities. This treatment was safe, successful, and well tolerated. This case series suggests that intralesional meglumine antimoniate is an effective therapy for cutaneous leishmaniasis, even with periarticular lesions. This hypothesis should be tested in controlled clinical trials.

Key words: Cutaneous leishmaniasis. Meglumine antimoniate. Intralesional injections.

INTRODUCTION

The first-choice treatment for American tegumentary leishmaniasis (ATL) is systemic pentavalent antimonials. However, these drugs are widely known for their toxic side effects. Recently, the World Health Organization recommended that decisions regarding treatment must be based mainly on the risk-benefit ratio of the intervention for each patient, and that local and less toxic treatments should be explored since mucocutaneous leishmaniasis occurs in less than 5% of cases, and systemic treatment does not prevent its occurrence¹.

The National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), is a referral center for the treatment of ATL in Rio de Janeiro, Brazil. At this institution, intralesional (IL) treatment with meglumine antimoniate (MA) has been performed for over 30 years in selected patients with cutaneous leishmaniasis without mucosal lesions², especially in those with contraindications to the systemic use of MA³. Recently, a standardized protocol of the IL therapy performed in the INI was published⁴.

The Pan-American Health Organization (PAHO) recommends that IL therapy should be administered via the intradermal route in referral centers for single lesions up to 900 mm² in any location except the head and periarticular sites when immunosuppression is absent and patient follow-up is possible⁵. We, however, describe three cases of parasitological confirmed cutaneous leishmaniasis and comorbidities, with larger periarticular lesions, successfully treated with IL MA via the subcutaneous route, and followed-up for at least 12 months after therapy.

CASE REPORTS

Three patients with cutaneous leishmaniasis were treated with IL MA (Aventis Pharma, São Paulo, Brazil), supplied by the Brazilian Ministry of Health, via the subcutaneous route according to standard techniques that have been previously reported⁴. All patients signed informed consent forms for diagnostic procedures and treatment. There was no need for local anesthesia in any patient, and the procedure had good acceptability. No patient relapsed in the subsequent 12-month follow-up. The characteristics of the patients before and after IL treatment with MA are shown in **Table 1**. The aspects of cutaneous lesions before and after treatment (at the time of complete healing) are shown in **Figure 1**.

Corresponding author: Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel.

e-mail: maria.pimentel@ini.fiocruz.br

Received 24 August 2016

Accepted 25 January 2017

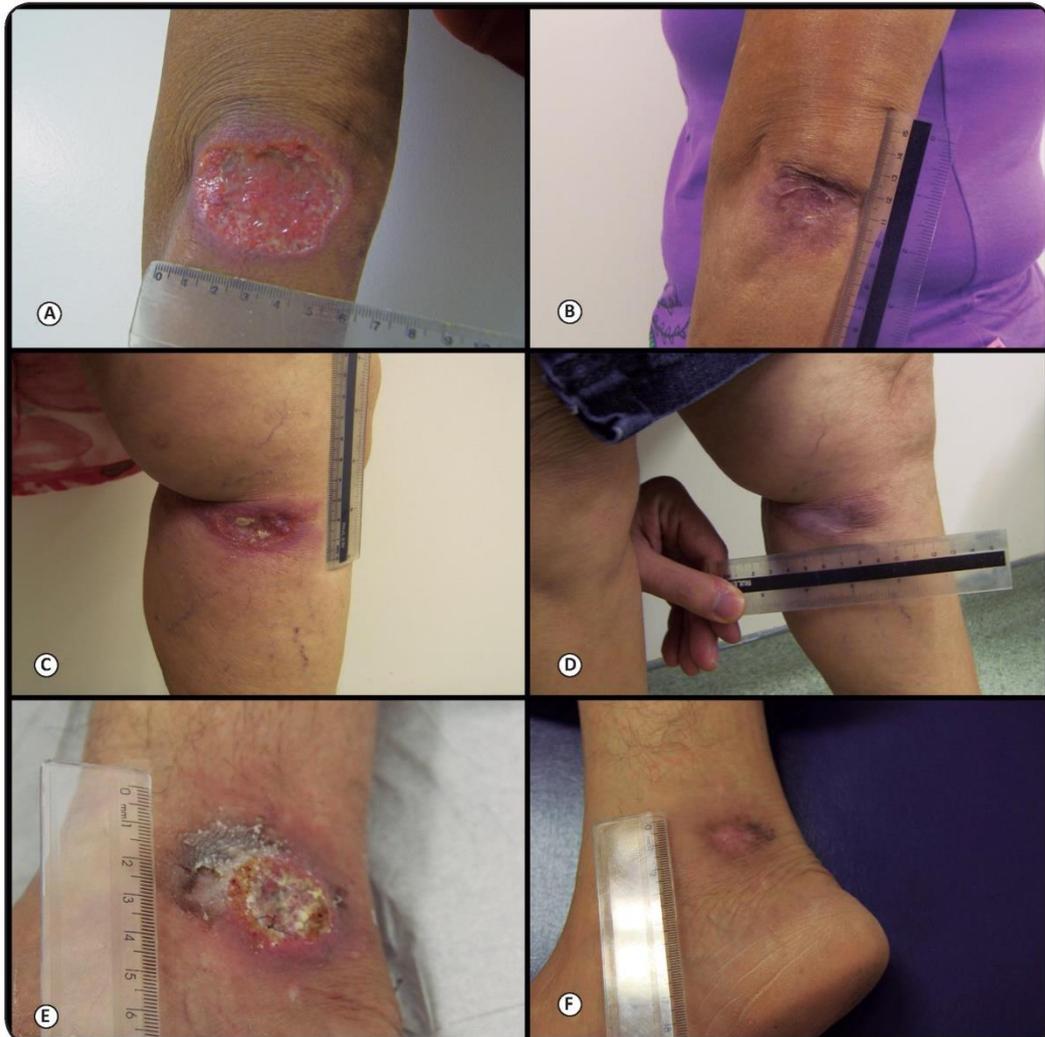


FIGURE 1 - Cutaneous leishmaniasis with large periarticular lesions in three patients treated with intrasional meglumine antimoniate, before and after therapy. Figure 1A, C, and E: Patients 1, 2, and 3, respectively, pre-treatment. Figure 1B, D, and F: Patients 1, 2, and 3, respectively, post-treatment (complete healing).

DISCUSSION

Herein, we describe three cases of parasitological confirmed cutaneous leishmaniasis with large periarticular lesions that were successfully treated with IL MA despite the presence of comorbidities and the paucity of treatment options. All patients were followed-up for at least one year after treatment without relapse or development of mucosal lesions. In the INI/Fiocruz, ear, nose, and throat specialists routinely perform a fiber optic

examination of the upper aero-digestive pathways once a year for at least five years after clinical cure. In our institution, the evolution of treated cutaneous leishmaniasis to mucosal leishmaniasis is a very rare event.

Because of the virtual absence of mucosal leishmaniasis in the Old World, cutaneous leishmaniasis can frequently be managed with local wound care or topical specific treatment¹. In the New World, the rate of occurrence of mucosal leishmaniasis

TABLE 1
Characteristics of three patients with New World cutaneous leishmaniasis with large periarticular lesions treated with intralésional meglumine antimoniate.

Characteristics	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age (years)	63	69	71
Gender	female	female	male
Comorbidities	Angina pectoris, dilated cardiomyopathy, hypertriglyceridemia, 2 previous acute myocardial infarctions	Diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, asymptomatic hyperamylasemia	Community-acquired pneumonia by the time of the diagnosis of cutaneous leishmaniasis
Number of lesions	1	1	1
Length of the major axis	70mm	60mm	40mm
Area of the lesion*	3,023.8mm ²	1,178.1mm ²	942.5mm ²
Location of the lesion	Extensor surface of the left elbow	Upper third, medial face, left leg, near the knee	Right medial malleolus
Method of parasitological confirmation	Culture for <i>Leishmania</i> genus positive in NNN	Culture for <i>Leishmania</i> genus positive in NNN	Presence of amastigotes on histopathology
Disease duration before treatment (months)	4	3.5	3
Number of IL infiltrations	2	2	2
Total amount of infiltrated MA (mL)	19mL	23mL	14mL
Adverse effects of IL MA	Tinnitus, light local edema, transient hyperlipasemia 1.5 times the reference value	No	No
Time interval between infiltrations (days)	21	21	21
Time to epithelialization (months after treatment)	3	1	2.5
Time to complete healing (months after treatment)	8	3	3.5
Follow-up (months after treatment)	12**	66	12

IL: intralésional; MA: meglumine antimoniate; NNN: Novy, McNeal, and Nicolle medium. *Area of the ellipse – formula: major axis/2 X minor axis/2 X π. **Patient 1 died because of previous comorbidities after 12 months of follow-up.

limits the option of not providing specific treatment to a patient with cutaneous leishmaniasis.

Cutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro is almost exclusively due to *Leishmania braziliensis*⁶. A recent systematic review of American cutaneous leishmaniasis revealed a very low (6%) spontaneous cure rate for *L. braziliensis* infection⁷. Specific treatment is thus almost mandatory. Patients with contraindications to systemic treatment, however, can benefit from IL MA treatment^{3,8}. Recently, Soto et al.⁹ found that treatment with IL MA has comparable efficacy to treatment with IL pentamidine in Bolivian patients with cutaneous leishmaniasis caused by *L. braziliensis*.

The PAHO recommendations⁵ were based on the scarce literature available up to 2013 on IL treatment of ATL. However, PAHO also invited researchers to report local experiences in order to establish local and regional profiles. Our experience differs from the PAHO recommendations for IL MA therapy on the following issues: 1) contraindication for periarticular lesions; 2) contraindication for lesions >900mm²; and 3) the use of the intradermal route. Notably, the periarticular location of the lesions did not prevent epithelialization or complete healing in our patients. The large area of the lesions in patients 2 and 3 did not hinder healing process either, although the lesion in patient 1, which was larger than the lesions in the other two patients, took longer to heal. Finally, intradermal infiltration of a considerable amount of medication (>1.0mL) would not be

advisable, if at all feasible. We hypothesize that passive diffusion from the hypodermis could explain the success of IL therapy via the subcutaneous route, which is much easier to perform than intradermal injection is. In addition, although IL therapy can be painful, the discomfort caused by the subcutaneous injection was well tolerated, and local anesthesia was not needed in any patient.

We therefore recommend IL MA when comorbidities hamper or contraindicate systemic treatment, even in larger periarticular lesions. The results obtained with the treatment of these three patients suggest that IL treatment with MA in periarticular lesions, when systemic treatment is not feasible, may be successful, safe, and well tolerated. Good monitoring of the skin lesions and inquiry into complaints of the mucous membranes in the upper aero-digestive tract is desirable for at least one year after treatment. In addition, patients should be instructed to seek medical advice whenever they experience nose- and throat-related symptoms. IL use of MA in ATL should be better studied through controlled clinical trials, including in patients with periarticular lesions.

Acknowledgments

The authors would like to thank Cláudia Maria Valet-Rosalino for the ear, nose, and throat evaluation of all patients; and the staff members of Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz for laboratory and administrative support.

Financial support

This study was supported by *Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas*, FIOCRUZ.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- World Health Organization (who). Control of the leishmaniases. WHO Technical Report Series 949. Geneva: 2010. p. 49-90.
- Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves 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.
- Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB, Conceição-Silva F, et al. Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic treatment from Rio de Janeiro (2000-2006). *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87(2):257-60.
- Duque MC, Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Lyra MR, Pacheco SJB, Marzochi MCA, et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(6):774-6.
- Organización Pan-Americana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington DC: 2013. p. 6-15.
- de Oliveira-Neto MP, Mattos MS, Da-Cruz AM, Fernandes O, Moreira J, Gonçalves-Costa SC, et al. American tegumentar leishmaniasis (ATL) in Rio de Janeiro State, Brazil: main clinical and epidemiologic characteristics. *Int J Dermatol*. 2000;39(7):506-14.
- 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.
- Silva RE, Toledo Jr A, 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
- 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.

5.2 Artigo 2

Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente.

Este artigo responde totalmente aos objetivos do “Estudo clínico para avaliação da efetividade e segurança do antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea”

Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente.

Autores:

Carla Oliveira-Ribeiro^{1,2*}, Marcelo Rosandiski Lyra¹, Liliane de Fatima Antonio Oliveira¹, Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos^{3,4}, Armando de Oliveira Schubach¹, Aline Fagundes da Silva¹, Cintia Xavier Mello⁵, Eliame Mouta-Confort¹, Luciana de Freitas Campos Miranda¹, Claudia Maria Valete-Rosalino^{1,6}, Ana Cristina da Costa Martins¹, Júlia Costa de Faria Gonçalves¹, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira⁷, Leonardo Pereira Quintella⁸, Maria Inês Fernandes Pimentel¹.

¹ Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

² Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Escola de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brasil.

⁵ Laboratório de Referência Nacional para o Diagnóstico Molecular de Leishmanioses, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

⁶ Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁷ Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

⁸ Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Autor correspondente*:

Carla de Oliveira Ribeiro. Email: carla_ribb@yahoo.com.br; carla.ribeiro@inca.gov.br

Resumo

Introdução: Em decorrência da toxicidade das drogas utilizadas no tratamento da leishmaniose cutânea, a redução da morbidade associada à terapia é uma prioridade. O principal objetivo deste estudo é avaliar efetividade e toxicidade de diferentes modalidades de tratamento com antimoniato de meglumina (AM), por via intramuscular (IM) e intralesional (IL), em um centro de referência no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Métodos:** Estudo prospectivo, não concorrente, com 108 pacientes com LC, acompanhados por avaliação padronizada e seriada, tratados com AM por via IM ou IL, entre 2008 e 2017. A avaliação da efetividade deu-se por epitelização e cicatrização completa das lesões cutâneas. A avaliação de segurança utilizou uma escala de graduação de gravidade de eventos adversos (EA). Três grupos foram avaliados: regime padrão (RP): 36 pacientes tratados com AM IM na dose de 20 mg de antimonial pentavalente (Sb^{5+}) / kilograma (kg) / dia, por 20 dias; regime alternativo (RA): 36 pacientes tratados com AM IM na dosagem de 5 mg Sb^{5+} / kg / dia, por 30 dias; via intralesional (IL): 36 pacientes tratados com 2 infiltrações subcutâneas de AM na lesão e intervalo de 21 dias. **Resultados:** As taxas de efetividade dos grupos RP, RA e IL foram 94,3%; 77,8% e 71,4%, respectivamente ($p = 0,1$), com 120 dias a partir do início do tratamento. As taxas de efetividade dos grupos RP, RA e IL foram 69,7%; 61,1% e 54,3%, respectivamente ($p = 0,4$), com 180 dias após o tratamento. Na análise de Kaplan-Meier, o tempo para epitelização foi superior no grupo tratado com a via IL pelo teste de Log-Rank ($p = 0,04$), apesar de não ter havido diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na cicatrização completa. O número de EA totais, clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos foi superior no grupo RP, com significância estatística ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$ e $p = 0,043$, respectivamente). **Conclusões:** Todos os esquemas de tratamento avaliados demonstraram ser efetivos para o tratamento da LC, contudo os esquemas alternativo e intralesional foram significativamente mais seguros.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea, tratamento, antimoniato de meglumina, tratamento intralesional.

1. Introdução

A toxicidade dos fármacos empregados na leishmaniose cutânea (LC) faz com que seu tratamento seja um desafio devido à morbidade e letalidade associadas a ele (NEVES et al., 2009; LYRA et al., 2016; SAHEKI et al., 2017). O fármaco mais utilizado, de acordo com as recomendações vigentes (WHO, 2010; OPAS, 2013; BRASIL, 2017), é o antimônio pentavalente (Sb^{5+}), sendo o antimoniato de meglumina (AM) fornecido pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS) e utilizado em todo o território brasileiro.

Diversos tratamentos foram aventados como opções menos tóxicas para a terapia da LC. Dentre estes, seguindo as recomendações da Organização Panamericana de Saúde (2013) e da Organização Mundial de Saúde, a infiltração intralesional (IL) com AM foi apresentada como opção terapêutica para a forma cutânea da leishmaniose tegumentar americana (LTA) (WHO, 2010; OPAS, 2013; 2019), posteriormente incorporada nas diretrizes de tratamento brasileiras (BRASIL, 2017).

No Brasil, o tratamento IL foi indicado como opção terapêutica nas formas cutâneas localizadas causadas por *Leishmania braziliensis* e por outras espécies de *Leishmania*, com lesão única de até 3 centímetros (cm) de diâmetro, não situadas em regiões periarticulares e em segmento cefálico (BRASIL, 2017).

A partir da inclusão do tratamento IL no arsenal terapêutico da LC, recomendou-se a realização de estudos bem desenhados e controlados com avaliação seriada dos pacientes segundo número de infiltrações e técnica de aplicação adequados. Desta forma, o presente estudo seguiu os protocolos de avaliação padronizados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

O INI / Fiocruz é um centro de referência nacional para LTA que dispõe de equipe multiprofissional e recursos técnicos para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de casos da doença provenientes de todo o país. Neste centro, ao longo de várias décadas utiliza-se a via IL em casos selecionados, particularmente aqueles com contraindicação ao uso sistêmico de medicamentos leishmanicidas (VASCONCELLOS et al., 2012). Elaborou-se um estudo com técnica padronizada, a fim de se avaliar a efetividade e segurança do AM IL, comparando-as com a via intramuscular (IM) com o mesmo medicamento.

2. Metodologia

2.1 Seleção da amostra: critérios de inclusão e exclusão

Estudo prospectivo, não concorrente, com avaliação de 108 pacientes com LC, tratados no INI / Fiocruz entre outubro de 2008 a dezembro de 2017, com AM pelas vias IM ou IL. A **Figura 1** demonstra o fluxograma de inclusão dos participantes.

Aos pacientes possivelmente elegíveis para o estudo clínico foram aplicados os critérios de inclusão do ensaio clínico IM (SAHEKI et al, 2017): idade mínima de 13 anos; diagnóstico parasitológico de LC por pelo menos um dos seguintes métodos com material coletado a partir das lesões cutâneas: exame direto (raspado ou *imprint*); histopatológico; isolamento em cultura com o meio ágar-sangue de Novy-McNeal-Nicolle (NNN), acrescido do meio Schneider; imunohistoquímica; reação em cadeia da polimerase (PCR) para *Leishmania*.

Os critérios de exclusão aplicados aos pacientes elegíveis para via IM de tratamento foram: tratamento prévio com AM, leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa, mulheres em idade reprodutiva que não utilizavam anticoncepcionais, gravidez, terapia imunossupressora, tratamento contínuo para tuberculose ou hanseníase, alterações clínicas, laboratoriais ou eletrocardiográficas equivalentes a um evento adverso de no mínimo grau 2 ou intervalo QT corrigido de linha de base (QTc) > 460 ms.

Os critérios de elegibilidade aplicados aos pacientes para o tratamento IL foram: idade mínima de 13 anos, diagnóstico parasitológico de LC (pelos métodos já descritos para tratamento IM); ausência de tratamento prévio com AM; presença de alterações basais clínicas equivalentes a um evento adverso EA de nível superior a G3 ou presença de alterações basais laboratoriais equivalentes a um EA de nível superior a G2 ou presença de alterações basais eletrocardiográficas equivalentes a EA nível superior a G3 e/ou intervalo QTc basal > 460 ms, no eletrocardiograma; escolha do paciente pela via IL de tratamento; presença de comorbidades que contraindicassem a utilização de AM por via intramuscular ou intravenosa.

Foram excluídos mulheres que não faziam uso de métodos contraceptivos, gestantes, pacientes com leishmaniose mucosa ou cutaneomucosa na investigação inicial, pacientes com 10 lesões cutâneas ou mais.

Com relação ao grupo tratado por via IM, a randomização foi realizada por meio de uma sequência de alocação aleatória gerada pelo Epi Info®, versão 6.04d. Pacientes elegíveis foram alocados aleatoriamente para receber um dos regimes em uma proporção de 1:1 (1 paciente RP para um paciente RA). Os participantes eram numerados e havia cegamento com relação à dose utilizada para tratamento (5 ou 20 mg Sb⁵⁺ / kg / dia). Desta forma, apenas o farmacêutico responsável e o estatístico envolvido com as análises tinha conhecimento do esquema utilizado para cada paciente analisado.

Assim, 3 grupos foram selecionados:

Regime padrão (RP): 36 pacientes tratados com AM IM na dose de 20 mg de antimonial pentavalente (Sb⁵⁺) / kilograma (kg) / dia, por 20 dias, de acordo com a dose padrão preconizada pelo MS, respeitando-se o máximo de 15 mL por dia (1.215 mg) (BRASIL, 2017);

Regime alternativo (RA): 36 pacientes tratados com AM IM na dosagem de 5 mg Sb⁵⁺ / kg / dia, por 30 dias. Em geral, os pacientes com LC são tratados no INI / Fiocruz com este esquema terapêutico, por escolha clínica da equipe médica (BRAHIM et al., 2017; SAHEKI et al., 2017; CATALDO et al., 2018);

Via intralesional (IL): 36 pacientes tratados com AM pela infiltração do fármaco na lesão através de injeções subcutâneas, de acordo com técnica descrita (DUQUE et al., 2016). Foram realizadas duas infiltrações de AM, com intervalo de 21 dias, e volume do fármaco necessário para que a lesão se tornasse edemaciada e entumescida. A inclusão neste grupo obedeceu a critérios de contraindicação ao uso sistêmico de AM ou opção do paciente por esta via de tratamento.

2.2 Definições

Caso de LC: paciente com lesão (ões) cutânea(s) e confirmação parasitológica da doença, tratados com AM como fármaco de primeira escolha.

Desfecho primário (cura clínica): epitelização completa de todas as lesões. Epitelização foi definida como fechamento total da lesão ulcerada, sem nenhuma erosão ou presença de crostas, até a consulta do dia 120 de acompanhamento (cura recente) (SAHEKI et al., 2017).

Desfecho secundário (presença de cicatrização completa): cicatrização foi definida como presença de cura clínica completa (regressão total) de todas as lesões (epitelização completa e ausência de crostas, infiltração ou descamação) (SAHEKI et al., 2017) no dia 180 desde o

início do tratamento, resultando em cicatriz atrófica, hipertrófica ou inaparente (OLLIARO et al., 2018).

Falha terapêutica: incapacidade de alcançar cura clínica com epitelização e cicatrização completa (SAHEKI et al., 2017).

Recidiva: reaparecimento de lesão ativa após cura (cicatrização completa) ou desenvolvimento de novas lesões em outros locais após o estabelecimento da cicatriz (SAHEKI et al., 2017).

Abandono: quando não houve evidência de cura clínica; ou não comparecimento a uma consulta por 30 dias, após o terceiro agendamento para avaliação (BRASIL, 2017) ou regime terapêutico incompleto.

2.3 Descrição da medicação e esquema de intervenções

No Brasil, o AM (Aventis, São Paulo, Brasil) é estocado em temperatura ambiente e distribuído para a rede de saúde pelo Ministério da Saúde (MS). Foi utilizado o fármaco Glucantime® produzido pela Sanofi Aventis- Suzano, Brasil, fornecido pelo MS. Os pacientes dos grupos RP e RA receberam a medicação por via IM, segundo descrito por Saheki e colaboradores (2017). Nos pacientes do grupo IL, o fármaco foi infiltrado por via IL em até 2 aplicações, segundo técnica descrita (DUQUE et al., 2016), com intervalo de 21 dias entre as infiltrações. De modo sucinto, AM foi infiltrado por via subcutânea nas lesões, até que a base destas ficasse entumecida.

2.4 Parâmetros de acompanhamento

Os pacientes foram acompanhados por avaliação médica (entrevista detalhada, exame clínico dermatológico e otorrinolaringológico), exames laboratoriais e eletrocardiograma (ECG), além de terem sido preenchidos formulários contendo informações clínicas, sociodemográficas e dados de avaliação (SAHEKI et al., 2017).

Para investigação de eventos adversos (EA), utilizou-se a tabela adaptada da *Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events* (DAIDS, 2017). O inquérito sobre EA foi feito por um médico a cada dez dias, durante o tratamento por via IM, a cada 21 dias, durante o tratamento IL, e mensalmente a partir do término do tratamento para ambas as vias, por dois meses. Os exames laboratoriais foram realizados na primeira avaliação e nas subsequentes, até o término do tratamento.

As lesões cutâneas eram avaliadas a cada dez dias durante o tratamento por via IM e a cada 21 dias durante o tratamento IL, e mensalmente durante três meses a partir do término do tratamento, em ambas as vias. Posteriormente, a lesão cutânea foi avaliada a cada três meses até o final do primeiro ano. A partir daí, a cada seis meses até o final de dois anos e, finalmente, uma vez por ano (SAHEKI et al., 2017). As lesões cutâneas foram medidas em seus maiores e menores diâmetros e fotografias padronizadas foram realizadas antes do tratamento e em cada avaliação posterior (SAHEKI et al., 2017). A área da lesão antes do tratamento foi calculada de acordo com a fórmula da elipse (raio menor x raio maior x π), utilizando uma régua padronizada. A maioria dos casos apresentou lesão única. Entretanto, nos casos em que esse número excedeu três, foram consideradas as características (medida do maior / menor diâmetro, área e topografia) das três maiores lesões presentes ao exame clínico inicial.

Os pacientes eram avaliados por otorrinolaringologistas, através de exame clínico e nasolaringoscopia, na primeira consulta médica, a fim de diagnosticar lesões mucosas. Posteriormente, eram reexaminados a cada dois meses, durante 12 meses. A partir daí, a cada seis meses até 24 meses após o início do tratamento e, a partir de então, uma vez ao ano.

2.5 Análise estatística

Foram descritas: variáveis sociodemográficas (sexo, idade); dados de histórico médico, inclusive comorbidades clínicas (hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardíacas, dislipidemia, entre outros), uso de medicamentos não específicos ou alterações laboratoriais ou eletrocardiográficas prévias ao tratamento; características das lesões (número, tempo de evolução até o diagnóstico, tamanho, morfologia e topografia); e os eventos adversos clínicos, laboratoriais ou eletrocardiográficos.

Utilizou-se o software R na versão 4.0.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Áustria). A frequência das variáveis categóricas foi analisada descritivamente. Para variáveis contínuas, os valores da mediana, mínimo e máximo foram descritos. A associação das variáveis qualitativas deu-se pelo teste de Qui quadrado ou pelo teste exato de Fisher. O teste de Kolmogorov-Smirnov indicou rejeição da normalidade das variáveis contínuas; desta forma, a comparação das variáveis contínuas nos grupos foi realizada pelo teste de Kruskal Wallis.

Utilizamos a análise de sobrevivência para investigar diferenças entre os grupos

estudados, considerando o tempo até a ocorrência do desfecho (epitelização e cicatrização das lesões) ou censura. A censura foi aplicada quando o desfecho não foi observado, no final do período de acompanhamento. O método não paramétrico de Kaplan-Meier permitiu a análise de probabilidades de sobrevivência, ao longo do tempo. Os testes de Peto e / ou Log-rank foram utilizados para verificar as diferenças entre as curvas de sobrevivência estratificadas. P-valores < 0.05 indicaram testes estatisticamente significativos.

2.6 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/FIOCRUZ sob o número 81787917.1.0000.5262. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

3. Resultados

3.1 Características sociodemográficas

Cento e oito pacientes foram avaliados. Predominou o sexo masculino (n = 77; 71,3%). A mediana de idade foi de 39,7 anos (15 - 72 anos). As principais características dos grupos analisados são demonstradas na **Tabela 1**. No grupo RP, houve predomínio de lesão única (p = 0,049).

Não houve diferenças estatisticamente significativas com relação a sexo, idade, presença de comorbidades, uso de medicamentos, tempo de evolução de lesões, topografia das lesões, presença de amastigotas no exame anatomopatológico e positividade na cultura. A variável “localização das lesões” foi categorizada entre cabeça/pescoço/região periarticular e outras localizações (tronco; membro superior; coxa; pé/perna), não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A variável “área da lesão” foi categorizada entre < 900mm² e ≥ 900 mm² e não apresentou diferença entre os grupos estudados.

3.2 Desfechos

Tanto o esquema RP quanto os esquemas RA e IL demonstraram boa efetividade e não houve diferenças estatisticamente significativas entre eles nos desfechos primários, secundários e nas taxas de abandono. As taxas de efetividade dos grupos RP, RA e IL foram 94,3%; 77,8% e 71,4%, respectivamente (p = 0,1), com 120 dias de acompanhamento. As taxas de efetividade no dia 180 após o início do tratamento para os grupos RP, RA e IL foram 69,7%; 61,1% e 54,3%, respectivamente (p = 0,4).

As taxas de cura tardia, após 1 ano do início do tratamento, foram: 82,6%; 77,8% e 60% para os grupos RP, RA e IL, respectivamente ($p = 0,626$).

No grupo RP, houve maior descontinuação do esquema terapêutico, em virtude de EA. Os pacientes deste grupo apresentaram mais EA totais. Houve no grupo RP elevadas taxas de efetividade, imediata e após 1 ano de acompanhamento.

3.3 Características das lesões analisadas

A apresentação clínica predominante foi lesão única ($n = 78$; 72,2%) e ulcerada ($n = 92$; 85,2%). A mediana do maior diâmetro da lesão foi de 36 mm (5 - 150). A mediana do tempo de evolução, antes do diagnóstico, foi de 90 dias (30 - 1600), e o tempo médio de acompanhamento dos casos foi de 812 dias (58 - 2996). Doze pacientes apresentavam duas lesões na primeira avaliação, com mediana do maior diâmetro da maior lesão de 36 mm (14 - 60) e mediana do maior diâmetro da menor lesão de 30 mm (14 - 55). Dezoito apresentavam três lesões ou mais na primeira consulta, com mediana do maior diâmetro da maior lesão de 40 mm (90 - 150), mediana do maior diâmetro da lesão de tamanho intermediário de 25 mm (12 - 125) e mediana do maior diâmetro da menor lesão de 22,5 mm (3 - 120).

3.4 Análise de sobrevivência

O tempo mediano de epitelização das lesões foi de 42 dias, variando de 12 a 116 dias (**Figura 2A**). O tempo mediano para epitelização das lesões foi menor para pacientes tratados com AM pela via IM quando comparado com os pacientes tratados com AM IL segundo Log-rank ($p = 0,03$) (**Figura 2B**).

O tempo mediano para obtenção de cicatrização completa das lesões de LC foi de 138 dias, variando de 28 a 474 dias (**Figura 2C**). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com relação à cicatrização completa ($p=0,4$) (**Figura 2D**).

Para as demais variáveis analisadas (idade, sexo, estado de procedência, tempo de evolução das lesões, comorbidades, uso de medicamentos, cultura, área da lesão, número de lesões), não houve significância estatística nos testes de Log-rank e Peto, segundo os tempos de epitelização e cicatrização.

3.5 Avaliação de segurança

A Figura 3 demonstra a frequência de EA clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos nos grupos estudados. Destaca-se a ausência de EA clínicos com risco de morte (G4), no grupo IL, apesar de muitos pacientes neste grupo apresentarem alterações basais. No grupo IL, houve interrupção do tratamento em apenas um caso em virtude de EA grave (G3) - hiperamilasemia (interrupção transitória).

Houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, no tangente aos EA totais: IL (14,6%), RA (36,8%) e RP (48,6%), $p < 0,001$; EA clínicos: IL (19,7%), RA (36,8%) e RP (43,4%), $p < 0,001$; EA laboratoriais: IL (9,3%), RA (35%), RP (55,7%), $p < 0,001$; e EA eletrocardiográficos: IL (6,2%), RA (43,8%), RP (50%), $p = 0,043$. Todos os testes estatísticos realizados comprovaram a maior toxicidade do regime padrão, frente aos esquemas IL e RA.

Quando os EA foram agrupados em EA leves comparados com os EA moderados ou graves, houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, todos mais frequentes no grupo RP: EA totais: 56,8%, $p < 0,001$; EA clínicos: 43,2%, $p < 0,001$; EA laboratoriais: 55,8%, $p < 0,001$; e EA eletrocardiográficos: 58,4%, $p = 0,026$.

4. Discussão

O emprego de um fármaco deve ser avaliado considerando o risco-benefício de seu uso (ALSHAMMARI, 2016). De modo geral, em doenças graves a efetividade é fundamental, mas em uma doença não letal a segurança prima sobre a efetividade.

As taxas de efetividade não demonstraram diferenças estatísticas entre os diferentes regimes de tratamento com AM para LC. Entretanto, os pacientes tratados com RP tiveram mais EA e EA mais graves quando comparados com os tratados com RA e IL, o que torna os esquemas RA e IL vantajosos em um contexto populacional de envelhecimento progressivo da população com resultante presença de comorbidades cada vez mais frequente. Soma-se a isto o fato de a monitorização de EA laboratoriais e eletrocardiográficos ser geralmente difícil, em unidades básicas de saúde com infraestrutura precária.

O tratamento com AM IL apresentou efetividade imediata e tardia comparáveis aos esquemas com via IM, com a vantagem de menor toxicidade, evidenciada pelas menores taxas de eventos adversos totais (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos), como já observado

por diversos autores (OLIVEIRA-NETO et al., 1997; VASCONCELLOS et al., 2012; PIMENTEL et al., 2017; DUQUE et al., 2019).

Salientamos que, neste trabalho, foram realizadas apenas duas infiltrações de AM IL, um número inferior a outros estudos nos quais foram realizadas múltiplas infiltrações (SILVA et al., 2016, DUQUE et al., 2019). Ressaltamos que muitos pacientes tratados com AM IL e que foram considerados como falha, segundo o protocolo do estudo, foram tratados novamente com a via IL e evoluíram para cura clínica. Até a presente data, ainda não há um consenso sobre o número de infiltrações necessárias e o tempo ideal de intervalo entre as infiltrações.

No grupo RP, predominaram lesões únicas. Contudo, esta diferença estatística não se estendeu a outras características das lesões tratadas, entre os grupos (como área, localização, tempo de evolução ou acompanhamento das lesões).

Na análise de sobrevida, apesar do tempo de epitelação ter sido menor para pacientes dos grupos RP e RA, houve aumento progressivo da efetividade imediata e tardia com o tratamento IL, com 90, 120 e 180 dias de observação, além de não haver diferença entre as vias de tratamento na obtenção de cicatrização completa. Recomenda-se, portanto, acompanhamento da progressão para cura com avaliações periódicas (idealmente quinzenais) e aguardar prazos um pouco maiores antes de considerar que um tratamento “falhou” ou foi “ineficaz” com realização de abordagens terapêuticas adicionais. As diretrizes de tratamento devem ser seguidas e avaliadas de forma individualizada, segundo o risco-benefício para cada paciente (WHO, 2010).

Esta coorte prospectiva utilizou como padrão a infiltração em 2 sessões de AM IL, o que pode ter resultado na epitelação mais tardia obtida pelo grupo IL. Estudos recentes sugerem a utilização de no mínimo 3 infiltrações com AM, a fim de se obter aumento da eficácia do tratamento (SILVA et al., 2016; DUQUE et al., 2017; DUQUE et al., 2019). Apesar disso, nossas taxas de efetividade imediata e tardia assemelharam-se às obtidas nos trabalhos citados. O processo de cura envolve não apenas o fármaco utilizado e sua via de aplicação, mas também características da espécie infectante (graus variados de sensibilidade à terapêutica) (WHO, 2010) e do sistema imune do hospedeiro (UNGER et al, 2009; SCOTT et al., 2016).

Era esperado um elevado número de alterações basais (clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas) nos pacientes tratados com a via IL, já que um dos critérios para emprego desta via foi a contraindicação à terapia sistêmica com AM. Entretanto, o tratamento

IL apresentou número inferior de EA em relação aos esquemas RP e RA, com reduzida necessidade de interrupção. Os EA deste grupo foram em sua maioria leves e de fácil manejo clínico.

É fato notório que o tratamento com o AM por via IM ou intravenoso na dose padrão é associado a elevadas taxas de cura, porém a gravidade dos EA é um fator limitante (VASCONCELLOS et al., 2012; LYRA et al., 2016; SAHEKI et al., 2017), o que foi corroborado pelo presente estudo. Esquemas que utilizam AM em “dose baixa” (RA) são razoavelmente eficazes e, em geral, menos tóxicos que os de dose padrão (SAHEKI et al., 2017).

Com relação ao tratamento de lesões (únicas ou múltiplas) com área superior a 900mm^2 , situadas em locais em que o MS não indica este tratamento até o presente momento - como cabeça e regiões periarticulares - destaca-se que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os desfechos estudados e a via de tratamento IL, corroborando o que foi observado por outros autores (PIMENTEL et al., 2017; DUQUE et al., 2019).

Num contexto de envelhecimento populacional, com utilização de fármacos para controle de outras comorbidades, a via IL e o RA representam opções terapêuticas que devem ser considerados. Outro ponto importante é o baixo custo e fácil reprodutibilidade da técnica IL, mesmo em condições de escassez de recursos laboratoriais (BRASIL, 2017; DUQUE et al., 2019), que permite sua utilização para as populações negligenciadas e vulneráveis, ou seja, o uso racional do tratamento para quem necessita dele.

5. Conclusões

O AM, no RA e na via IL, demonstrou efetividade semelhante ao RP, após a avaliação dos desfechos primário (epitelização aos 120 dias do início do tratamento) e secundário (cicatrização completa, com 180 dias após início do tratamento). Além disso, a proporção de EA totais (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) foi reduzida nos grupos RA e IL, demonstrando a segurança superior de tais esquemas de tratamento da LC.

O tratamento IL apresenta elevado potencial de replicação em unidades de saúde com infraestrutura mínima (DUQUE et al., 2019). Quando utilizado em lesões múltiplas, localizadas em região periarticular e em segmento cefálico, sua efetividade não foi alterada. Além disso, lesões com área superior a 900mm^2 apresentaram parâmetros de cura semelhantes às com área inferior a 900mm^2 .

Referências

ALSHAMMARI T. M. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health. **Saudi Pharm J.** 2016; 24(4): 405-12.

BRAHIM L.R.; VALETE-ROSALINO C.M.; ANTONIO L.F. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.** 2017; 112(12): 838-43.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar.** 2ª edição. Brasília, DF: O Ministério; 2017.

CATALDO J.I.; CONCEICAO-SILVA F.; ANTONIO L.F. et al. Favorable responses to treatment with 5 mg Sbv/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 2018; 51(6): 769-80.

Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of Health. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2017 [18 novembro de 2020]. Disponível em:
<https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>

DUQUE M.C.O.; QUINTÃO J.J.; GONÇALVES L.F. et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in Brazil. **Rev Med Saude Brasilia.** 2017; 6(2):240-8.

DUQUE M.C.O.; SILVA J.J.Q.; SOARES P.A.O. et al. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. **Acta Tropica.** 2019; 193:176-82.

DUQUE M.C.O.; VASCONCELLOS E.C.F.; PIMENTEL M.I.F. et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2016; 49(6):1-3.

LYRA M.R.; PASSOS S.R.L.; PIMENTEL M.I.F. et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2016; 58(68):1-6.

NEVES D.B.; CALDAS E.D.; SAMPAIO R.N. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis—relationship with side effects after treatment with meglumine antimoniate. **Trop Med Int Health.** 2009; 14 (12):1515–22.

OLIVEIRA A.G.; ANDRADE FILHO J.D.; FALCÃO A.L.; BRAZIL R.P. Study of sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the urban area of Campo Grande, Mato Grosso do Sul state, Brazil, from 1999 to 2000. **Cad Saude Publica.** 1995;19: 933-944

OLIVEIRA-NETO M.P.; SCHUBACH A.; MATTOS M. 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**. 1997; 36 (6):463–8.

OLLIARO P.; GROGL M.; BONI M. et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. **PLoS Negl Trop Dis**. 2018. 12(1):1-12.

OPAS- Organización Panamericana de la Salud, 2013. **Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento**. OPAS, Washington, DC.

PIMENTEL M.I.F.; VASCONCELLOS E.C.F.; RIBEIRO C.O. et al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**. 2017; 50(2):269-72.

RODRIGUES B.C.; FERREIRA M.F.; BARROSO D.H. et al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**. 2020; 14: 257-63.

SAHEKI M.N.; LYRA M.R.; BEDOYA-PACHECO S.J. et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **Plos One**. 2017;12(5):1-20.

SCOTT P.; NOVAIS F. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nat Rev Immunol**. 2016;16:581–92.

SILVA R.E.; JUNIOR A.T.; SENNA M.C. et al. 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): 512-16.

UNGER A.; O'NEAL S.; MACHADO P.R.L. et al. Association of Treatment of American cutaneous Leishmaniasis prior to ulcer development with high rate of failure in northeastern Brazil. **Am J Trop Med Hyg**. 2009;80:574–9.

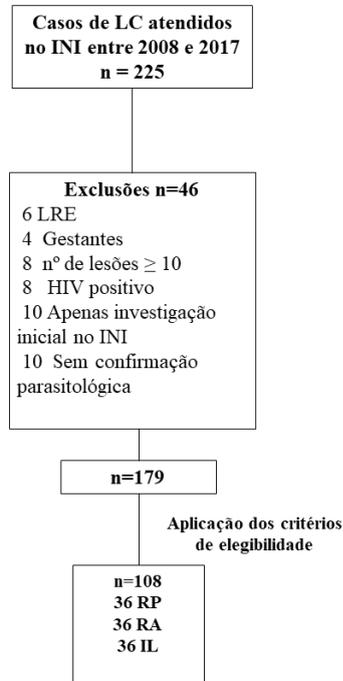
VASCONCELLOS E.C.F.; PIMENTEL M.I.P.; SCHUBACH A.O. et al. Short report: Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic treatment from Rio de Janeiro (2000-2006). **Am. J. Trop. Med. Hyg**. 2012; 87(2):257 – 60.

WHO. 2010. Organização Mundial de Saúde - **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**, Geneva, 22-26, March 2010.

WHO. 2019. Organização Mundial de Saúde- **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Organización Panamericana de la Salud-OPS, Washington, DC.

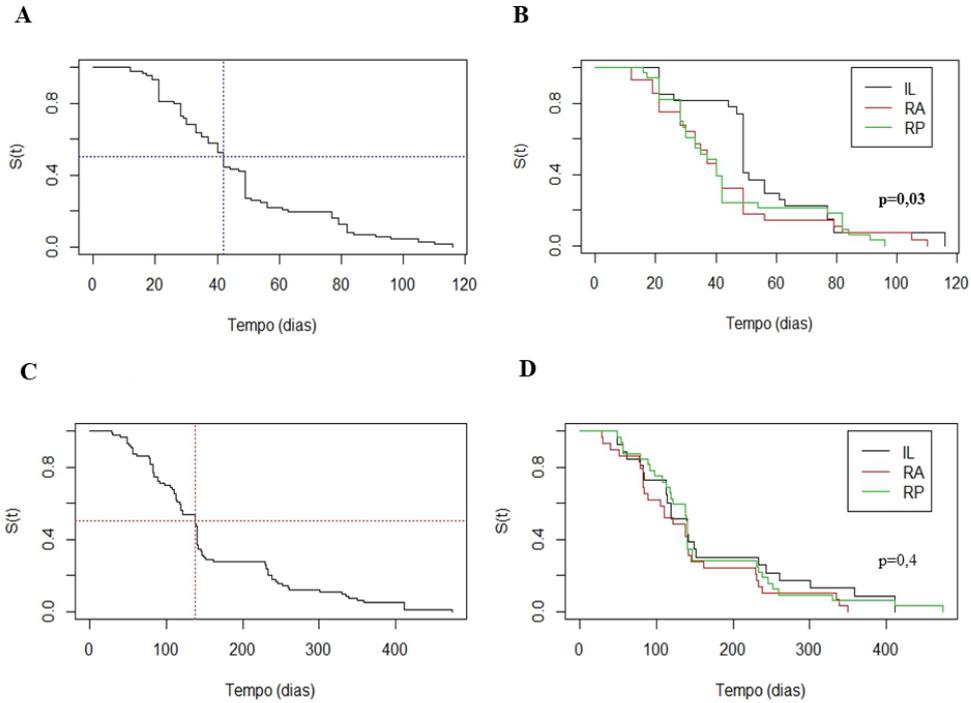
Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção dos pacientes - INI / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil (2008-2017).



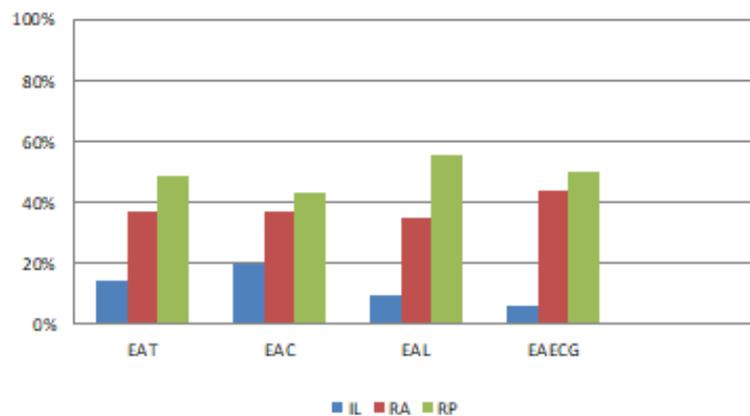
LC - leishmaniose cutânea; LRE - leishmaniose com resolução espontânea; INI - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, HIV - vírus da imunodeficiência humana. RP (regime padrão) – AM (antimoniato de meglumina) 10 a 20 mg de Sb^{5+} / kg / dia, por 20 dias; RA (regime alternativo): AM 5 mg Sb^{5+} / kg / dia, por 30 dias; IL: AM por via intralesional.

Figura 2. Análise de sobrevivência dos grupos de pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina avaliados segundo epitelização e cicatrização completa – INI / Fiocruz (2008-2017).



A) Epitelização das lesões cutâneas; B) Epitelização das lesões de acordo com o grupo estudado; C) Cicatrização completa das lesões cutâneas; D) Cicatrização completa das lesões de acordo com o grupo estudado. IL - tratamento intralesional; RA - regime alternativo, RP - regime padrão.

Figura 3. Ocorrência de eventos adversos totais (clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) pelos grupos analisados - INI / Fiocruz (2008-2017).



EAT: eventos adversos totais; EAC: eventos adversos clínicos; EAL: eventos adversos laboratoriais; EAECG: eventos adversos eletrocardiográficos; IL - intralesional, RA - regime alternativo; RP - regime padrão.

Tabelas

Tabela 1. Características de 108 pacientes avaliados segundo os grupos de tratamento no INI / Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil (2008-2017).

Variáveis	IL (n=36)	RA (n=36)	RP (n=36)	p-valor
	n(%)	n(%)	n(%)	
Sexo				
Feminino	10 (27,8)	11 (30,6)	10 (27,8)	0,956
Masculino	26 (72,2)	25 (69,4)	26 (72,2)	
Nº de lesões				
Uma lesão	26 (72,2)	22 (61,1)	30 (83,3)	0,049
Duas ou mais lesões	10 (27,8)	14 (38,9)	6 (16,7)	
Idade				
< 50 anos	23 (63,9)	25(69,4)	25(69,4)	0,532
≥ 50 anos	13(36,1)	11(30,6)	11(30,6)	
Tamanho da lesão 1				
< 30mm	13 (36,1)	8 (22,2)	16 (44,4)	0,152
≥ 30 mm	23 (63,9)	28 (77,8)	20 (55,6)	
Tamanho da lesão 2				
< 50mm	9 (90,0)	11 (78,6)	6 (85,7)	0,795
≥ 50mm	1 (10,0)	3 (21,4)	1 (14,3)	
Comorbidades				
Sim	16 (44,4)	12 (33,3)	16 (44,4)	0,658
Não	5 (13,9)	2 (5,6)	6 (16,7)	
Ignorado	15 (41,7)	22 (61,6)	14 (38,9)	
Uso de medicamentos				
Sim	10 (27,8)	5 (13,9)	11 (30,6)	0,346
Não	7 (19,4)	10 (27,8)	11 (30,6)	
Ignorado	19 (52,8)	21 (58,3)	14 (38,9)	
Localização da lesão				
Cabeça/pescoço	4 (11,1)	7 (19,4)	8 (22,2)	0,577
Tronco	4 (11,1)	4 (11,1)	1 (2,8)	
Membros superiores	15 (41,7)	14 (38,9)	11 (30,5)	
Membros inferiores	13 (36,1)	11(30,6)	16 (44,4)	
Amastigotas no exame histopatológico				
Presença	24 (66,7)	24 (66,7)	23 (63,9)	0,887
Ausência	12 (33,3)	13 (33,3)	13 (36,1)	
Cultura				
Positivo	32 (88,9)	31 (87,9)	32 (88,9)	0,817
Negativo	4 (11,1)	5 (12,1)	4 (11,1)	
Tempo de evolução				
< 2 meses	12 (33,3)	11 (30,6)	18 (50)	0,242
≥ 2 meses	24 (66,7)	25 (69,4)	18 (50)	
	mediana [mín-máx]	mediana [mín-máx]	mediana [mín-máx]	
Idade (anos)	40,7 [18 - 71]	39,1 [16 - 66]	39,2 [15 - 72]	0,596
Tempo de evolução da lesão (meses)	2 [1 -72]	4 [1 -18]	3 [1 - 15]	0,407
Maior diâmetro da lesão (mm)	35,2 [5-98]	43,5 [10 - 85]	39 [15 -150]	0,470
Número de lesões	2 [1-8]	2 [1-10]	1 [1-10]	0,208

RP (regime padrão)- 10 a 20 mg de Sb5+ / kg / dia, por 20 dias; RA (regime alternativo): 5 mg Sb5+ / kg / dia, por 30 dias; IL: via intralesional. Negrito – p valores < 0.05, pelos testes de qui-quadrado, exato de Fisher ou Kruskal Wallis.

Tabela 2. Desfechos nos tratamentos analisados - INI / Fiocruz (2008-2017).

	RP	RA	IL	p-valor
	n/N	n/N	n/N	
Desfecho primário (cura com 120 dias) ^a	33 ^c /36	28 ^d /35	25 ^e /35 ^f	0,1
Desfecho secundário (cura com 180 dias) ^b	23 ^g /33	22 ^h /36	18 ⁱ /35	0,4
Abandonos (antes do tratamento)	0/36	0/36	1/36	NSA
Insucesso ⁿ	1 ^j /36	7 ^l /36	9 ^m /35	0,08
Interrupção do esquema terapêutico ^o	23/36	7/36	1/36	< 0,001
Eventos adversos totais (%)	48,7	36,8	14,6	< 0,001
Taxa de efetividade (120 dias) ^p (%)	94,3	77,8	71,4	0,1
Taxa de efetividade (360dias) (%)	82,6	77,8	60	0,626

RP - regime padrão; RA - regime alternativo; IL - via intralesional. ^a Epitelização / cicatrização de todas as lesões até a consulta do D120. ^b Cicatrização completa até a consulta do D180. ^c Um óbito não relacionado ao tratamento, uma recidiva, um abandono antes da avaliação do D120. ^d Cinco recidivas; duas falhas terapêuticas, um paciente interrompeu o tratamento sem retorno no D120, retornou para consulta do D140. ^e Cinco recidivas, quatro falhas terapêuticas, um abandono antes do tratamento. ^f 1 abandono antes do tratamento. ^g um óbito não associado ao tratamento, um abandono pós tratamento. ^h Cinco recidivas, duas falhas terapêuticas. ⁱ um abandono antes do tratamento, Cinco recidivas. ^j 1 falha terapêutica. ^l Cinco recidivas, duas falhas terapêuticas. ^m cinco recidivas, quatro falhas terapêuticas. ⁿ Recidivas e falhas terapêuticas. ^o Transitória ou permanente. ^p Cura clínica até a consulta do dia120. **Negrito-** p valores < 0.05 pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher.

5.3 Artigo 3

An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil.

Esta coorte retrospectiva discute as diferenças clínicas e laboratoriais de 592 pacientes atendidos no LaPClin VigiLeish entre 2000 e 2017, submetidos ao tratamento com AM por diferentes vias com avaliação de eficácia e toxicidade. Apresenta a análise de sobrevida do tempo de epitelização e de cicatrização das lesões de LC, por grupos analisados. Responde totalmente aos objetivos da “Análise retrospectiva dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina”.

PLOS Neglected Tropical Diseases

An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-21-00071
Full Title:	An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil
Short Title:	Effectivity and safety in cutaneous leishmaniasis meglumine antimoniate treatments
Article Type:	Research Article
Keywords:	American tegumentary leishmaniasis; cutaneous leishmaniasis; meglumine antimoniate; intralesional treatment; clinical cure; treatment.
Corresponding Author:	Carla de Oliveira Ribeiro Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, Rio de Janeiro BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Fundação Oswaldo Cruz
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Carla Oliveira-Ribeiro
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Carla Oliveira-Ribeiro Maria Ines Fernandes Pimentel Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos Liliane de Fatima Antonio Oliveira Fatima Conceição-Silva Armando Oliveira Schubach Aline Fagundes Cintia Xavier de Mello Eliame Mouta-Confort Luciana de Freitas Campos Miranda Claudia Maria Valet-Rosalino Ana Cristina da Costa Martins Raquel de Vasconcellos Carvalhaes Oliveira Leonardo Pereira Quintella Marcelo Rosandiski Lyra
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background: Treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) remains a challenge since the used drugs are quite toxic, thus contributing to lethality not related to the disease itself but to side effects. The main objective was to evaluate different treatment regimens with meglumine antimoniate (MA) in a reference center at Rio de Janeiro, Brazil.</p> <p>Methodology: A historical cohort with 592 patients followed up with physical examination and laboratory exams was enrolled between 2000 and 2017. The efficacy outcomes were epithelialization and complete healing of cutaneous lesions. Adverse</p>

	<p>events (AE) were graded using a standardized scale. Three groups were evaluated: Standard regimen (SR): intramuscular (IM) MA in the dosage of 10 - 20 mg Sb 5+ / kg / day during 20 days (n=46); Alternative regimen (AR): IM MA in the dosage of 5 mg Sb 5+ / kg / day during 30 days (n=456); Intralesional route (IL): infiltration of MA in the lesion(s) through subcutaneous injections (n=90). Therapeutic failure was predominantly retreated with AR or IL.</p> <p>Results: AR and IL showed efficacy of 84.3% and 75.9% respectively, with low abandonment rate (2.4% and 3.4% respectively) and low toxicity. IL patients had more comorbidities (58.9 %; p=0.001), age over 50 years (55.6%) and evolution time longer than 2 months (65.6%; p=0.02). Time for epithelialization and complete healing were similar in IL and IM MA groups through Kaplan-Meyer analysis (p=0.9 and p=0.5; respectively). Total AE and moderate to severe AE that frequently lead to treatment interruption were more common in SR group.</p> <p>Conclusions/ Significance: The studied treatments were effective for treating CL, however AR and IL showed less toxicity and may be good options especially in cases with comorbidities. IL treatment with MA was an effective and safe strategy, and it may be used as first therapy option as well as a rescue scheme in patients initially treated with other drugs.</p>
<p>Suggested Reviewers:</p>	<p>Raimunda Sampaio Universidade de Brasília Faculdade de Medicina: Universidade de Brasília Faculdade de Medicina raimunda.sampaio@gmail.com Expertise in cutaneous leishmaniasis</p> <p>Alejandro Llanos Cuentas Universidad Peruana Cayetano Heredia elmer.llanos@upch.pe Expertise in cutaneous leishmaniasis.</p> <p>Daniel Eid Rodríguez Department of Biomedical Sciences Research, Faculty of Medicine, San Simon University, Cochabamba, Bolivia libremd@gmail.com Expertise on cutaneous leishmaniasis and intralesional treatment with meglumine antimoniate.</p> <p>Marcia Hueb Universidade Federal de Mato Grosso mahueb@gmail.com Expertise in cutaneous leishmaniasis.</p> <p>Mauro Marzochi Evandro Chagas Institute: Instituto Evandro Chagas mauro.marzochi@ini.fiocruz.br Expertise on american tegumentary leishmaniasis.</p> <p>Valdir Amato Universidade de São Paulo: Universidade de Sao Paulo imtsp@usp.br Extensive knowledge about cutaneous leishmaniasis.</p> <p>Fabio Francesconi do Valle Universidade Federal do Amazonas manaus@francesconidermatologia.com Expertise on infectious diseases.</p>
<p>Opposed Reviewers:</p>	<p>Jackson Mauricio Lopes da Costa Fiocruz Bahia: Centro de Pesquisas Goncalo Moniz</p> <p>Conflict of interests</p> <p>Glauca Cota Fundação Oswaldo Cruz Instituto René Rachou: Fundacao Oswaldo Cruz Instituto Rene Rachou</p> <p>Conflict of interests</p>

1 An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and
2 intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil.

3

4 Effectivity and safety in cutaneous leishmaniasis meglumine antimoniate treatments

5

6 Carla Oliveira-Ribeiro^{1,2¶*}, Maria Inês Fernandes Pimentel^{1¶}, Liliane de Fatima Antonio
7 Oliveira^{1¶}, Erica de Camargo Ferreira e Vasconcellos^{3,4¶}, Fatima Conceição-Silva^{5&}, Armando
8 de Oliveira Schubach^{1¶}, Aline Fagundes da Silva^{1&}, Cintia Xavier de Mello^{6&}, Eliame Mouta-
9 Confort^{1&}, Luciana de Freitas Campos Miranda^{1&}, Claudia Maria Valete-Rosalino^{1,7&}, Ana
10 Cristina da Costa Martins^{1&}, Raquel de Vasconcellos Carvalhaes Oliveira^{8¶}, Leonardo Pereira
11 Quintella^{9&}, Marcelo Rosandiski Lyra^{1¶}.

12

13 ¹ Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses, Instituto Nacional de
14 Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

15 ² Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes
16 da Silva, Rio de Janeiro, Brazil.

17 ³ Escola de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

18 ⁴ Faculdade de Medicina, Centro Universitário de Volta Redonda, Rio de Janeiro, Brazil.

19 ⁵ Laboratório de Imunoparasitologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio
20 de Janeiro, Brazil.

21 ⁶ Laboratório Interdisciplinar de Pesquisas Médicas, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação
22 Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

23 ⁷ Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia, Faculdade de Medicina,
24 Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

25 ⁸ Laboratório de Epidemiologia Clínica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas,

26 Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

27 ⁹ Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas,

28 Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil.

29

30 *Corresponding author:

31 E-mail: carla_ribb@yahoo.com.br ; carla.ribeiro@inca.gov.br (COR)

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51 **Abstract**

52 **Background:** Treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) remains a challenge since the used
53 drugs are quite toxic, thus contributing to lethality not related to the disease itself but to side
54 effects. The main objective was to evaluate different treatment regimens with meglumine
55 antimoniate (MA) in a reference center at Rio de Janeiro, Brazil.

56 **Methodology:** A historical cohort with 592 patients followed up with physical examination
57 and laboratory exams was enrolled between 2000 and 2017. The efficacy outcomes were
58 epithelialization and complete healing of cutaneous lesions. Adverse events (AE) were graded
59 using a standardized scale. Three groups were evaluated: Standard regimen (SR):
60 intramuscular (IM) MA in the dosage of 10 - 20 mg Sb⁵⁺ / kg / day during 20 days (n=46);
61 Alternative regimen (AR): IM MA in the dosage of 5 mg Sb⁵⁺ / kg / day during 30 days
62 (n=456); Intralesional route (IL): infiltration of MA in the lesion(s) through subcutaneous
63 injections (n=90). Therapeutic failure was predominantly retreated with AR or IL.

64 **Results:** AR and IL showed efficacy of 84.3% and 75.9% respectively, with low
65 abandonment rate (2.4% and 3.4% respectively) and low toxicity. IL patients had more
66 comorbidities (58.9 %; p=0.001), age over 50 years (55.6%) and evolution time longer than 2
67 months (65.6%; p=0.02). Time for epithelialization and complete healing were similar in IL
68 and IM MA groups through Kaplan-Meyer analysis (p=0.9 and p=0.5; respectively). Total AE
69 and moderate to severe AE that frequently lead to treatment interruption were more common
70 in SR group.

71 **Conclusions/ Significance:** The studied treatments were effective for treating CL, however
72 AR and IL showed less toxicity and may be good options especially in cases with
73 comorbidities. IL treatment with MA was an effective and safe strategy, and it may be used as
74 first therapy option as well as a rescue scheme in patients initially treated with other drugs.

75

76 **Author summary**

77 Treatment of cutaneous leishmaniasis remains a challenge, since the used drugs are
78 quite toxic. Currently there is a global effort to reduce the morbidity associated with the
79 treatment of this disease, and life-threatening complications due to drugs or treatment
80 approaches. Meglumine antimoniate (MA) in different regimens was evaluated in cutaneous
81 leishmaniasis patients in the state of Rio de Janeiro, Brazil. Effectivity and toxicity were
82 compared among the groups: standard regimen (SR) [intramuscular (IM) MA in the dosage of
83 10 to 20 mg of pentavalent antimony ($Sb5^+$) / kg / day]; alternative regimen (AR) [IM MA in
84 the dosage of 5 mg $Sb5^+$ / kg / day]; and intralesional route (IL) [patients treated with MA
85 through the infiltration of the lesion]. AR and IL regimens demonstrated good effectiveness,
86 with reduced abandonment rate and toxicity. Total adverse events were higher in SR group,
87 which frequently lead to treatment interruptions. This study highlights that the studied MA
88 treatments were effective for treating CL, however, AR and IL showed less toxicity especially
89 in cases of comorbidities. IL was an effective and safe treatment, and may be used as first
90 therapy option as well as a rescue scheme.

91

92

93

94

95 **Introduction**

96 Cutaneous leishmaniasis (CL) in the New World is a disease with low lethality, but its
97 treatment with pentavalent antimonials frequently involves serious and potentially lethal side
98 effects [1,2,3,4,5]. Alternative treatments to intravenous or intramuscular meglumine
99 antimoniate (MA) have thus been proposed. Among them, intralesional (IL) infiltration
100 appears to be an effective and easily reproducible option [6,7].

101 In 2017, the Brazilian Ministry of Health (BMH) recommended for the first time the
102 technique of IL infiltration of MA as a therapeutic option in patients with localized CL with a
103 single lesion up to 3.0 centimeters (cm) in its largest diameter, in any location except head
104 and periarticular areas [8]. The same guide admitted an alternative low dosage regimen of 5
105 mg of pentavalent antimony (Sb^{5+}) / kg / day [alternative regimen (AR)], in addition to the
106 classic dosage of 10 - 20 mg of Sb^{5+} / kg /day [standard regimen (SR)] [8].

107 Leishmaniasis Clinical Research and Surveillance Laboratory at Evandro Chagas
108 National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (INI / Fiocruz) is a
109 reference center for the treatment of American tegumentary leishmaniasis (ATL) in the state
110 of Rio de Janeiro (RJ), with trained professionals in the diagnosis and in the management of
111 the disease. For more than three decades, AR and IL MA have been used at this center when
112 intravenous or intramuscular treatments are formally contraindicated [9,10,11,12,13]. In
113 addition, intramuscular treatment with AR has been widely used in our referral center, with
114 good effectivity in patients from all over the country and low toxicity [14], when compared to
115 SR. Thus, even in cases of formal contraindication of intravenous / intramuscular route
116 (increased liver enzymes, uncontrolled *diabetes mellitus* or systemic arterial hypertension,
117 heart disease, the elderly, among others) AR was well tolerated [14, 15, 16].

118 We aimed to evaluate the effectivity and toxicity between different treatment regimens
119 with MA (SR, AR and IL) which were used at this reference center between 2000 and 2017.

120 **Methods**

121 **Ethics statement**

122 This study was approved by the Ethics Committee of INI / Fiocruz (number
123 81787917.1.0000.5262). All participants signed an informed consent form. Patients under 18
124 had the informed consent form signed by parents or guardians who accompanied them during
125 all the diagnostic and therapeutic procedures. This was a retrospective study; there was no
126 additional disadvantage for the subjects.

127 **Groups and monitoring parameters**

128 A retrospective cohort study with 592 patients treated at INI / Fiocruz with MA (via
129 intramuscular or IL) as first therapeutic option from January 2000 to December 2017 was
130 conducted. All patients had parasitological diagnostic confirmation through one or more of
131 the following exams: direct exams (scraping or imprint), histopathology, isolation in culture
132 with Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) biphasic medium plus Schneider's *Drosophila* Medium
133 (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA), or polymerase chain reaction (PCR) of material /
134 tissue collected from the cutaneous lesions.

135 We excluded patients with 10 or more lesions, patients with diseases that altered the
136 immune system, pregnant women, patients with mucosal lesions at diagnosis and one patient
137 with diffuse CL. Patients who were initially treated with other drugs different than MA were
138 also excluded.

139 Patients were followed up with physical examination, laboratory tests as well as ear,
140 nose and throat evaluations according to the protocol used at INI / Fiocruz [16]. Questioning
141 about the use of non-specific medications for the treatment of other comorbidities (such as
142 *diabetes mellitus*, systemic arterial hypertension, among others) was carried out in the first
143 evaluation.

144 Adverse events were graded using an adapted toxicity scale from the Division of
 145 AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events [17, 18].

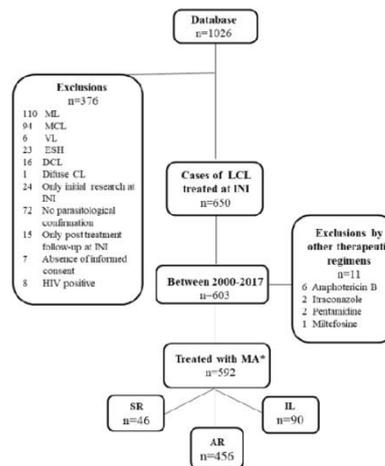
146 Sample

147 Fig 1 shows the flowchart for inclusion in the study.

148

149 Fig 1. Flowchart: patients selection treated with MA at INI / Fiocruz, 2000-2017.

150 MA- meglumine antimoniate; INI- Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases;
 151 Fiocruz- Oswaldo Cruz Foundation; ML- mucosal leishmaniasis; MCL- mucocutaneous
 152 leishmaniasis; VL- visceral leishmaniasis; ESH- early spontaneous resolution without
 153 treatment; DCL- disseminated cutaneous leishmaniasis; CL- cutaneous leishmaniasis; HIV-
 154 human immunodeficiency virus; LCL- localized cutaneous leishmaniasis; SR- standard
 155 regimen with MA 10 to 20 mg / kg / day; AR- alternative regimen with MA 5 mg / kg / day;
 156 IL- intralesional MA. *MA used as first therapeutic regimen.



157

158

159 Three groups were evaluated:

160 Standard regimen (SR): patients treated with systemic MA in the dosage of 10 - 20 mg of
 161 pentavalent antimony (Sb⁵⁺) / kg / day during 20 days, as recommended by Brazilian
 162 guidelines [8].

163 Alternative regimen (AR): patients treated with systemic MA in the dosage of 5 mg Sb⁵⁺ / kg /
164 day during 30 days. As a general rule, patients with CL are treated with AR at INI / Fiocruz
165 by clinical choice [14, 15, 16].

166 Intralesional route (IL): patients treated with MA by the infiltration of the drug within the skin
167 lesion through subcutaneous injections, according to a previously described technique.
168 Briefly, the drug was injected subcutaneously, using a long medium-caliber needle to inject
169 the volume necessary to infiltrate the base of the lesion until raising it and producing
170 intumescence [6]. In general, patients with formal contraindication to intravenous /
171 intramuscular therapy are treated with IL MA at INI / Fiocruz.

172 The maximum daily dose for systemic treatment for adults is 3 ampoules of 5.0 mL (or
173 1.215mg) Sb⁵⁺ / kg / day as recommended by the BMH (2017). For IL treatment, this
174 maximum daily limit for the use of the drug is not applicable.

175 **Definitions**

176 Case of CL: patient with cutaneous lesion(s) and parasitological confirmation of the disease
177 that initiated treatment with MA, without mucous lesions.

178 Primary outcome: clinical cure: defined as complete epithelialization of all lesions.
179 Epithelialization was defined as complete wound closure without erosions or crusts until the
180 appointment on the 120th day from the beginning of the treatment (recent cure) [16].

181 Secondary outcome: definite scar, defined as the presence of complete healing of all lesions
182 (complete epithelialization and absence of crusts, infiltration or desquamation) [16] at day 180
183 from the beginning of the treatment [19].

184 Therapeutic failure: inability to achieve clinical cure with epithelialization and definite scar
185 [16].

186 Relapse: reappearance of an active lesion after complete cure (definite scar) or development
187 of new lesions in other locations after scar was established [16].

188 Abandonment: when there was no evidence of clinical cure and the patient did not attend a
189 meeting for 30 days after the third scheduling for evaluation [8], or incomplete therapeutic
190 regimen.

191 **Measurement of lesion(s)**

192 All lesions of the evaluated patients were measured in their largest and smallest
193 diameters. The area of the lesion was calculated according to the ellipse formula (smaller
194 radius x greater radius x π). We measured the lesion diameter at the external margins of the
195 lesion border using a transparent ruler. Most of the cases presented single lesions. However,
196 in cases with three or more lesions, we considered the measurements and topography of the
197 largest lesions present at the initial clinical examination.

198 **Variables**

199 Sociodemographic variables (sex, age and likely infection site); use of non-specific
200 medications; data on past medical history including clinical comorbidities (systemic arterial
201 hypertension, *diabetes mellitus*, heart disease, dyslipidemia, among others); characteristics of
202 the lesions (number, duration, size, morphology and topography); results of laboratory tests;
203 were collected from medical records.

204 **Statistical Analysis**

205 The frequency of qualitative variables and summary measures (median, minimum and
206 maximum) for continuous variables were used.

207 The association of qualitative variables according to treatment (SR, AR and IL) was
208 evaluated through Fisher's Exact and Chi-square test. The Kolmogorov-Smirnov test indicated
209 rejection of the normality of the continuous variables, and hence the comparison of
210 continuous variables according to treatment (SR, AR and IL) was performed using Kruskal-
211 Wallis test. The area of the lesions greater than 900 mm², concerning epithelialization and

212 complete healing, according to treatment groups was analyzed by Chi-square test.

213 We used survival analysis to investigate differences among the groups, considering
214 the time until the occurrence of each outcome (epithelialization and complete healing of
215 cutaneous lesions). For epithelialization, the censors were cases that did not epithelialize or
216 those who abandoned the follow-up without presenting an epithelialized lesion. Censoring
217 according complete healing outcome were defined by cases that did not heal or those who
218 abandoned follow-up without complete healing. Censoring was carried out on the date of the
219 last evaluation.

220 The Kaplan-Meier method estimated the survival probability stratified according to
221 qualitative variables (sex, age, likely infection site, comorbidities, number, duration, size,
222 morphology, topography of the lesions and results of laboratory tests). Log-rank test was used
223 to check for differences between the stratified survival curves. P-values < 0.05 indicated
224 statistically significant tests. The data were analyzed by the software R version 4.0.0 from the
225 R Foundation for Statistical Computing Platform, Vienna, Austria.

226

227 **Results**

228 **Sociodemographic variables**

229 Five hundred and ninety-two patients were analyzed. The median age was 35 (1-93)
230 years. Sixty-two percent (n=371) were men.

231 The characteristics of the patients according to the used treatments are shown in Table
232 1. There was a predominance of patients from the state of RJ (93.2%; $p = 0.001$). There was
233 no statistically significant differences between patients from RJ and other states regarding the
234 epithelialization of the lesions ($p = 0.798$).

235

236

237 **Table 1.** Distribution of the clinical and laboratory characteristics of 592 patients
 238 according to group treatment.

Variables	IL n=90 (%)	AR n=456 (%)	SR n=46 (%)	p-value ^{a,b}
Sex (n=592)				
Female	30 (33.3)	178 (39.1)	13 (28.3)	0.247
Male	60 (66.7)	278 (60.9)	33 (71.7)	
Likely location of infection (n=592)				
Rio de Janeiro state	71 (78.9)	436 (95.6)	45 (97.8)	0.001
Other Brazilian states	19 (21.1)	20 (4.4)	1 (2.2)	
Number of lesion(s) (n=590)				
One lesion	65 (72.2)	295 (64.8)	34 (73.9)	0.680
Two or more lesions	25 (27.8)	159 (35.0)	12 (26.1)	
Age (n=592)				
<50 years	40 (44.4)	349 (76.5)	33 (71.7)	0.001
≥ 50 years	50 (55.6)	107 (23.5)	13 (28.3)	
Lesion 1 largest diameter (mm) (n=541)				
< 30 mm	44 (53.0)	233 (56.4)	22 (48.9)	0.583
≥ 30 mm	39 (47.0)	180 (43.6)	23 (51.1)	
Lesion 2 largest diameter (mm) (n=178)				
< 50 mm	21 (95.5)	131 (91.6)	12 (92.3)	0.823
≥ 50 mm	1 (0.5)	12 (8.4)	1 (7.7)	
Comorbidity (n=491)				
Yes	53 (79.1)	217 (55.1)	20 (66.7)	0.001
No	14 (20.9)	177 (44.9)	10 (33.3)	
Use of non-specific medication (n=475)				
Yes	35 (61.4)	115 (30.4)	14 (46.7)	0.001
No	22 (38.6)	273 (69.6)	16 (53.3)	
Location of lesion(s) (n=589)				
Head / Neck	11 (12.2)	86 (18.9)	10 (21.7)	0.129
Trunk	9 (10.0)	58 (12.8)	2 (4.3)	
Upper limbs	40 (44.4)	137 (30.1)	14 (30.4)	
Thigh	8 (8.9)	31 (6.8)	1 (2.2)	
Foot / Leg	22 (24.4)	141 (31.0)	19 (41.3)	
Amastigote in Histopathology (n=513)				
Presence	51 (66.2)	246 (62.9)	30 (71.4)	0.430
Absence	29 (33.8)	145 (37.1)	12 (28.6)	
Culture (n=522)				
Positive	69 (89.6)	360 (89.8)	39 (88.6)	0.592
Negative	8 (10.9)	41 (10.2)	5 (11.4)	
Evolution time of the lesion(s) (n=592)				
< 2 months	31 (34.4)	248 (54.5)	23 (50.0)	0.02
≥ 2 months	59 (65.6)	208 (45.5)	23 (50.0)	
	Median [min-max]	Median [min-max]	Median [min-max]	
Age (years)	42 [4 - 84]	33 [1 - 93]	37 [15 - 72]	0.001
Evolution time of the lesion(s) (months)	3 [1 - 72]	2 [1 - 45]	2.5 [1 - 48]	0.007
Larger diameter of lesion(s) (mm)	30 [4-98]	30 [5-130]	32 [10-100]	0.3
Number of lesions	1 [1-8]	1 [1-7]	1 [1-7]	0.349

239 SR- standard regimen: 10-20 mg of Sb5+ / kg / day for 20 days; AR- alternative regimen: 5
240 mg Sb5+ / kg / day for 30 days; IL- intralesional route: drug infiltration in the skin lesion
241 through subcutaneous injections.

242 ^a p-value < 0.05 indicates significant association in the Chi-square or Kruskal Wallis test.

243 ^b Bold: significant p-values.

244

245 IL group had more comorbidities, age over 50 years predominated, and the use of non-
246 specific medications to treat them was more common in this group, Table 1.

247 **Characteristics of treated lesions**

248 The predominant clinical presentation was a single (n=394; 66.5%) and ulcerated
249 lesion (n=495; 83.6%). Considering the whole cohort, the median of the largest diameter of
250 the lesions was 30.0 mm (4-130). Approximately 17% of patients had 2 lesions on the first
251 evaluation [(median of the largest diameter of the larger lesion was 30.0 mm (5-80); and of
252 the smaller lesion was 20.0 mm (2-70)]. Sixteen percent of patients had 3 or more lesions on
253 the first evaluation [(median of the largest diameter of the larger lesion was 25.0 mm (5-100),
254 of the second larger lesion was 20.0 mm (3-90), and of the smaller lesion was 20.0 mm (3-
255 85)].

256 The median time of progression of the lesion (evolution time) previous to diagnosis
257 was 60 days. In 65.6% of the cases in the IL group, this time was longer than 2 months
258 (Table 1).

259 One hundred fifty-one treated lesions had an area greater than 900 mm². There were
260 no significant differences among the groups regarding the area of the lesions greater than 900
261 mm² concerning epithelialization and complete healing (p=0.251; p = 0.061, respectively).
262 Eighty lesions were located in the cephalic segment or periarticular regions. There were no
263 statistically significant differences regarding the epithelialization and healing of the lesions

264 and their location in the above mentioned topographies when compared to other locations (p =
265 0.08; p = 0.51, respectively). Patients in AR group presented 64 lesions, those in SR group
266 presented 8, and those in IL group presented 7 lesions that were located in the cephalic
267 segment or in periarticular regions. There were no statistically significant differences among
268 the groups regarding epithelialization and complete healing of lesions located in those
269 particular topographies (p=0.945; p=0.256, respectively).

270 **IL group**

271 Sixty-five treated patients had a single lesion with a median area of 748.9 mm² (19.6-
272 4670.7). In 14 cases, 2 treated lesions had a median area of 269.62 mm² (15.7-1511.3). Eleven
273 patients had 3 or more lesions with a median area of 317.23 mm² (11.8-900.4). The median
274 number of infiltrations was 2 (1-6) with a median of 8.0 mL/session (1-30). Among the
275 patients in the IL group, 7 (7.8%) were treated with a dosage of AM IL greater than 15mL /
276 session. None of these cases had AE.

277 **Other analyzed variables**

278 There were no statistically significant differences among the groups regarding sex and
279 the characteristics of the lesions (number, larger diameter, smaller diameter, location, time of
280 evolution before diagnosis), positivity in the culture, visualization of amastigotes in the
281 histopathological exam, and follow-up period (Table 1).

282 **Outcomes and retreatments**

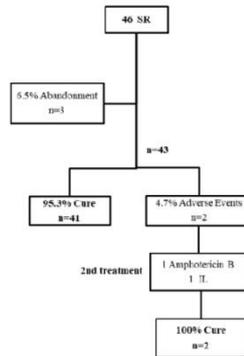
283 In the SR group, we obtained a complete healing rate of 95.3%; 30.4% of treatment
284 interruption; and 6.5% of abandonment rate (Fig 2). The SR group received an average of 14.2
285 mL/ day, during 20 days.

286

287

288

289 **Fig 2. Patients follow-up: standard regimen group.** SR- standard regimen; IL- intralesional
 290 route.



291

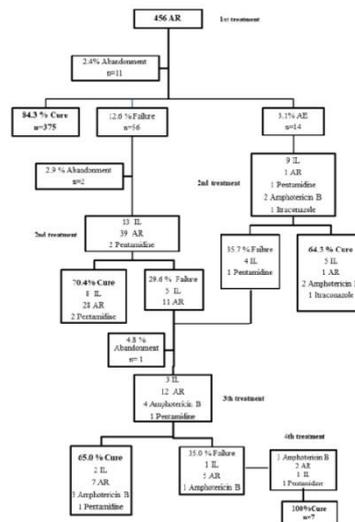
292

293 AR group presented complete healing rate of 84.3%, 3.1% of treatment interruption
 294 and 2.4% of abandonment rate. In cases where retreatment was necessary (n= 68), the
 295 abandonment rate rose to 2.9% and a decrease in the cure rate to 69.2% was observed, despite
 296 the different therapeutic schemes used (Fig 3).

297

298

299 **Fig 3. Patients follow-up: alternative regimen group.** AR- alternative regimen; SR-
 300 standard regimen; IL- intralesional route; AE- adverse events.



301

302

303

304 Among those patients who needed a second course of treatment, 22 received IL MA
 305 (59.1% of effectiveness). In the cases treated with different drugs or MA regimens [(AR,
 306 pentamidine, amphotericin B and itraconazole)] the cure rate was 50.0%. In the 20 patients in
 307 which a third therapeutic course was necessary, the abandonment rate rose to 4.8% and the
 308 cure rate decreased to 65% (Fig 3). Among these 20 patients treated for a third time, 3 were
 309 treated with IL MA being two of them healed (cure rate of 66.7%), while in cases treated with
 310 different drugs or regimens (AR MA, pentamidine and amphotericin B), the cure rate was
 311 64.7% (Fig 3). AR group received an average of 4.2 mL/day during 30 days. The evolution to
 312 mucous form occurred in 2 patients (0.3%) of the entire cohort (1 patient from IL, 1 from AR
 313 group). The median time for the appearance of these lesions was 131 days.

314

In 107 patients over the age of 50, the cure rate was 85% (n = 91).

315

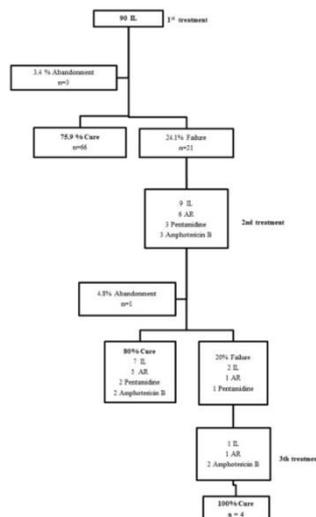
Among the 40 patients who acquired the infection in other Brazilian states, 34 (85%)

316 underwent clinical cure with the first treatment. Among the 6 patients who did not reach cure,
 317 3 were additionally treated with MA (1 with AR; 2 with IL), 1 with amphotericin B and 2
 318 with pentamidine. Four patients healed after this second therapeutic course, there was 1
 319 abandonment and the patient treated with AR relapsed. This patient was then treated with
 320 amphotericin B and was cured.

321 In IL group, treatment effectiveness (complete healing) was 75.9%. In patients who
 322 needed retreatment with IL MA, the effectiveness increased to 77.8%. When using the IL
 323 route, an abandonment rate of 3.4% (n = 3) was noted (Fig 4).

324

325 **Fig 4. Patients follow-up: intralesional route.** IL- intralesional route; AR- alternative
 326 regimen; SR- standard regimen.



327

328

329

330

331 In the IL group, the cases that required a second therapeutic course also had a reduced
 332 abandonment rate (n = 1; 4.8%). No patient needed to interrupt treatment due to side effects.
 333 Eighty percent of the patients who needed a second course of treatment with the same

334 regimen or different drugs / regimens were cured. Among the patients which presented
 335 therapeutic failure after the second treatment, 50.0% were treated with amphotericin B and
 336 obtained clinical cure (Fig 4). In 50 patients over the age of 50, the cure rate was 74% (n =
 337 37).

338 The SR group showed a higher complete healing rate than other groups regarding cure
 339 rate with the first course of treatment (p= 0.010). There were no statistical differences
 340 between AR and IL groups concerning the complete healing rate with the first therapeutic
 341 regimen (p= 0.4).

342 Table 2 summarizes the indications for IL treatment in patients treated at INI /
 343 Fiocruz. One hundred and four patients needed a second course of treatment, 30.8% of these
 344 cases received IL scheme as rescue therapy [median number of infiltrations of 2 (1-3), median
 345 of 6.5 mL/session (1-20)] with an efficacy rate of 71.8%.

346

347 **Table 2. Indications for treatment with intralesional meglumine antimoniate.**

348

IL		IL		IL		IL	
1 st treatment	N=90	2 nd treatment	N=32	3 rd treatment	N=4	4 th treatment	N=1
Contraindication to systemic MA ^a	n=47	Failure of 1 st treatment	n=23	Contraindication to systemic MA ^c	n=2	Failure of IM treatment	n=1
Patient's choice	n=43	Adverse event in the 1 st treatment ^b	n=9	Failure of IM treatment	n=2		

349 IL- intralesional route; MA- meglumine antimoniate; IM-intramuscular

350 ^a 11 patients due to enlarged corrected QT interval (QTc) at electrocardiogram (ECG); 6 due
 351 to unspecified heart disease; 3 due to right bundle branch block; 2 due to changes in
 352 ventricular repolarization on the ECG; 1 due to the presence of extrasystoles with irregular
 353 heart rhythm; 1 for chronic alcoholism associated with a psychiatric disorder; 3 for old age; 1
 354 due to chronic obstructive pulmonary disease; 4 due to uncontrolled *diabetes mellitus*; 1 due
 355 to difficulty in attending the health unit for systemic treatment associated with advanced age;
 356 3 due to liver disease; 6 due to decompensated systemic arterial hypertension; 1 for atrial

357 fibrillation; 1 due to cognitive deficit associated with systemic arterial hypertension; 2 for
358 chronic heart failure and chronic alcoholism; 1 for dilated cardiomyopathy, angina pectoris
359 and chronic renal failure.

360 ^b One patient due to hypertensive crises; 2 patients due to enlarged QTc at ECG; 1 patient
361 with cardiac arrhythmia; 2 patients due to arthralgia, myalgia and vertigo; 1 patient due to
362 pain at the application site, headache and cyanosis; 1 patient with precordialgia and headache;
363 1 patient due to myalgia, vertigo and abdominal pain.

364 ^c One patient due to enlarged QTc at ECG; 1 patient due to left bundle branch block and ECG
365 extrasystoles.

366

367 **Results of survival analysis**

368 The median follow-up period of the whole cohort was 995.6 (14- 4478) days.

369 Epithelialization of the lesions occurred in 98% of the 494 evaluated patients (Fig 5A)
370 and complete healing in 94% of the 498 evaluated patients (Fig 5B). We censored 10 patients
371 for epithelialization and 29 for complete healing analysis. The median time for epithelialization
372 of the lesions was 40 days ranging from 5 to 228 days, and the median time for complete
373 healing was 114 days ranging from 7 to 474 days.

374

375

376

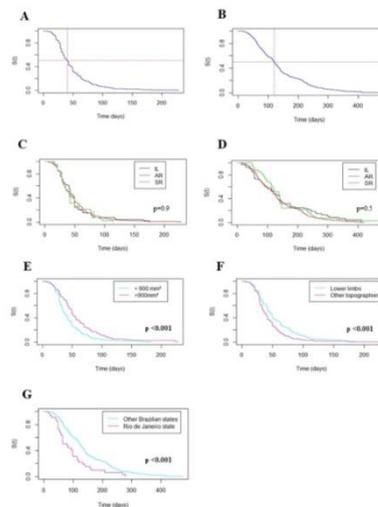
377

378

379

380

381 **Fig 5. Kaplan-Meier curves of the analyzed groups and epithelialization /complete**
 382 **healing of cutaneous Leishmaniasis lesions.** A) Epithelialization of cutaneous lesions; B)
 383 Complete healing of cutaneous lesions; C) Epithelialization of lesions according to the
 384 groups; D) Complete healing according to the groups; E) Epithelialization according to
 385 lesion's area; F) Epithelialization according to lesion topography; G) Complete healing
 386 according to likely location of infection. SR - standard regimen; AR - alternative regimen; IL
 387 - intraslesional route; S(t)- Survival function. Bold: p-value <0.05 (according to Log-Rank
 388 test).



389

390

391 Fig 5C shows that the time for epithelialization of the lesions is similar for the patients
 392 treated with IL MA compared to the patients treated with intramuscular MA ($p = 0.9$).

393 Within ninety days from the beginning of the treatment, 93% of the cases treated with
 394 IL MA, 92% of the cases treated with AR and 95% of the cases treated with SR presented
 395 epithelialized lesions. At the medical appointment after 120 days from the beginning of the

396 treatment 98% of the cases treated with IL MA, 97% of the cases treated with AR, and 100%
397 of the cases treated with SR presented epithelialized lesions (Fig 5C).

398 There was no statistical significance for the complete healing time among the groups
399 ($p=0.5$) (Fig 5D).

400 Approximately 75% of the cases treated with IL MA, 75% treated with AR and 79%
401 treated with SR had healed lesions within 180 days of treatment. Within 240 days of
402 treatment, we observed healed lesions in 80%, 90% and 88% of the cases treated with IL MA,
403 AR, and SR respectively.

404 Kaplan-Meier survival analysis showed that the area of the lesion influenced the
405 epithelialization time. Lesions with area larger than 900 mm² took longer to epithelialize (p
406 <0.001) (Fig 5E). Lower limbs injuries took longer to epithelialize ($p<0.001$) (Fig 5F).

407 Patients from the state of RJ presented complete healing of skin lesions earlier than
408 those from other Brazilian states ($p< 0.001$) (Fig 5G).

409 The other variables showed absence of proportionality and there was no statistical
410 significance for epithelialization and complete healing times.

411 **Toxicity between the groups**

412 Treatment regimens with systemic MA caused a higher number of AE when compared
413 to the IL group (Fig 6A). There was a lower rate of total AE in patients treated with IL
414 (34.4%) and AR (52.4%) groups, comparing to the SR group (93.5%, $p< 0.001$) (Fig 6A).

415

416

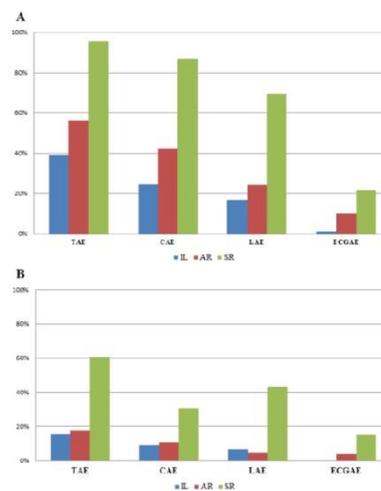
417

418

419

420

421 **Fig 6. Adverse events among patients with cutaneous leishmaniasis treated with**
 422 **meglumine antimoniate according to the three groups.** A) Proportion of cases with the
 423 occurrence of adverse events according to treatment group; B) Proportion of cases with
 424 moderate to severe adverse events according to treatment group. TAE- total adverse events;
 425 CAE- clinical adverse events; LAE- laboratory adverse events; ECGAE- Electrocardiographic
 426 adverse events; SR- standard regimen; AR- alternative regimen; IL- intralesional route.



427

428

429 SR group presented 30.4% of definitive treatment interruptions due to adverse events.
 430 Among these cases, 50% healed despite treatment interruption. Among patients who
 431 discontinued treatment due to an adverse event and needed a second treatment, 50% were
 432 treated with IL MA and achieved clinical cure.

433

434 When the IL and AR groups were evaluated, the occurrence of total AE, clinical AE
 435 and electrocardiographic AE were significantly lower in the IL group (respectively p= 0.003;
 436 0.002 and 0.003). There were no statistically significant differences regarding laboratory AE
 between these groups (p-value = 0.124).

437 When categorized as moderate to severe AE, there was a clear predominance of these
438 events in the SR group (60.9%; $p < 0.001$) which were related to treatment interruption (Fig
439 6B), as compared to the other groups. AR and IL groups showed no differences between them
440 regarding the occurrence of moderate to severe adverse events [total AE ($p=0.683$); clinical
441 AE ($p= 0.599$); laboratory AE ($p= 0.410$)].

442 Among 8 cases in the IL group that presented moderate to severe clinical AE, 3 had
443 local eczema, 2 had local pain and 3 presented myalgia and arthralgia. There was no grade 4
444 (risk to life) AE in the IL group.

445

446 **Discussion:**

447 Treatment of CL with AR and intralesional infiltrations of MA showed good efficacy
448 and low toxicity as observed in other studies [15, 16, 20, 21, 22], even as rescue schemes used
449 after interruption of the treatment, due to AE related to other regimens with the same
450 medication.

451 We found a reasonable complete healing rate in patients treated with AR, with lower
452 abandonment rates. These results were similar to those from the simple blinded, controlled
453 and randomized clinical trial for treatment with systemic MA in different doses and regimens
454 that was performed at INI / Fiocruz, from 2008 to 2013. In this clinical trial it was concluded
455 that intramuscular low doses used in the treatment of CL compared to the standard
456 recommended doses presented reasonable cure rates and lower toxicity [16].

457 Patients in the SR group had a higher cure rate than those in the AR group, as
458 previously described [16]. Patients in the SR group had also a higher cure rate than those in
459 the IL group. However, the safety of the AR and IL regimens endorsed their use. The cure
460 rates achieved with AR and IL infiltration were similar to those observed with standard
461 treatments with MA according to other authors in Brazil [20, 21] and in the American

462 continent [23].

463 As stated by recent Brazilian guidelines, patients over the age of 50 should be treated
464 with amphotericin B [8]. We highlight the high number of patients who were safely treated
465 with AR, avoiding the inconveniences of using amphotericin B (hospitalization, daily
466 monitoring with laboratory tests, absence from work and family), which in certain
467 circumstances make amphotericin B an unfeasible treatment, especially in primary health
468 units. Many CL patients live in small cities or rural settlements far from the reference
469 treatment centers, with great difficulties in the adherence to amphotericin B treatment.

470 In addition, the AR group comprehended a large number of patients with formal
471 contraindications to systemic therapy. Even so, we highlight that they concluded AR
472 treatment with a high rate of effectiveness, 10 times less interruptions and 3 times less
473 abandonments than in the SR group, which corroborates other studies [9, 11, 15, 16, 24].
474 Notably, 128 patients (21.6% of the cohort) aged over 50 years and therefore with a formal
475 indication for the use of amphotericin B, according to the recent Brazilian consensus, were
476 successfully treated with AR and IL.

477 We emphasize that complete cure rate between the AR and the IL groups did not show
478 statistical difference after the first treatment. An expressive number of patients with
479 contraindications to systemic MA (45.6% of the cohort) who would be treated with
480 amphotericin B according to formal indication were safely treated with AR or IL regimens,
481 with safety and practicality.

482 Adverse events, including clinical, laboratory and electrocardiographic events, were
483 more common in patients treated with SR, a fact that corroborates the safety of the AR and IL
484 route; when AE occurred in these groups, mild AE predominated. AE may occur in both
485 intramuscular and IL treatment, but in the latter they are usually milder [8, 25, 26]. However,
486 IL MA should be used cautiously when previous cutaneous eczema is detected [26]. In

487 addition, even though there were more patients with comorbidities in the IL group, patients
488 had a reduced rate of AE, which demonstrates the safety of the IL route.

489 Half of the patients in SR group who stopped treatment after AE healed without any
490 additional therapeutic approach. It is inferred that the use of MA implies in a continuous
491 improvement, even after the drug is discontinued. This finding corroborates the treatment
492 with MA in series of ten days interspersed with a ten-day interval in selected cases [12]. In the
493 SR group, among the cases that discontinued treatment due to AE and required a second
494 therapeutic regimen, half received successful IL infiltrations. These patients had a formal
495 indication for treatment with other drugs, but they were treated with IL MA regimen as a
496 rescue and safe therapy.

497 Historically, Oliveira-Neto and collaborators described the success of IL MA in the
498 New World cutaneous leishmaniasis in 1997, highlighting the practicality and reduced
499 toxicity of this strategy, even in field work [10, 24]. When publishing the more recent
500 guideline for the treatment of CL, the Brazilian Ministry of Health recommended this
501 technique as it was standardized at our reference center [6,8], in view of the following
502 characteristics: easy acquisition of the compound, low cost, ease of replication of the
503 technique, reduced need for training of specialized professionals, need of simpler laboratory
504 resources during follow-up and finally the great expertise of the group at INI / Fiocruz in
505 successfully carrying out the technique for more than 30 years. This technique may be safely
506 used even when infrastructure is poor [21,27]. In addition, Brazil is a country with continental
507 dimensions and this treatment option could be easily and safely performed in primary health
508 units [21] even in remote areas, such as rural settlements or indigenous villages.

509 In cases with moderate to severe AE that led to the interruption of the
510 intramuscular regimens, good adherence to the IL route and clinical cure were observed.
511 When using the IL route, in general a low abandonment rate was noted, with greater

512 adherence to treatment. The IL group showed more comorbidities and consequently larger use
513 of concomitant medications to treat them, reinforcing its historical use for this purpose at INI.
514 In addition, patients who received IL treatment were often elderly people who frequently used
515 other drugs to treat comorbidities (which commonly represented contraindications to
516 intramuscular or intravenous MA) [11, 12].

517 Most cases in the IL group were treated with two sessions, although there was great
518 variation in the number of sessions until clinical cure was achieved. The ideal number of
519 infiltrations remains a challenge, especially considering that this number affects the
520 effectiveness of the treatment [21]. There are great variations regarding the number of
521 infiltrations carried out in different studies [21,27]. Standardization of the number of
522 infiltrations is essential to better evaluate the effectiveness of this treatment. However, in
523 patients with contraindications to intravenous or intramuscular MA, greater number of
524 infiltrations may still represent a beneficial strategy. Patients treated with two doses of IL MA
525 with treatment failure might have evolved with a complete healing outcome if a greater
526 number of infiltrations had been performed, since some patients with failures to the initial IL
527 regimen were successfully treated again after variable periods of time with the same
528 therapeutic modality. In addition, even with multiple infiltrations, the cumulative dose of MA
529 in IL route is lower than that used through intravenous or intramuscular therapy. After
530 treatment, the fortnightly clinical evaluation of the progression of the epithelialization process
531 and its subsequent steps towards complete healing is essential in the indication of new
532 infiltrations, as pointed out by other authors [21, 27].

533 In the survival analysis, the median time of epithelialization and complete healing was
534 similar in the three analyzed groups. The healing process involves the development of a
535 competent immune response that often does not depend on the treatment route, since the
536 balance between type 1 and type 2 immune responses seems to be a determining factor for

537 clinical forms of benign evolution or even spontaneous resolution [28, 29,30,31]. The lesion
538 evolution time greater than two months in the IL group may lead to the establishment of a
539 more complete immune response, favoring natural infection control, with lower parasitic
540 burden [32, 33].

541 It must be considered that drugs with leishmanicidal properties when topically applied
542 must be able to cross the corneal barrier of the skin, whose physicochemical properties hinder
543 the penetration and local concentration of the drug. On the other side, drugs for IL treatment
544 must penetrate in deeper layers of the dermis and reach parasitized macrophages, and the
545 effectiveness of the treatment depends on this characteristic and to the peculiarities of the
546 infectious species [34].

547 The increased rates of epithelialization and complete healing with longer follow-up
548 (up to 180 days or more) suggest that an expectant post-treatment conduct with periodic
549 (fortnightly) evaluations of the patients until epithelialization when the lesion is showing
550 progressive signals of improvement is often more advisable than premature retreatments [16,
551 33].

552 In addition, the survival analysis shows that the size and location of the lesion
553 influence the epithelialization time in CL, although the complete healing time was not
554 influenced by these factors [35], as noted by other authors [36]. Individuals from other
555 Brazilian states than Rio de Janeiro had longer healing times, which might be correlated with
556 a longer delay in diagnosis and difficulties in accessing the health unit for follow-up, a higher
557 rate of absences and less adherence to the proposed therapy. However, in the analysis of
558 epithelialization rates there was no difference among the groups, corroborating the
559 observations of other authors [14].

560 Regarding the shorter healing time of the lesions in the group treated with
561 intramuscular MA, the number of moderate to severe AE with increased morbidity not related

562 to the disease itself and the more frequent interruption of the treatment are relevant points.
563 Comparatively with the IL route and AR, greater number of abandonments and less adherence
564 to therapy was observed with the use of SR.

565 A small retrospective study using a non-standard IL technique demonstrated a
566 complete healing rate of 67.7% [20]. The same authors tried to validate a standard operational
567 procedure for IL infiltration of MA, but ended up concluding that the methodology developed
568 at our institute and certified by the BMH is reproducible and may be used by health
569 professionals with minimal training with success and safety [37]. In 2018, the same group
570 published a single-arm phase II clinical trial with 53 patients treated with IL MA, with a cure
571 rate of 87% and the median of 7 infiltrations [38]. Hypersensitivity reactions were more
572 common than those observed in other studies [12, 39], perhaps due to a larger number of IL
573 infiltrations of the drug. Rodrigues and colleagues recently found an efficacy rate of 66.7%
574 for IL treatment in a retrospective small cohort of 21 cases [22], this variation in efficiency
575 may be associated with the technique of application, personal variables of the patients and
576 even the circulating strain. However, most patients from other Brazilian states included in this
577 and other studies have been successfully treated with AR or IL [14, 21, 22, 36]. In the nearby
578 state of Minas Gerais, the effectivity of the IL treatment of CL was 66.7% [21, 22].

579 In the context of Latin America, ninety two patients were treated through intralesional
580 route with an antimonial lidocaine - MA compound with rapid effect and low number of side
581 effects [40], however we argue that it is more advantageous to use the standard drug with no
582 anesthetic, due to lesser risk of contamination of the standard drug. IL MA was described as a
583 safe and effective option treatment for CL at Bolivian rainforest rural area [41].

584 Despite the use of a formula for calculating the area of the lesion that differs from the
585 Pan American Health Organization [42], the cutoff point of 900mm² of area was used in order
586 to standardize the comparison among different literature data. We emphasize the efficiency of

587 MA infiltrations in lesions with areas greater than 900mm² and in those situated in topography
588 where a greater expertise from the medical personnel is required (including head and
589 periarticular areas). The mastery of the infiltration technique and a good knowledge of local
590 anatomy turn it safe for the treatment of any corporal segment [6, 13].

591 This was a retrospective study in which there is often missing data related to patient
592 follow-up and adverse events, mainly the mild ones that may not be reported in the clinical
593 evaluations because they are not thoroughly searched. In addition, there was a wide variation
594 in the number of MA infiltration sessions, although the effectiveness of this therapeutic
595 modality was similar to others studies [11, 12, 21, 22, 37].

596 All the studied MA regimens proved to be effective for the treatment of CL, but AR
597 and IL regimens were less toxic and might be chosen as first-line treatments especially in
598 older people with comorbidities using other non-specific medications. Both regimens showed
599 similar efficacy in epithelialization and complete healing of lesions in relation to those
600 observed with SR, with the advantage of lower number and milder adverse events that rarely
601 imply interruption of treatment. Thus, AR and IL treatments were effective and safe ways to
602 treat CL.

603 IL MA was effective and associated with low toxicity, even in cases where it had been
604 used as a rescue therapy after unsuccessful treatment with SR and AR systemic MA. In
605 addition, IL route was successfully used in lesions with diameters larger than 3 cm and those
606 located in periarticular areas and head. Further studies using standardized application
607 technique, fixed number of infiltrations, follow-up on pre-set days and assessment of adverse
608 events and outcomes are underway at INI / Fiocruz.

609

610

611

612 **Acknowledgments**

613 We thank the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI / Fiocruz) for the
614 use of the infrastructure.

615

616 **References**

617 1. Sampaio RN, Martins Netto E, Faria E, Sampaio J, de Freitas L, Marsden P. Sudden death
618 caused by glucantime. *An Bras Dermatol.* 1988; 63: 35–37.

619 2. Neves DB, Caldas ED, Sampaio RN. Antimony in plasma and skin of patients with
620 cutaneous leishmaniasis- relationship with side effects after treatment with meglumine
621 antimoniate. *Trop Med Int Health.* 2009; 14 (12):1515–22. DOI: 10.1111/j.1365-
622 3156.2009.02408.x PMID: 19954451

623 3. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al.
624 Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New
625 World. *Acta Trop.* 2011; 118 (2):87-96. DOI: 10.1016/j.actatropica.2011.02.007 PMID:
626 21420925.

627 4. Diniz DS, Costa AS, Escalda PM. The effect of age on the frequency of adverse reactions
628 caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador
629 Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(5):597–600.
630 PMID: 23152343

631 5. Lyra MR, Passos SRL, Pimentel MIF, Bedoya-Pacheco SJ, Valete-Rosalino CM,
632 Vasconcellos ECF, et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine
633 antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.*
634 2016; 58(68):1-6. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658068>

635 6. Duque MCO, Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Lyra MR, Pacheco SJB, Marzochi MCA,
636 et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous

- 637 leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2016; 49(6):1-3. <https://doi.org/10.1590/0037-8682->
638 0213-2016
- 639 7. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration
640 therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. PLoS One. 2017; 12(9):1-29. doi:
641 10.1371/journal.pone.0184777 PMID: 28926630
- 642 8. Brazilian Ministry of Health. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar
643 Americana. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2017. p. 189.
- 644 9. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Gonçalves da Costa SC, Pirmez C. Intralesional
645 therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro,
646 Brazil-an area of *Leishmania (V.) braziliensis* transmission. Int J Dermatol. 1997; 36:463-8.
647 doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00188.x PMID: 9248897
- 648 10. Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS, Schubach TMP, Araújo ML, Vale ACF, et al.
649 Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine
650 antimoniate. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38(3):213-7. <https://doi.org/10.1590/S0037->
651 86822005000300001
- 652 11. Vasconcellos EC, Pimentel MIF, Valette-Rosalino CM, Lyra MR, Salgueiro MM, Saheki
653 MN, et al. Effectiveness and safety of intralesional treatment with meglumine antimoniate in
654 patients with the cutaneous presentation of American tegumentary leishmaniasis. Rev Soc
655 Bras Med Trop. 2010; 43 (2):52-5.
- 656 12. Vasconcellos ECF, Pimentel MIP, Schubach AO, Oliveira RVC, Azeredo-Coutinho RB,
657 Silva FC, et al. Short report: Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous
658 leishmaniasis patients with contraindication to systemic treatment from Rio de Janeiro (2000-
659 2006). Am J Trop Med Hyg. 2012; 87(2):257 – 60. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0612 PMID:
660 22855754

- 661 13. Pimentel MIF, Vasconcellos ECF, Ribeiro CO, Lyra MR, Saheki MN, Salgueiro MM, et
662 al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World
663 cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. *Rev Soc Bras*
664 *Med Trop.* 2017; 50(2):269-72. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0323-2016>
- 665 14. Cataldo JI, Conceicao-Silva F, Antonio LF, Schubach AO, Marzochi MCA, Valete-
666 Rosalino CM, et al. Favorable responses to treatment with 5 mg SbV/kg/day meglumine
667 antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different
668 Brazilian regions. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(6): 769-80.
669 <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0464-2017>
- 670 15. Brahim LR, Valete-Rosalino CM, Antonio LF, Pimentel MIF, Lyra MR, Paes LEC, et al.
671 Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American
672 tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late
673 mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). *Mem Inst*
674 *Oswaldo Cruz.* 2017; 112(12): 838-43. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760160478>
- 675 16. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ, Antônio LF, Pimentel MIF, Salgueiro MM, et
676 al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized
677 controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One.* 2017; 12(5): 1-20.
678 DOI: 10.1371/journal.pone.0178592 PMID: 28558061
- 679 17. Division of AIDS, National Institute of Allergy Infectious Diseases, National Institutes of
680 Health. In: Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse
681 events, version 2.1, July 2017 [10 May 2020]. Available from:
682 <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf>
- 683 18. Schubach AO. Tratamento e acompanhamento de pacientes com leishmaniose cutânea na
684 rede de saúde. *Academia de Medicina Guanabara Koogan.* 2019 Nov 5 [Cited 2021 December

- 685 20]. Available from: <https://www.academiademedicina.com.br/genmedicina/tratamento-e->
686 [acompanhamento-de-pacientes-com-leishmaniose-cutanea-na-rede-de-saude//](https://www.academiademedicina.com.br/genmedicina/tratamento-e-acompanhamento-de-pacientes-com-leishmaniose-cutanea-na-rede-de-saude//)
- 687 19. Olliaro P, Grogl M, Boni M, Carvalho EM, Chebli H, Cisse M, et al. Harmonized clinical
688 trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network
689 with capacities for clinical evaluation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018. 12(1):1-12. DOI:
690 10.1371/journal.pntd.0006141 PMID: 29329311
- 691 20. Silva RE, Toledo Júnior A, Senna MC, Rabello A, Cota A. Intralesional meglumine
692 antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a
693 Brazilian referral centre. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016; 111(8):512-6. doi: 10.1590/0074-
694 02760160183 PMID: 27508321
- 695 21. Duque MCO, Silva JJQ, Soares PAO, Magalhães RS, Horta APA, Paes LRB, et al.
696 Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary
697 health care unit. *Acta Tropica*. 2019; 193:176-82. DOI: 10.1016/j.actatropica.2019.03.007
- 698 22. Rodrigues BC, Ferreira MF, Barroso DH, Motta JOC, Paula CDR, Porto C, et al. A
699 retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent
700 antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*.
701 2020; 14: 257-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2020.11.002>
- 702 23. Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment
703 of New World cutaneous leishmaniasis-a systematic review with a meta-analysis. *Int J*
704 *Dermatol*. 2008; 47(2): 109-24. PMID: 18211479 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03417.x
- 705 24. Oliveira-Neto MP, Schubach A, Mattos M, Goncalves-Costa SC, Pirmez C. A low dose
706 antimony treatment In 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-
707 up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg*. 1997; 57(6): 651-5. PMID: 9430521 DOI:
708 10.4269/ajtmh.1997.57.651

- 709 25. Córdoba S, Gandolfo Cano M, Aguado M, Huerta-Brogera M, Romero A, Martínez-
710 Morán C, Borbujo J. Delayed allergic skin reactions due to intralesional meglumine
711 antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Allergy*. 2012; 67: 1609–11.
712 <https://doi.org/10.1111/all.12050>
- 713 26. Vasconcellos ECF, Pimentel MIF, Valete-Rosalino CM, Madeira MF, Schubach AO.
714 Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine
715 antimoniate. *Rev Inst Med Trop*. 2014; 56(4): 361-2. doi: 10.1590/S0036-
716 46652014000400016 PMID: 25076440
- 717 27. Duque MCO, Quintão JJ, Gonçalves LF, Gomes C, Almeida HL, Silveira ES, et al.
718 Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary
719 care unit in Brazil. *Rev Med Saude Brasilia*. 2017; 6(2):240-8.
- 720 28. Gollob KJ, Antonelli LRV, Faria DR, Keesen TSL, Dutra WO. Immunoregulatory
721 mechanisms and CD4-CD8- (double negative) T cell subpopulations in human cutaneous
722 leishmaniasis: a balancing act between protection and pathology. *Int Immunopharmacol*.
723 2008; 8:1338–43. DOI: 10.1016/j.intimp.2008.03.016 PMID: 18687296
- 724 29. Unger A, O’Neal S, Machado PRL, Guimarães LH, Morgan DJ, Schriefer A, et al.
725 Association of treatment of American cutaneous leishmaniasis prior to ulcer development
726 with high rate of failure in northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 80:574–9. PMID:
727 19346378
- 728 30. Scott P, Novais F. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and
729 pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16:581–592. DOI: 10.1038/nri.2016.72 PMID:
730 27424773
- 731 31. Oliveira-Ribeiro C, Pimentel MIF, Oliveira RVC, Fagundes A, Madeira MF, Mello CX, et
732 al. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous

- 733 localized leishmaniasis: a historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17 (1): 559. DOI:
734 10.1186/s12879-017-2658-4 PMID: 28793868
- 735 32. Morgado FN, Schubach A, Rosalino CMV, Quintella LP, Santos G, Salgueiro M,
736 Conceição-Siva F. Is the in situ inflammatory reaction an important tool to understand the
737 cellular immune response in American tegumentary leishmaniasis? *Br J Dermatol.* 2008;
738 158:50–8. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08255.x PMID: 17944980
- 739 33. Morgado FN, Schubach A, Vasconcellos E, Azeredo-Coutinho RB, Valete-Rosalino
740 CM, Quintella LP, et al. Signs of an in situ inflammatory reaction in scars of human
741 American tegumentary leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2010; 32:285–95. DOI:
742 10.1111/j.1365-3024.2009.01188.x PMID: 20398229
- 743 34. Van Bocxlaer K, Croft SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the treatment of
744 cutaneous leishmaniasis - Challenges and Opportunities - RSC Medicinal Chemistry. 2021. In
745 press. DOI:10.1039/d0md00343c
- 746 35. Antonio LF, Lyra MR, Saheki MN, Schubach AO, Miranda LFC, Madeira MF, et al
747 Effect of secondary infection on epithelialisation and total healing of cutaneous leishmaniasis
748 lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017; 112(9): 640-6. [https://doi.org/10.1590/0074-](https://doi.org/10.1590/0074-02760160557)
749 [02760160557](https://doi.org/10.1590/0074-02760160557)
- 750 36. Oliveira-Neto MP, A Schubach A, Araujo ML, Pirmez C. High and Low Doses of
751 Antimony (Sbv) in American Cutaneous Leishmaniasis. A Five Years Follow-up Study of 15
752 Patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996; 91(2): 207-9. DOI: 10.1590/s0074-
753 02761996000200016 PMID: 8736092
- 754 37. Silva RE, Carvalho JP, Ramalho DB, Senna MC, Moreira HSA, Rabello A, Cota E, Cota
755 G. Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous
756 leishmaniasis treatment. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018; 113(2): 71-9.
757 <http://dx.doi.org/10.1590/0074-027601700125>

- 758 38. Ramalho DB, Silva RE, Senna MCR, Moreira HSA, Pedras MJ, Avelar DM, et al.
759 Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a
760 single arm, open label, phase II clinical trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2018; 113(9): 1-8.
761 <https://doi.org/10.1590/0074-02760180200>
- 762 39. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F,
763 Salgueiro MM, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated
764 with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr*
765 *Soc.* 2010; 58: 614-6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02747.x PMID: 20398135
- 766 40. Añez N, Rojas A, Scorza-Dagertb JV, Morales C. Successful treatment against American
767 cutaneous leishmaniasis by intralesional infiltration of a generic antimonial compound-
768 lidocaine combination. A follow up study. *Acta Tropica.* 2018; 185:261-6. DOI:
769 10.1016/j.actatropica.2018.06.001 PMID: 29883574
- 770 41. Limachi-Choque JW, Rojas-Cabrera E, Verduguez-Orellana A, Eid-Rodríguez D. El
771 tratamiento intralesional de Leishmaniasis cutánea es seguro frente al riesgo de
772 complicaciones mucosas? *Gaceta Médica Boliviana.* 2020; 43(1): 18-22. DOI:
773 <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i1.13>
- 774 42. PAHO. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento.
775 Catagolación en la Fuente, Organización Panamericana de la Salud. Organización
776 Panamericana de la Salud. Washington DC 2013.
- 777
- 778
- 779
- 780
- 781
- 782

783 **Supporting information**

784 **S1 Fig. Fig 1. Flowchart: patients selection treated with MA at INI / Fiocruz, 2000-2017.**

785 MA- meglumine antimoniate; INI- Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases;
786 Fiocruz- Oswaldo Cruz Foundation; ML- mucosal leishmaniasis; MCL- mucocutaneous
787 leishmaniasis; VL- visceral leishmaniasis; ESH- early spontaneous resolution without
788 treatment; DCL- disseminated cutaneous leishmaniasis; CL- cutaneous leishmaniasis; HIV-
789 human immunodeficiency virus; LCL- localized cutaneous leishmaniasis; SR- standard
790 regimen with MA 10 to 20 mg / kg / day; AR- alternative regimen with MA 5 mg / kg / day;
791 IL- intralesional MA. *MA used as first therapeutic regimen.

792 **S2 Fig. Patients follow-up: standard regimen group.** SR- standard regimen; IL-
793 intralesional route.

794 **S3 Fig. Patients follow-up: alternative regimen group.** AR- alternative regimen; SR-
795 standard regimen; IL- intralesional route; AE - adverse events.

796 **S4 Fig. Patients follow-up: intralesional route.** IL- intralesional route; AR- alternative
797 regimen; SR- standard regimen.

798 **S5 Fig. Kaplan-Meier curves of the analyzed groups and epithelialization /complete**
799 **healing of cutaneous Leishmaniasis lesions.** A) Epithelialization of cutaneous lesions; B)
800 Complete healing of cutaneous lesions; C) Epithelialization of lesions according to the
801 groups; D) Complete healing according to the groups; E) Epithelialization according to
802 lesion's area; F) Epithelialization according to lesion topography; G) Complete healing
803 according to likely location of infection. SR- standard regimen; AR- alternative regimen; IL-
804 intralesional route; S(t)- Survival function. Bold: p-value <0.05 (according to Log-Rank test).

805 **S6 Fig. Adverse events among patients with cutaneous leishmaniasis treated with**
806 **meglumine antimoniate according to the three groups.** A) Proportion of cases with the

807 occurrence of adverse events according to treatment group; B) Proportion of cases with
 808 moderate to severe adverse events according to treatment group. TAE - total adverse events;
 809 CAE- clinical adverse events; LAE- laboratory adverse events; ECGAE- Electrocardiographic
 810 adverse events; SR- standard regimen; AR- alternative regimen; IL- intralesional route.

811 **S1 Table. Distribution of the clinical and laboratory characteristics of 592 patients**
 812 **according to group treatment.** SR- standard regimen: 10-20 mg of Sb5+ / kg / day for 20
 813 days; AR- alternative regimen: 5 mg Sb5+ / kg / day for 30 days; IL- intralesional route: drug
 814 infiltration in the skin lesion through subcutaneous injections.

815 ^a p-value < 0.05 indicates significant association in the Chi-square or Kruskal-Wallis test.

816 ^b Bold: significant p-values.

817 **S2 Table. Table 2. Indications for treatment with intralesional meglumine antimoniate.**

818 IL- intralesional route; MA- meglumine antimoniate; IM-intramuscular

819 ^a 11 patients due to enlarged corrected QT interval (QTc) at electrocardiogram (ECG); 6 due
 820 to unspecified heart disease; 3 due to right bundle branch block; 2 due to changes in
 821 ventricular repolarization on the ECG; 1 due to the presence of extrasystoles with irregular
 822 heart rhythm; 1 for chronic alcoholism associated with a psychiatric disorder; 3 for old age; 1
 823 due to chronic obstructive pulmonary disease; 4 due to uncontrolled *diabetes mellitus*; 1 due
 824 to difficulty in attending the health unit for systemic treatment associated with advanced age;
 825 3 due to liver disease; 6 due to decompensated systemic arterial hypertension; 1 for atrial
 826 fibrillation; 1 due to cognitive deficit associated with systemic arterial hypertension; 2 for
 827 chronic heart failure and chronic alcoholism; 1 for dilated cardiomyopathy, angina pectoris
 828 and chronic renal failure.

829 ^b One patient due to hypertensive crises; 2 patients due to enlarged QTc at ECG; 1 patient
 830 with cardiac arrhythmia; 2 patients due to arthralgia, myalgia and vertigo; 1 patient due to

831 pain at the application site, headache and cyanosis; 1 patient with precordialgia and headache;
832 1 patient due to myalgia, vertigo and abdominal pain.
833 ° One patient due to enlarged QTc at ECG; 1 patient due to left bundle branch block and ECG
834 extrasystoles.
835
836
837
838
839
840

Figure 1

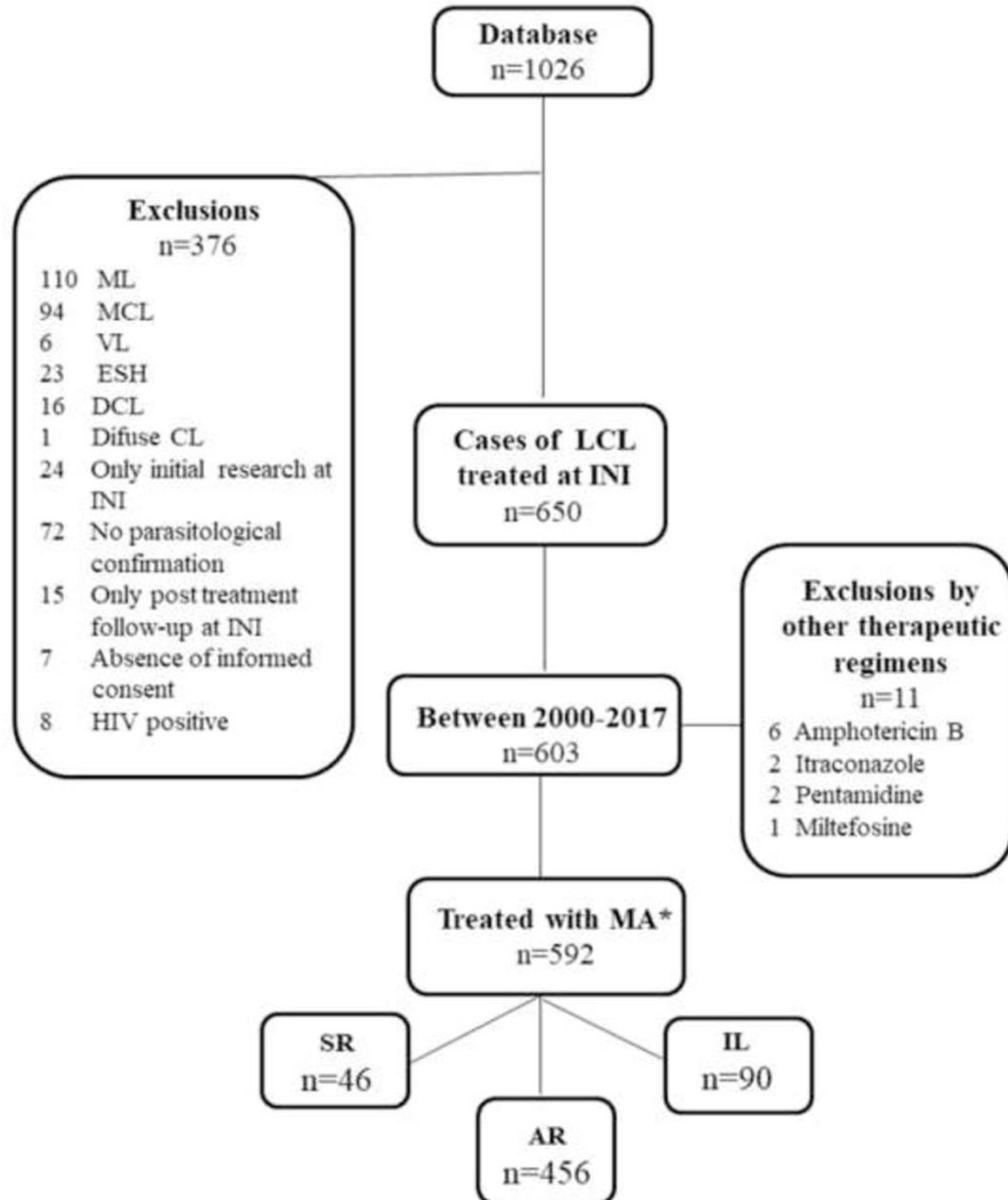
[Click here to access/download;Figure;Fig1.tif](#)


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Fig2.tif](#)

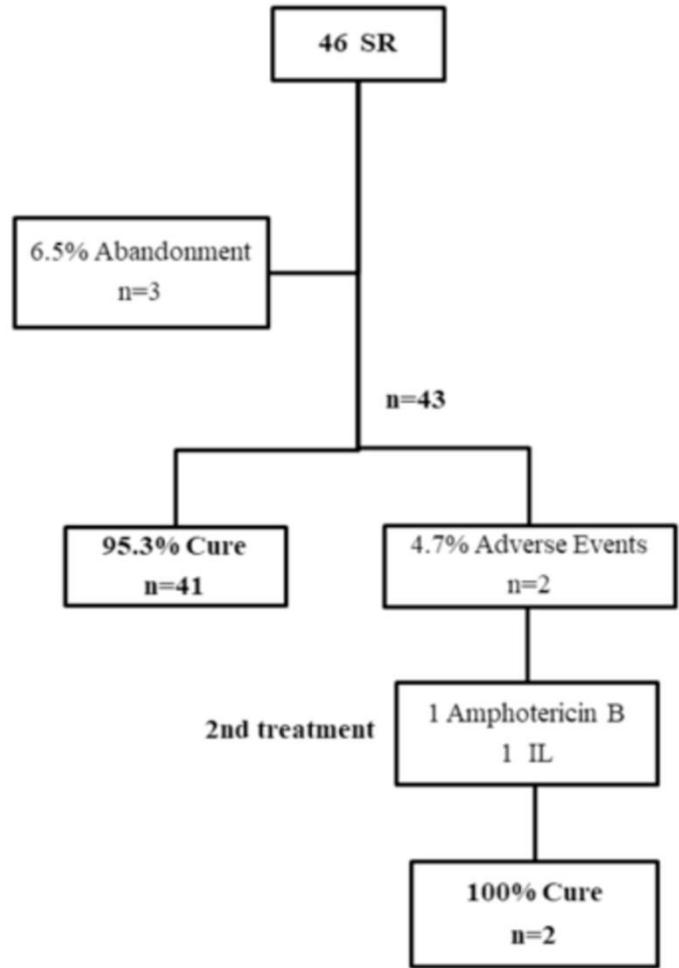


Figure 3

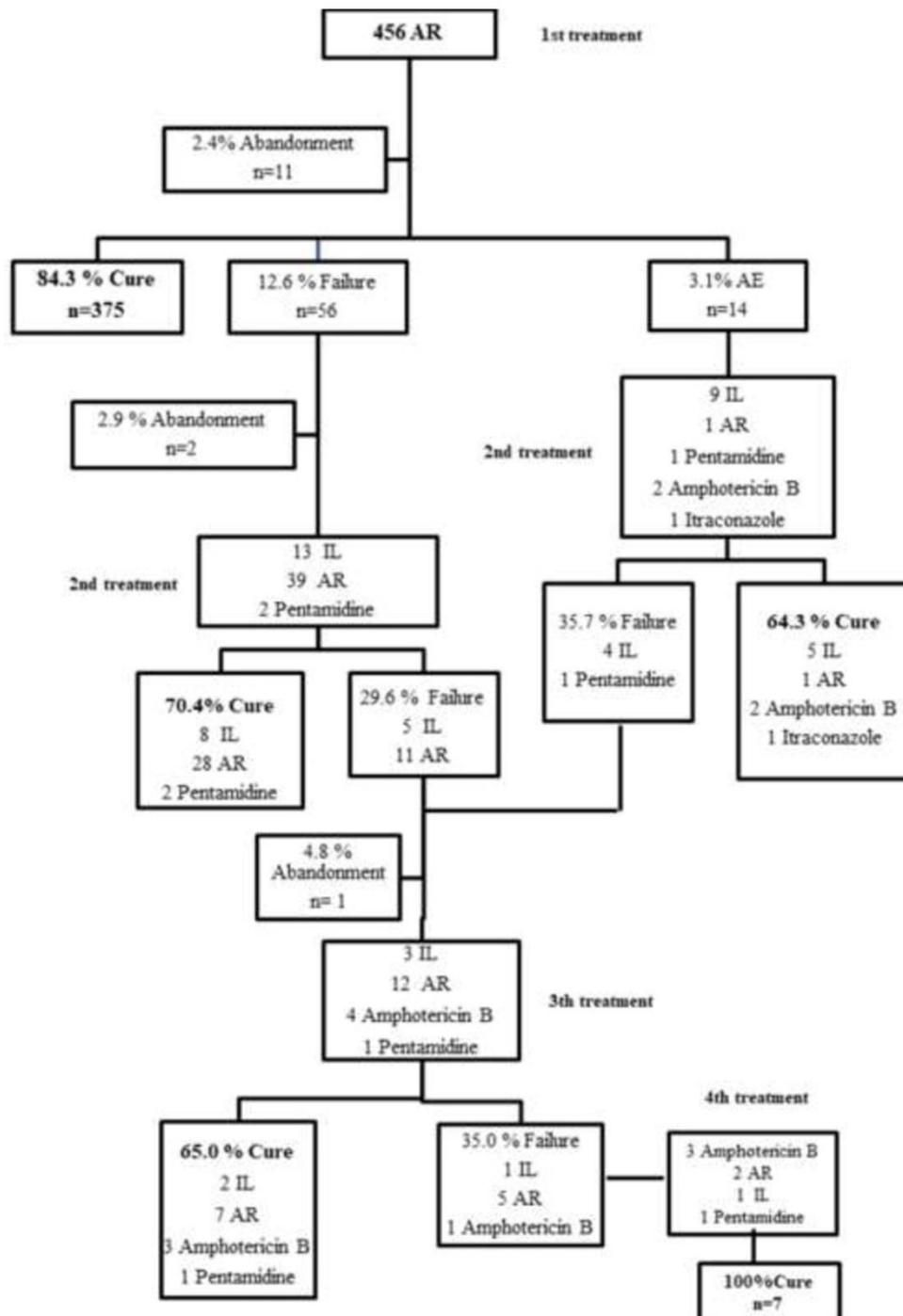
[Click here to access/download;Figure;Fig3.tif](#)


Figure 4

[Click here to access/download;Figure;Fig4.tif](#)

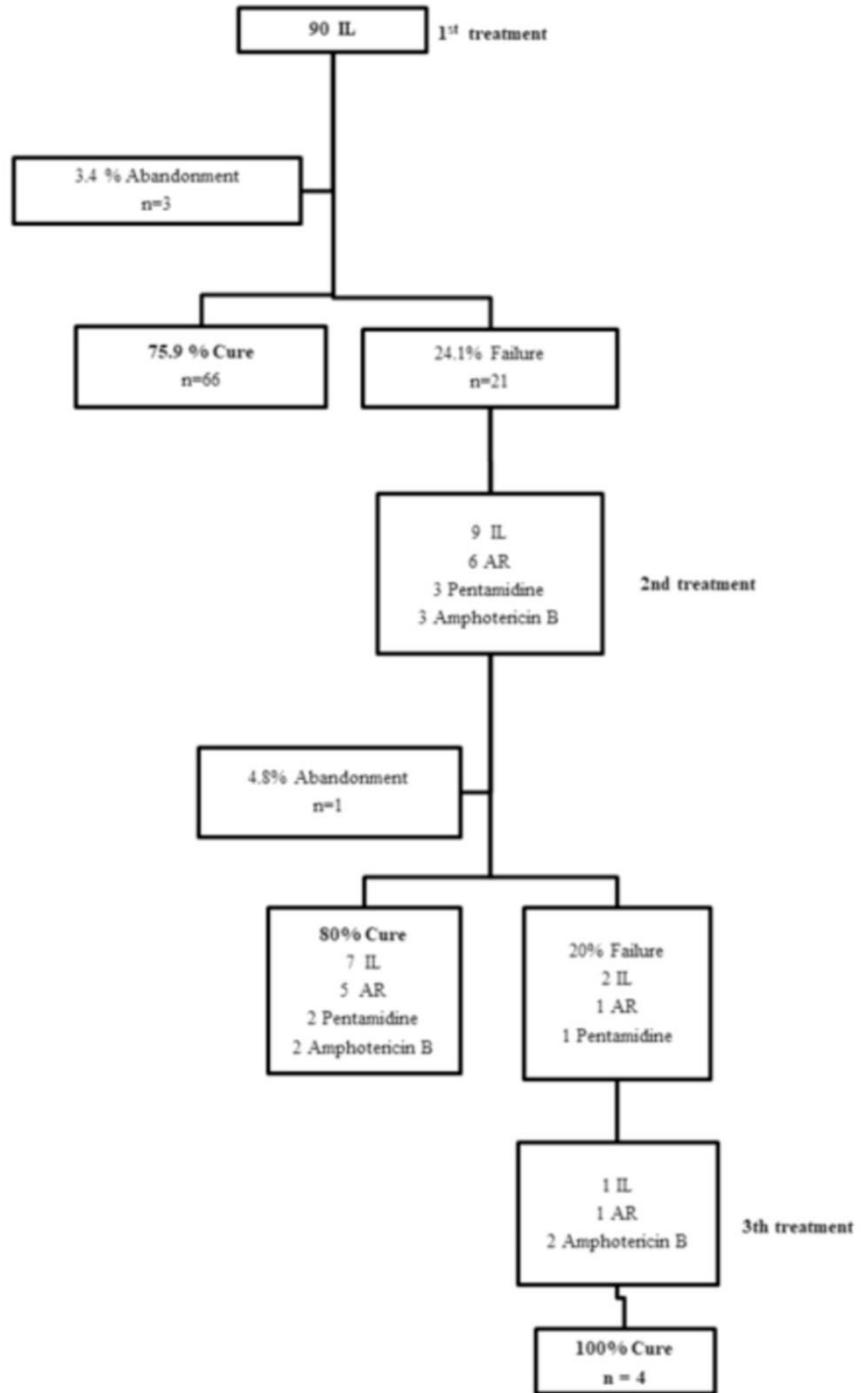


Figure 5

[Click here to access/download;Figure;Fig5.tif](#)

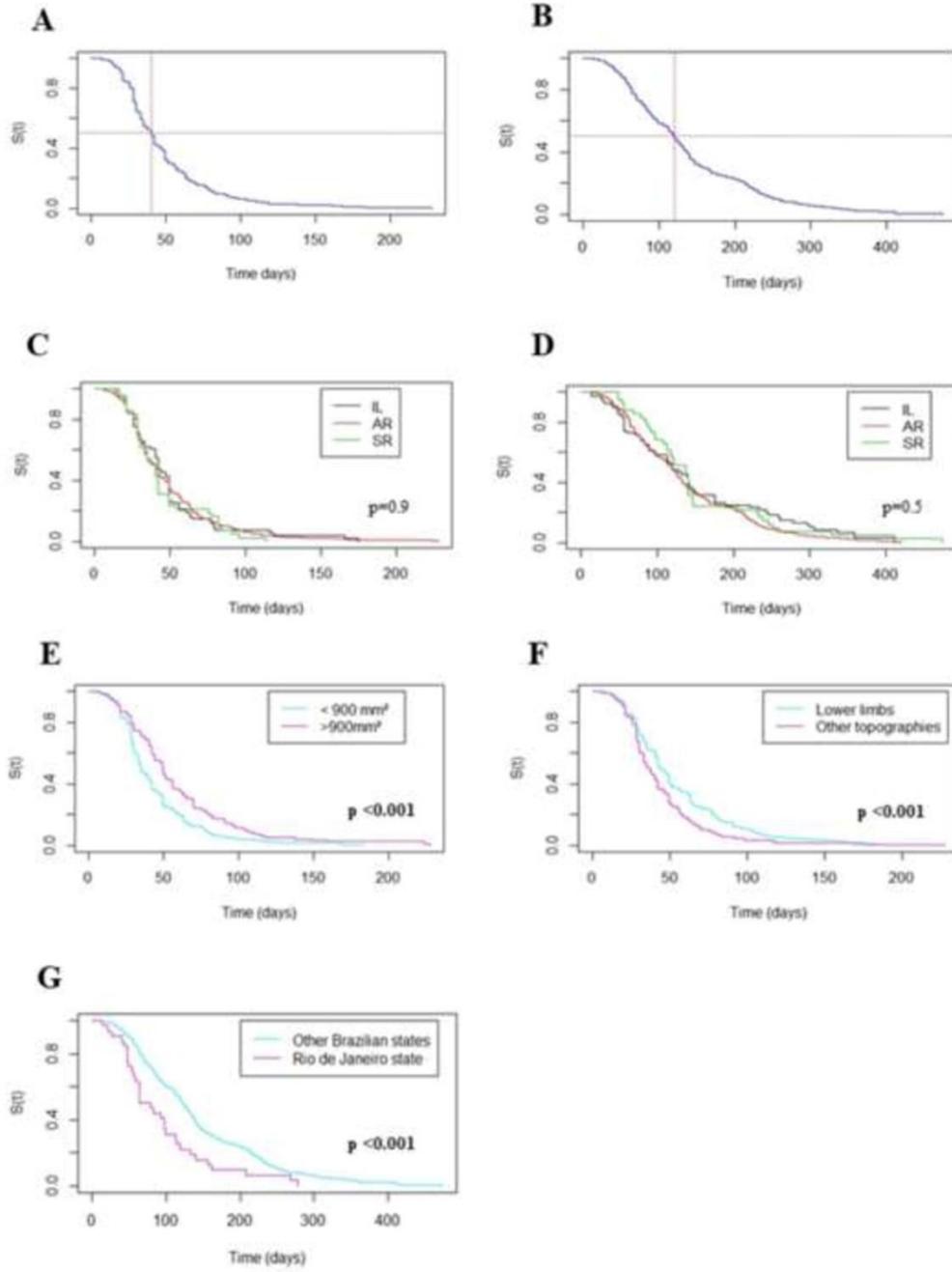


Figure 6

[Click here to access/download;Figure;Fig6.tif](#)

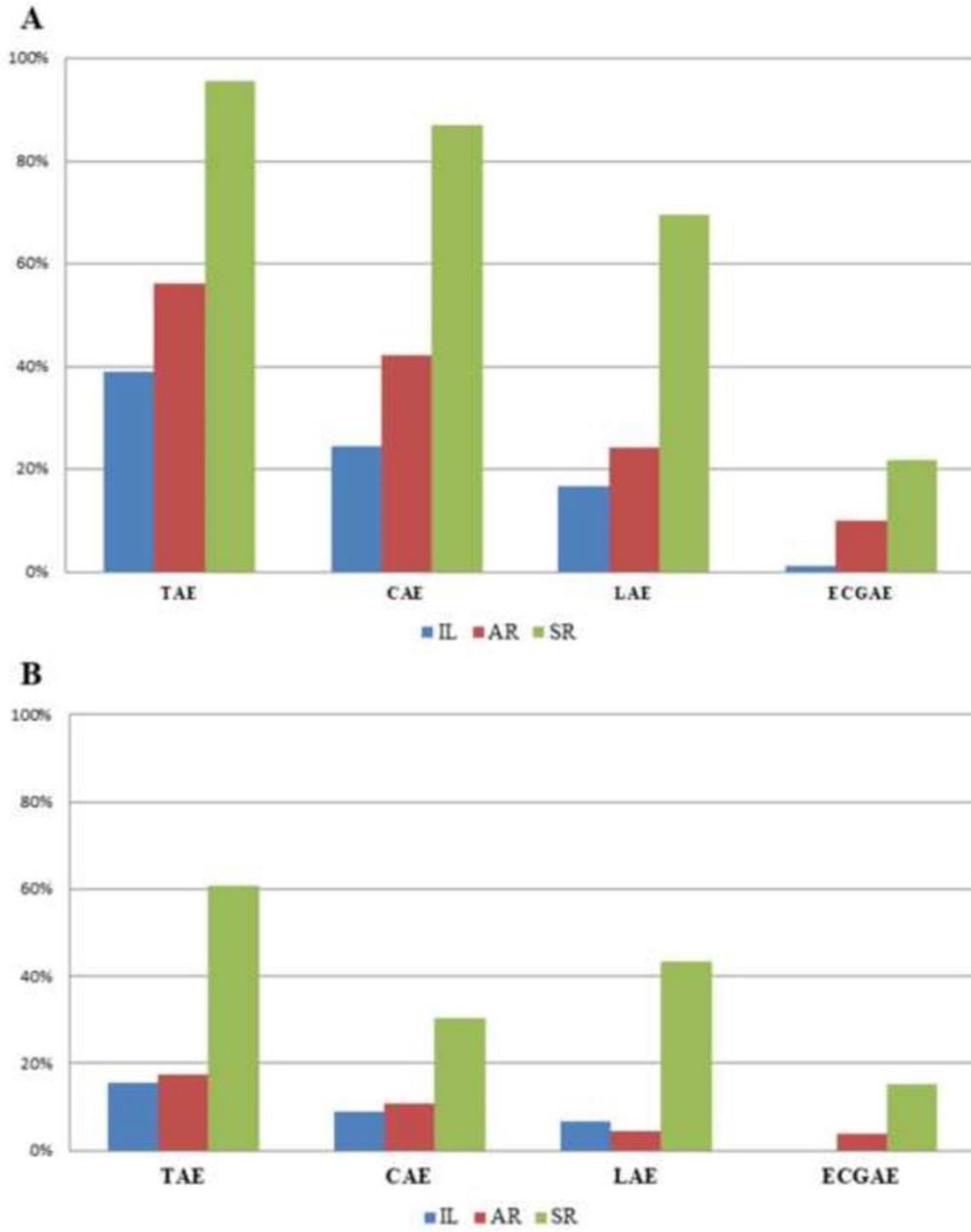


Table 1

[Click here to access/download;Table;Table1.xlsx](#)

Variables	IL n=90 (%)	AR n=456 (%)	SR n=46 (%)	p-value ^{a,b}
Sex (n=592)				
Female	30 (33.3)	178 (39.1)	13 (28.3)	0.247
Male	60 (66.7)	278 (60.9)	33 (71.7)	
Likely location of infection (n=592)				
Rio de Janeiro state	71 (78.9)	436 (95.6)	45 (97.8)	0.001
Other Brazilian states	19 (21.1)	20 (4.4)	1 (2.2)	
Number of lesion(s) (n=590)				
One lesion	65 (72.2)	295 (64.8)	34 (73.9)	0.680
Two or more lesions	25 (27.8)	159 (35.0)	12 (26.1)	
Age (n=592)				
<50 years	40 (44.4)	349 (76.5)	33 (71.7)	0.001
≥ 50 years	50 (55.6)	107 (23.5)	13 (28.3)	
Lesion 1 largest diameter (mm) (n=541)				
< 30 mm	44 (53.0)	233 (56.4)	22 (48.9)	0.583
≥ 30 mm	39 (47.0)	180 (43.6)	23 (51.1)	
Lesion 2 largest diameter (mm) (n=178)				
< 50 mm	21 (95.5)	131 (91.6)	12 (92.3)	0.823
≥ 50 mm	1 (0.5)	12 (8.4)	1 (7.7)	
Comorbidity (n=491)				
Yes	53 (79.1)	217 (55.1)	20 (66.7)	0.001
No	14 (20.9)	177 (44.9)	10 (33.3)	
Use of non-specific medication (n=475)				
Yes	35 (61.4)	115 (30.4)	14 (46.7)	0.001
No	22 (38.6)	273 (69.6)	16 (53.3)	
Location of lesion(s) (n=589)				
Head / Neck	11 (12.2)	86 (18.9)	10 (21.7)	0.129
Trunk	9 (10.0)	58 (12.8)	2 (4.3)	
Upper limbs	40 (44.4)	137 (30.1)	14 (30.4)	
Thigh	8 (8.9)	31 (6.8)	1 (2.2)	
Foot / Leg	22 (24.4)	141 (31.0)	19 (41.3)	
Amastigote in Histopathology (n= 513)				
Presence	51 (66.2)	246 (62.9)	30 (71.4)	0.430
Absence	29 (33.8)	145 (37.1)	12 (28.6)	
Culture (n=522)				
Positive	69 (89.6)	360 (89.8)	39 (88.6)	0.592
Negative	8 (10.9)	41 (10.2)	5 (11.4)	
Evolution time of the lesion(s) (n=592)				
< 2 months	31 (34.4)	248 (54.5)	23 (50.0)	0.02
≥ 2 months	59 (65.6)	208 (45.5)	23 (50.0)	
	Median [min-max]	Median [min-max]	Median [min-max]	
Age (years)	42 [4 - 84]	33 [1 - 93]	37 [15 - 72]	0.001
Evolution time of the lesion(s) (months)	3 [1 -72]	2 [1 -45]	2.5 [1 - 48]	0.007
Larger diameter of lesion(s) (mm)	30 [4-98]	30 [5-130]	32 [10-100]	0.3
Number of lesions	1 [1-8]	1 [1-7]	1 [1-7]	0.349

Table 2

[Click here to access/download;Table;Table2.xlsx](#)

IL		IL		IL		IL	
1 st treatment	N=90	2 nd treatment	N=32	3 rd treatment	N=4	4 th treatment	N=1
Contraindication to systemic MA ^a	n=47	Failure of 1 st treatment	n=23	Contraindication to systemic MA ^c	n=2	Failure of IM	n=1
Patient's choice	n=43	Adverse event in 1 st treatment ^b	n=9	Failure of IM treatment	n=2		

6 DISCUSSÃO

A principal contribuição desta tese é demonstrar que os esquemas terapêuticos para LC com AM na dose de 5 mg Sb^{5+} / kg / dia por via IM (RA) e a via IL foram eficazes e seguros frente à dose preconizada pelo MS de 10 a 20 mg Sb^{5+} / kg / dia (RP) por via IM. Esta conclusão é suportada pelos resultados dos três artigos científicos apresentados, um já publicado, um submetido e aguardando revisão por pares, e um em fase de elaboração.

Considerando a taxa de cura estimada com AM por via parenteral de cerca de 70% (BRASIL et al., 2017; NAVIN et al., 1990; SAHEKI et al., 2017; TUON et al., 2008), as taxas de cura encontradas neste estudo aproximam-se dos dados nacionais e internacionais. Apesar da superioridade da taxa de efetividade do RP em nosso estudo, não houve diferenças significativas entre as taxas de efetividade quando comparamos os grupos de RA e IL.

Ressaltamos que em nossa casuística todos os EA (totais, clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos) apresentaram maior incidência no grupo RP, que também apresentou EA mais graves, com consequentes maiores taxas de interrupção do tratamento e maior morbidade associada, como observado por Saheki e colaboradores (2017). Além disso, quando necessário, uma grande parte dos pacientes com insucesso em um primeiro curso de tratamento foram tratados novamente com RA ou pela via IL, corroborando os achados de Brahim (2017) e de Cataldo e colaboradores (2018).

Mesmo com um elevado número de pacientes que apresentavam comorbidades e alterações clínicas, laboratoriais ou eletrocardiográficas basais, os regimes alternativo e IL demonstraram reduzido número de EA. Quando estes ocorriam eram em geral leves, não acarretando na interrupção do tratamento, como observado por outros autores (DUQUE et al., 2019; RAMALHO et al., 2018; RODRIGUES et al., 2020; SAHEKI et al., 2017; VASCONCELLOS et al., 2012). Além disso, tais regimes foram eficazes e seguros como terapia de resgate após insucessos terapêuticos e nos casos de interrupção por EA (comuns no grupo de regime padrão). Neste estudo, no grupo IL predominaram casos com comorbidades, idade superior a 50 anos e uso de medicações não específicas, como descrito por diversos autores (CATALDO et al., 2018; DUQUE et al., 2017; DUQUE et al., 2019; RAMALHO et al., 2018; SCHUBACH et al., 2005; SILVA et al., 2016; VASCONCELLOS et al., 2012). Isto

reforça o uso da via IL no INI/Fiocruz nas últimas décadas, principalmente para os casos em que há contraindicações ao uso IM ou intravenoso do AM.

Na análise de sobrevida, o tempo médio de epitelização e cicatrização completa foi semelhante, nos grupos analisados. O processo de cicatrização envolve o desenvolvimento de uma resposta imune competente que, muitas vezes, independe da via de tratamento, uma vez que o equilíbrio entre as respostas imunes tipo 1 e 2 parece ser um fator determinante para formas clínicas de evolução benigna ou mesmo resolução espontânea (MORGADO et al., 2008; OLIVEIRA-RIBEIRO et al., 2017).

O Manual de Vigilância para LT produzido pelo MS em 2017 incorporou modificações de conduta frente à abordagem da LT: inclusão do tratamento IL para casos selecionados; inclusão de pentamidina como medicamento de primeira escolha para doença causada por *Leishmania guyanensis* e como segunda escolha para *Leishmania braziliensis* e demais espécies; inclusão de anfotericina B lipossomal como primeira opção para pacientes com contraindicações formais ao AM; inclusão da pentoxifilina como terapia adjuvante ao AM para tratamento de LM; inclusão da anfotericina B desoxicolato como medicamento de primeira escolha na coinfeção com o HIV, com exceção dos casos que preenchem critérios para o uso da anfotericina B lipossomal: idade a partir de 50 anos; insuficiência renal, cardíaca e hepática; transplantados renais, cardíacos e hepáticos, além das gestantes (BRASIL, 2017).

O AM IL demonstrou ser uma técnica de fácil reprodutibilidade, que pode ser aplicada em condições de escassez de recursos laboratoriais (DUQUE et al, 2019), com eficácia comparável ao RA e reduzida toxicidade. Além disso, no caso do uso IM ou intravenoso do AM, os pacientes devem ser monitorizados periodicamente com ECG e exames de função renal, hepática e pancreática (BRASIL, 2017; OLIVEIRA et al., 2011), o que dificulta o acompanhamento dos casos em unidades de saúde com infraestrutura precária, distantes de centros de referência, como em comunidades rurais e áreas indígenas.

Algumas restrições impostas pelo MS para uso da técnica IL, como a presença de lesão única de até 3 cm em seu maior diâmetro e não situadas em regiões periarticulares e segmento cefálico já foram contestadas. Pimentel e colaboradores (2017) descrevem 3 pacientes com lesões com área superior a 900mm², com comorbidades (algumas constituindo contraindicação formal ao tratamento por via sistêmica) tratados de forma eficaz e segura por essa técnica. Duque e colaboradores (2019) avaliaram 28 pacientes que apresentavam lesões com parâmetros que constituiriam contraindicações segundo o MS para tratamento IL, demonstrando eficácia de 66,7% num primeiro curso de tratamento, que aumentou para 90%,

após um segundo curso de terapia IL, em uma unidade de saúde básica em Minas Gerais. Rodrigues e colaboradores (2020) descreveram uma taxa de eficácia de 66,7% no tratamento IL, em uma pequena coorte retrospectiva de 21 casos. Variações na taxa de efetividade podem estar associadas à técnica de aplicação, número de infiltrações (DUQUE et al., 2017; DUQUE et al., 2019), características individuais dos pacientes e à espécie infectante.

A maioria dos casos no grupo IL foi tratada com duas sessões, embora houvesse grande variação até obtenção da cura clínica. O número ideal de infiltrações permanece em aberto, especialmente considerando que tal fator pode afetar a eficácia do tratamento (DUQUE et al., 2019). Existem grandes variações em relação ao número de infiltrações realizadas em diferentes estudos (RAMALHO et al., 2018; SILVA et al., 2016; SOTO et al., 2013; VASCONCELLOS et al., 2012). A padronização do número de infiltrações é recomendada para que seja possível uma avaliação fidedigna da efetividade da via IL e adequada comparação entre diferentes estudos. No entanto, mesmo em pacientes com contraindicação formal para uso de AM IM ou intravenoso, o aumento do número de infiltrações IL pode ser considerado uma estratégia inteligente, porque evitaria a exposição do paciente a doses cumulativas mais tóxicas de AM.

No “estudo clínico” onde padronizamos o número máximo de duas infiltrações de AM IL, obtivemos uma taxa de eficácia inferior a outros estudos; entretanto, podemos inferir que esta taxa se elevaria se um maior número de infiltrações fossem realizadas. Já na “análise retrospectiva”, a taxa de efetividade foi superior. Além disso, alguns pacientes considerados como falhas no regime terapêutico inicial com AM IL foram tratados novamente com sucesso, com a mesma modalidade terapêutica.

Mesmo com infiltrações múltiplas, a dose cumulativa de AM na via IL é menor do que a utilizada na terapia IM ou intravenosa. Após a infiltração da lesão, a avaliação clínica quinzenal da progressão do processo de epitelização e suas etapas subsequentes até a cura completa são essenciais na indicação ou não de novas infiltrações, conforme apontado por outros autores. Silva e colaboradores (2016) publicaram um estudo retrospectivo com análise de pacientes com LC submetidos à aplicação IL de AM (até 6 infiltrações), em um período de até 12 semanas, com taxa de efetividade semelhante ao tratamento sistêmico. Ramalho e colaboradores (2018) realizaram em média 7 infiltrações com uma taxa de cura de 87%, no dia 180 de acompanhamento. Duque e colaboradores (2019) observaram um aumento expressivo da taxa de cura após um segundo curso de terapia IL.

A anfotericina B é um antibiótico com ampla atividade leishmanicida. Todavia, além das reações frequentes durante a infusão, reações adversas como: febre, dor torácica, erupção

urticariforme, dispneia, vômitos, hipotensão, insuficiência renal e hipocalcemia com risco de arritmias cardíacas fazem com que este fármaco - especialmente na formulação desoxicolato - seja altamente tóxico (MOEN et al., 2009). Dispneia e eritema persistente foram observados por Solomon e colaboradores (2007). As formulações lipídicas do fármaco reduzem sua toxicidade renal, mas apresentam custo muito elevado. Outra questão é a necessidade de internação hospitalar, em virtude do uso exclusivamente intravenoso (MOEN et al., 2009). Em 21,7% dos pacientes com idade superior a 50 anos, nos quais o fármaco atualmente recomendado como primeira escolha segundo o MS (BRASIL, 2017) é a anfotericina B lipossomal, houve cura clínica com apenas um curso de RA ou IL, o que implica em termos práticos em menor número de internações hospitalares, menores custos com o tratamento, menor tempo de afastamento do paciente de suas atividades laborais, possibilidade de tratamento em unidades de saúde com infraestrutura básica (em virtude de uma menor necessidade de realização de exames laboratoriais, por exemplo) e maior segurança para o paciente.

Muito se discute em relação à baixa virulência da *Leishmania braziliensis* no estado do RJ, que influenciaria nos bons resultados de efetividade dos esquemas de dose alternativa limitados ao estado, levando à restrição de recomendação formal pelo MS para seu uso a nível nacional (BRASIL, 2017). Classicamente, o maior tropismo para o desenvolvimento de formas mucosas desta espécie (HARMS et al., 2011; HERWALDT, 1999) é o principal motivo para recomendação do tratamento sistêmico com RP (BRASIL, 2017). Apesar de diversos autores associarem tratamentos sistêmicos (com dose padrão de AM, SSG, anfotericina B, entre outros) (LAWN et al., 2004; SOLOMON et al., 2019) com a baixa progressão para formas mucosas, ainda existem muitas lacunas envolvidas nesta afirmação. Em nosso estudo, apenas 0,34% da casuística de LC atendida no LaPCLin Vigileish, INI/Fiocruz entre 2000 e 2017 evoluíram para acometimento mucoso, mesmo levando em consideração que os pacientes são predominantemente tratados com RA ou IL e rotineiramente acompanhados por muitos anos após o término do tratamento medicamentoso, com avaliação otorrinolaringológica com fibra ótica, a cada consulta.

Segundo Solomon e colaboradores (2019), o tratamento sistêmico seria um fator protetor para o não desenvolvimento de formas mucosas em pacientes com infecção por *Leishmania braziliensis* que retornaram a países não endêmicos. Contudo, esta foi uma coorte retrospectiva que avaliou 145 casos, com a maior parte deles (n=123) tratados de forma sistêmica (com SSG e anfotericina B) (SOLOMON et al., 2019), o que não permite a comparação com outras alternativas terapêuticas.

Como contraponto, diversos estudos demonstram a eficácia do RA com AM e a baixa taxa de evolução pra formas mucosas (BRAHIM et al., 2017; CATALDO et al., 2018; DE OLIVEIRA-NETO et al., 2000; GONÇALVES, 2014; OLIVEIRA-NETO et al., 1997a; OLIVEIRA-NETO et al., 1997b; SCHUBACH et al. 2005). Em nossa casuística, entre os pacientes do grupo de RA, a taxa de evolução pra formas mucosas foi de 0,22%.

Mesmo não tendo sido possível a caracterização das espécies infectantes nos pacientes do grupo RA provenientes do estado do RJ, onde predomina a *Leishmania braziliensis*, a taxa de desenvolvimento de formas mucosas foi de 0,22%, com um tempo médio de acompanhamento de pelo menos 3 anos. Além disso, entre os casos provenientes do RJ que foram tratados com regime IL, apenas 1,1% desenvolveram formas mucosas.

Quando comparamos essas taxas com dados nacionais e internacionais de progressão de pacientes com LC para LM/LCM, verificamos que os tratamentos considerados “alternativos” (RA e IL) não parecem incorrer em aumento do acometimento de membranas mucosas, a longo prazo. Segue a pertinente citação de Blum e colaboradores (2012):

Inappropriate systemic treatment of cutaneous leishmaniasis (CL) was mentioned as a risk factor for mucosal leishmaniasis (ML) in several studies (...) However, the assumption that systemic treatment of CL with appropriate dose and duration of treatment can prevent ML has not been proven. The development of ML has also been reported in adequately treated patients. Thus even an appropriate treatment cannot fully prevent ML (BLUM, 2012).

A escolha do regime medicamentoso ideal para o tratamento de uma doença pode ser vista como uma balança, na qual características individuais, efetividade e segurança devem ser analisadas com cautela. Em casos de doenças graves com elevada taxa de letalidade, a efetividade é o parâmetro primordial (MCCORMACK et al., 2011). Já em doenças, como a leishmaniose cutânea, que raramente levam à morte ou a complicações graves e incapacitantes, a segurança do tratamento deve ser a primazia, com objetivo de utilização da dose mais baixa que seja eficaz (CHIN et al., 1996; MCCORMACK et al., 2011; SAHEKI et al, 2017). O conceito de *primum non nocere*, também conhecido como princípio da não maleficência, se aplica perfeitamente à leishmaniose cutânea.

7 CONCLUSÕES

7.1 Estudo clínico para avaliação da efetividade e segurança do antimoniato de meglumina em pacientes com leishmaniose cutânea

- ✓ Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de regime padrão, regime alternativo e via IL, com relação às taxas de efetividade imediata e às taxas de efetividade em até 1 ano após o tratamento.
- ✓ Os grupos RA e IL demonstraram menores taxas de EA totais, clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos. Todos os esquemas de tratamento avaliados demonstraram ser efetivos para o tratamento da LC, contudo os esquemas alternativo e IL foram significativamente mais seguros.
- ✓ Na análise de sobrevida pelo método de Kaplan Meier, o tempo de epitelação foi superior no grupo tratado com a via IL, apesar de não ter havido diferenças entre os grupos no tempo para obtenção de cicatrização completa.
- ✓ O tempo mediano de epitelação das lesões foi de 42 dias (12-116 dias). O tempo mediano para obtenção de cicatrização completa das lesões de LC foi de 138 dias (28-474 dias).
- ✓ A via IL de tratamento demonstrou boa efetividade (71,4% aos 120 dias após o início do tratamento e 54,3% aos 180 dias do início do tratamento, sem diferenças estatísticas em relação aos grupos RP e RA) e segurança (menos EA totais, clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos do que nos outros grupos) no tratamento de pacientes com LC.

7.2 Análise retrospectiva dos pacientes com leishmaniose cutânea tratados com antimoniato de meglumina

- ✓ A via IL foi utilizada como tratamento inicial (90 pacientes) ou como esquema de resgate em pacientes com insucesso terapêutico prévio com AM por via IM ou com outros medicamentos leishmanicidas (37 pacientes). As indicações da via IL como primeiro

tratamento foram: contraindicação ao tratamento sistêmico (n=47) e escolha do paciente (n=43).

✓ Dentre os tratados inicialmente com AM pela via IL predominaram pacientes com mais de 50 anos de idade. Apresentaram mais comorbidades e maior uso de medicações não específicas, bem como predomínio de tempo de evolução das lesões maior que 2 meses.

✓ Dos 592 pacientes analisados: 46 pertenciam ao grupo RP, 456 do grupo RA e 90 do grupo IL. Os grupos de RP, RA e IL demonstraram efetividade de 95,3%; 84,3% e 75,9%, respectivamente. Com 90 dias de tratamento, 89% dos casos tratados com AM IL, 89% dos casos tratados com RA e 93% dos casos tratados com RP apresentavam lesões epitelizadas. Com 180 dias de tratamento, aproximadamente 65% dos casos tratados com AM IL, 73% dos tratados com RA e 76% dos tratados com RP apresentavam lesões cicatrizadas.

✓ O tempo médio de epitelação das lesões nos pacientes com LC tratados com AM foi de 40 dias (5-228) e de cicatrização completa foi de 114 dias (7-474). O tempo médio de epitelação das lesões nos pacientes com LC tratados com AM IL foi de 42 dias (14-175) e de cicatrização completa foi de 112 dias (14-411).

✓ Na análise de sobrevivência, não houve diferenças entre os tempos de epitelação e cicatrização completa das lesões entre os grupos estudados.

✓ Os pacientes tratados com AM por via IL apresentaram 6% de EA totais; 5% de EA clínicos; 9,6% de EA laboratoriais e 2,1% de EA eletrocardiográficos.

✓ Na avaliação de segurança, os grupos IL e RA apresentaram menor número de eventos adversos clínicos, laboratoriais e eletrocardiográficos e, quando ocorreram, foram categorizados geralmente como leves, sem acarretar necessidade de interrupção do tratamento.

✓ No grupo IL, 21 casos necessitaram de um segundo curso de tratamento. Dentre eles, 20% necessitaram de um terceiro esquema terapêutico atingindo cura clínica.

✓ Os 21 casos que falharam ao primeiro curso de AM IL foram tratados pela segunda vez da seguinte forma: 9 pacientes com AM IL; 6 pacientes com RA; 3 pacientes com pentamidina e 3 pacientes com anfotericina B. Após o segundo curso de tratamento, houve 1 abandono. Dentre os 20 pacientes que permaneceram na coorte, 4 falharam ao segundo tratamento e o terceiro regime terapêutico instituído foi: 1 paciente com AM IL; 1 paciente com RA e 2 pacientes com anfotericina B.

✓ A via IL com AM foi eficaz e segura no tratamento de lesões situadas no segmento cefálico, de lesões periarticulares, e de lesões com maior diâmetro superior a 3 centímetros.

✓ A evolução para formas mucosas ocorreu em apenas 0,34% de toda coorte.

- ✓ Entre cento e sete pacientes com idade superior a 50 anos, 85% foram curados com tratamento com AM.
- ✓ Os diferentes esquemas de tratamento de LC com AM avaliados foram efetivos no tratamento da LC, contudo os esquemas RA e IL apresentaram menores taxas de EA, quando comparados ao RP, na dose recomendada pelo MS.

8 PERSPECTIVAS

- ✓ Finalizar e publicar o artigo 2: “Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente”;

- ✓ Realizar uma análise de custo-efetividade do tratamento IL com AM para tratamento da LC, em comparação com a via sistêmica, no LaPClin VigiLeish do INI/Fiocruz.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALSHAMMARI, T. M. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health. **Saudi. Pharm. J.**, v.24, n.4, p. 405-12, 2016.

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. **PloS One**, v.7, p. 1-12, 2012.

AÑEZ, N. et al. Successful treatment against American cutaneous leishmaniasis by intralesional infiltration of a generic antimonial compound-lidocaine combination. A follow up study. **Acta Tropica**, v.185, p.261-6, 2018.

ANTONIO, L.F. et al. Effect of secondary infection on epithelialisation and total healing of cutaneous leishmaniasis lesions. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.112, n.9, p.640-9, 2017.

ARANA, B.A. et al. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala **Clin. Infect. Dis.**, v.18, p. 381-4, 1994.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.G. et al. Intestinal helminth coinfection is associated with mucosal lesions and poor response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 154, p. 42-49, 2016.

BAPTISTA, C. et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* genotypes identified in lesions of patients with atypical or typical manifestations of tegumentary leishmaniasis: evaluation by two molecular markers. **Experim. Parasitol.**, v.42, p.317-322, 2009.

BEDOYA-PACHECO, S.J. et al. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal disease. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.84, n.5, p.901-5, 2011.

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.3, p. 153-63, 2012.

BRAHIM, L.R. et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate treatment for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapse, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.112, n.12, p.838-43, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar**. Brasília, Editora do Ministério da Saúde, p. 190, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf Acesso em 20/09/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2019. **Casos de leishmaniose cutânea que foram a óbito por Leishmaniose Tegumentar Americana. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 2018. 2020**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltabr.def>. Acesso em 18/12/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2020a. **Casos de Leishmaniose Tegumentar. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2018**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LT-Casos.pdf> Acesso em 20/09/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. 2020b. **Coefficiente de detecção de casos de leishmaniose tegumentar americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes regiões e Unidades Federadas**. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/14/LT-Coef-Deteccao.pdf> Acesso em 20/09/2020.

BRITO, N.C.; RABELLO A.; COTA GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **PLoS One**, v.12, n.9, p.1-29, 2017.

CARDONA-ARIAS, J.A. et al Efficacy of Thermo-therapy to Treat Cutaneous Leishmaniasis: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. **PLoS One**, v.10, n.5, p. 1-15, 2015.

CHIN, R.; LEE, B.Y. Dosing and intervention. In: _____. Principles and Practice of Clinical Trial Medicine. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 1996. p.181-212.

CATALDO, J.I. et al. Favorable responses to treatment with 5 mg SbV/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.51, n.6, p.769-80, 2018.

CÓRDOBA, S. et al. Delayed allergic skin reactions due to intralesional meglumine antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis. **Allergy**, v. 67, p.1609-11, 2012.

COTA, G.F. et al. The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, v.11, n.2, p. 1-15, 2016.

DE OLIVEIRA-NETO, M.P. et al. American tegumentary leishmaniasis (ATL) in Rio de Janeiro State, Brazil: main clinical and epidemiologic characteristics. **Int. J. of Dermatol.**, v. 39, n. 7, p. 506–14, 2000.

DINIZ, D.S. et al. The effect of age on the frequency of adverse reactions caused by antimony in the treatment of American tegumentary leishmaniasis in Governador Valadares, State of Minas Gerais, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.45, n.5, p.597-600, 2012.

DUQUE, M.C.O. et al. Standardization of intralesional meglumine antimoniate treatment for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.49, n.6, p.1-3, 2016.

DUQUE, M.C.O. et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with intralesional meglumine antimoniate at a primary care unit in Brazil. **Rev. Med. Saude Brasilia**, v.6, n.2, p. 240-8, 2017.

DUQUE, M.C.O. et al. Comparison between systemic and intralesional meglumine antimoniate therapy in a primary health care unit. **Acta Tropica**, v.193, p.176-82, 2019.

FAGUNDES A. A reação intradérmica de Montenegro na clínica e na epidemiologia da leishmaniose tegumentar. Tese de doutorado. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, 2007.

FERREIRA-VASCONCELLOS, E.C. et al. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v.56, n.4, p.361-2, 2014.

FRAIHA, H.N. O centenário de nascimento de Gaspar Vianna. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.19, n.2, p.111-3, 1986.

GADELHA, A.R. et al. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana com injeções intralesionais de n-metil-glucamina. **An. Bras. Dermatol.**, v.65, n.4, p.201-3, 1990.

GOLLOB, K.J. et al. Immunoregulatory mechanisms and CD4-CD8- (double negative) T cell subpopulations in human cutaneous leishmaniasis: a balancing act between protection and pathology. **Int. Immunopharmacol.**, v.8, p.1338-43, 2008.

GONÇALVES, R. V. Evidências clínicas e imunológicas da eficácia do tratamento da leishmaniose cutânea com baixas doses de antimonial pentavalente na manutenção de cura por longo tempo. IOC – FIOCRUZ 2014.

GONZALEZ, U. et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.4, p.1-118, 2008.

GRIENSVEN, J. et al. Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania aethiopica*: A Systematic Review. **Plos. Negl. Trop. Dis.**, v.10, n.3, p.1-20, 2016.

HARMS, G. et al. Treatment of imported New World cutaneous leishmaniasis in Germany. **Int. J. Dermatol.**, v. 50, p. 1336–1342, 2011.

HERWALDT, B.L. THE LANCET. Seminar Leishmaniasis. 02 out. 1999. Volume 354, issue 9185, p 1191-1199, october 02, 1999. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(98\)10178-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(98)10178-2.pdf) Acesso em 15/10/2020.

KIM, D.H. et al. Is Paromomycin an Effective and Safe Treatment against Cutaneous Leishmaniasis? A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.3, n.2, p.1-19, 2009.

KROLEWIECKI, A.J. et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 77, p. 640-6, 2007.

LAWN, S.D. et al. New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. **Q. J. M.**, v. 97, n. 12, p. 781-8, 2004.

LIMACHI-CHOQUE, J.W. et al El tratamiento intralesional de Leishmaniasis cutánea es seguro frente al riesgo de complicaciones mucosas? **Gaceta Médica Boliviana**, v.43, n.1, p.18-22, 2020.

LYRA, M.R. et al. Pancreatic toxicity as an adverse effect induced by meglumine antimoniate therapy in a clinical trial for cutaneous leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.58, n.68, p.1-6, 2016.

MARSDEN, P.D. et al. Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.78, p.561-2, 1984.

MARSDEN, P.D. Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v.80, p.859-76, 1986.

MARTINEZ, S. et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. **Clin. Infect. Dis.**, v.24, p. 165-9, 1997.

MARZOCHI, M.C.A; MARZOCHI, K.B.F. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad. Saúde Públ.**, v.2, p. 359-75, 1994.

MCBRIDE, M.O. et al. Pancreatic necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. **Clin. Infect. Dis.**, v.21, n.3. p.710, 1995.

MCCORMACK, J.P. et al. Is bigger better? An argument for very low starting doses. **CMAJ.**, v. 183, n.1, p. 65-9, 2011.

MOEN, M.D. et al. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. **Drugs**, v.69, n.3, p.361-92, 2009.

MORGADO, F.N. et al. Is the in situ inflammatory reaction an important tool to understand the cellular immune response in American tegumentary leishmaniasis? **Br. J. Dermatol.**, v.158, p. 50-8, 2008.

MORGADO, F.N. et al. Signs of an in situ inflammatory reaction in scars of human American tegumentary leishmaniasis. **Parasite Immunol.**, v.32, p.285-95, 2010.

MORIZOT, G. et al. Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v.57, n.3, p.370-80, 2013.

NAVIN, T.R. et al. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimonate (glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.42, n.1, p. 43-50, 1990.

NEVES, D.B. et al. Antimony in plasma and skin of patients with cutaneous leishmaniasis—relationship with side effects after treatment with meglumine antimonate. **Trop. Med. Int. Health**, v.14, n.12, p. 1515-22, 2009.

OLIVEIRA, A.G. et al Study of sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the urban area of Campo Grande, Mato Grosso do Sul state, Brazil, from 1999 to 2000. **Cad. Saude Publica**, v.19, p.933-44, 1995.

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

OLIVEIRA-NETO, M.P. et al. High and Low Doses of Antimony (Sbv) in American Cutaneous Leishmaniasis. A Five Years Follow-up Study of 15 Patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.91, n.2, p.207-9, 1996.

OLIVEIRA-NETO, M.P. et al. A low dose antimony treatment In 159 patients with American cutaneous leishmaniasis. Extensive follow-up studies (up to 10 years). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.57, n.6, p. 651-5, 1997a.

OLIVEIRA-NETO, M.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.463-8, 1997b.

OLIVEIRA-RIBEIRO, C. et al. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. **BMC Infect. Dis.**, v.17, p.1-8, 2017.

OLLIARO, P. et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.12, n.1, p.1-12, 2018.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses nas Américas: recomendações para o tratamento.** Informe de Leishmanioses nº 7, Março de 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?sequence=2&isAllowed=y> Acesso em 03/10/2020

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses. Informe epidemiológico das Américas.** Informe de Leishmanioses nº 8, Dezembro de 2019. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51738/leishreport8_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em 03/10/2020.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. **Leishmanioses nas Américas: recomendações para o tratamento.** Washington DC. p.6-15, 2013.

PASSOS, V.M. et al. Leishmaniose tegumentar na região metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989–1995). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 34, p. 5-12, 2001.

PESSÔA, S., BARRETO, M. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação. 1948.

PIMENTEL, M.I.F. et al. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.50, n.2, p.269-72, 2017.

RAMALHO, D.B. et al. Meglumine antimoniate intralesional infiltration for localised cutaneous leishmaniasis: a single arm, open label, phase II clinical trial. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 113, n.9, p.1-8, 2018.

RODRIGUES, A.M. et al. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.39, n.2, p.139-45, 2006.

RODRIGUES, B.C. et al. A retrospective cohort study of the effectiveness and adverse events of intralesional pentavalent antimonials in the treatment of cutaneous leishmaniasis. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v.14, p. 257-63, 2020.

ROMERO, G.A. et al. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals: a comparative approach using historical controls. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 98, p. 145-9, 2003.

SAMPAIO, R.N. et al. Sudden death caused by glucantime. **An. Bras. Dermatol.**, v.63, p.35-7, 1988.

SAHEKI, M.N. et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: A randomized controlled blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **Plos One**, v.12, n.5, p.1-20, 2017.

SCHUBACH, A.O. et al. Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.38, n 3, p. 213-17, 2005.

SCHUBACH, A.O. Tratamento e acompanhamento de pacientes com leishmaniose cutânea na rede de saúde. **Academia de Medicina Guanabara Koogan**. 2019, Nov 5. Disponível em: <https://www.academiademedicina.com.br/genmedicina/tratamento-e-acompanhamento-de-pacientes-com-leishmaniose-cutanea-na-rede-de-saude/> Acesso em 15/12/2020.

SCOTT, P.; NOVAIS, F. Cutaneous leishmaniasis: immune responses in protection and pathogenesis. **Nat. Rev. Immunol.**, v.16, p.581-92, 2016.

SILVA, R.E. et al. Intralesional meglumine antimoniate for the treatment of localised cutaneous leishmaniasis: a retrospective review of a Brazilian referral centre. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.111, n.8, p512-6, 2016.

SILVA, R.E. et al. Towards a standard protocol for antimony intralesional infiltration technique for cutaneous leishmaniasis treatment. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.113, n.2, p. 71-9, 2018.

SOLOMON, M. et al. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 56, n. 4, p. 612-6, 2007.

SOLOMON, M. et al. Mucosal leishmaniasis in travelers with *Leishmania braziliensis* complex returning to Israel. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 25, n. 4, p. 642-8, 2019.

SOTO, J. et al. Comparison of generic to branded pentavalent antimony for treatment of new world cutaneous leishmaniasis **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 71, p. 577-81, 2004.

SOTO, J. et al. Intralesional antimony for single lesions of bolivian cutaneous leishmaniasis. **Clin. Inf. Dis.**, v.56, n.9, p.1255-60, 2013.

TALLAB, T.M. et al. Cutaneous leishmaniasis: schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. **Int. J. Dermatol.**, v.35, n.8, p.594-7, 1996.

TUON F.F., et al. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis-a systematic review with a meta-analysis. **Int. J. Dermatol.**, v. 47, n. 2, p. 109-24, 2008.

VAN BOCXLAER, K.; CROFT, S.L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the treatment of cutaneous leishmaniasis - Challenges and Opportunities. **RSC Medicinal Chemistry**. 2021. *In press*.

VASCONCELLOS, E.C. et al Effectiveness and safety of intralesional treatment with meglumine antimoniate in patients with the cutaneous presentation of American tegumentary leishmaniasis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.43, n.2, p.52-5, 2010.

VASCONCELLOS, E. C. F. et al. Short report: 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.**, v. 87, p. 2, p. 257 -60, 2012.

VASCONCELLOS, E.C.F. et al. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v.56, n.4, p.361-2, 2014.

VIANNA, G. Tratamento da leishmaniose tegumentar por injeções intravenosas de tártaro emético. In: 7th Cong. Bras. Med. Cirurg. Anais do congresso. v.4, p.426 -28, 1912.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**. Geneva, 22-26 mar. 2010. Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis & World Health Organization, 2010. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44412> Acesso em 20/12/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas**. Washington, DC. 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em 20/12/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Leishmaniasis**. Geneva. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis>. Acesso em 19/11/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Leishmaniasis fact sheet**. Geneva, atualizado em 2 mar. 2020. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/> Acesso em 19/11/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Status de endemicidade da leishmaniose cutânea no mundo, 2018**. Disponível em: https://www.who.int/leishmaniasis/burden/GHO_CL_2018.pdf?ua=1 Acesso em 15/10/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Technical Report Series 949. Control of the leishmaniasis**. Geneva, 2010, 186 p. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf Acesso em 28/12/20.

ANEXO I

**GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA, LABORATORIAL E ELETROCARDIOGRÁFICA
(PROPOSTA LAPCLINVIGILEISH)¹**

TABELA 1: GRAVIDADE DE EVENTOS ADVERSOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E ELETROCARDIOGRÁFICOS

1.1				
Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	Risco de morte potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA				
HOMENS	10,9 – 10,0 g/dL	9,9 - 9,0 g/dL	8,9 - 7,0 g/dL	≤6,9 g/dL
MULHERES	10,4 - 9,5 g/dL	9,4 - 8,5 g/dL	8,4 - 6,5 g/dL	≤6,4 g/dL
PLAQUETOPENIA	<125.000 - 100.000/mm ³	<100.000 - 50.000/mm ³	<50.000 -25.000/mm ³	≤24.999/mm ³
LEUCOPENIA	2.499 - 2.000/mm ³	1.999 - 1.500/mm ³	1.499 - 1.000/mm ³	≤999/mm ³
NEUTROPENIA	1.000 - 800/mm ³	799 - 600/mm ³	599 - 400/mm ³	≤399/mm ³
BIOQUÍMICA				
ALBUMINA	<LIN - 3,0 g/dL	2,9 - 2,0 g/dL	≤1,9 g/dL	NA
CREATININA	1,1 - 1,3 x LSN	>1,3 - 1,8 x LSN	>1,8 - <3,5x LSN	≥3,5 x LSN
HOMENS	1,43 – 1,69 mg/dl	1,70 – 2,34 mg/dl	2,35 - 4,54 mg/dl	≥4,55 mg/dl
MULHERES	1,10 – 1,30 mg/dl	1,31 – 1,80 mg/dl	1,81 – 3,4 mg/dl	≥3,5 mg/dl
TGO/AST	1,25 - <2,5 x LSN 46 – 92 U/L	2,5 - <5,0 x LSN 93 – 184 U/L	5,0 - <10,0 x LSN 185 – 369 U/L	≥ 10,0 x LSN ≥370 U/L
TGP/ALT	1,25 - <2,5 x LSN 98 – 194 U/L	2,5 - <5,0 x LSN 195 – 389 U/L	5,0 - <10,0 x LSN 390 – 779 U/L	≥ 10,0 x LSN ≥780 U/L
FOSFATASE ALC.	1,25 - <2,5 x LSN 145 – 289 U/L	2,5 - <5,0 x LSN 290 – 579 U/L	5,0 - <10,0 x LSN 580 – 1159 U/L	≥ 10,0 x LSN ≥1160 U/L
GAMA GT	1,25 - <2,5 x LSN HOMENS 106 – 212 U/L MULHERES 69 – 137 U/L	2,5 - <5,0 x LSN 213 – 424 U/L 138 – 274 U/L	5,0 - <10,0 x LSN 425 – 849 U/L 275 – 549 U/L	≥ 10,0 x LSN ≥850 U/L ≥550 U/L
AMILASE	1,1 - <1,5 x LSN 127 – 172 U/L	1,5 - <3,0 x LSN 173 – 344 U/L	3,0 - <5,0 x LSN 345 – 574 U/L	≥5,0 x LSN ≥575 U/L
LIPASE	1,1 - <1,5 x LSN 432 – 589 U/L	1,5 - <3,0 x LSN 590 – 1.178 U/L	3,0 - <5,0 x LSN 1.179 – 1.964 U/L	≥5,0 x LSN ≥1.965 U/L
HIPOPOTASSEMIA	3,3 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 -2,0 mEq/L	≤1,9 mEq/L
HIPOGLICEMIA	64 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	≤29 mg/dL
HIPERGLICEMIA	110 -125 mg/dL	126 - 250 mg/dL	251 - 500 mg/dL	≥501 mg/dL
Eletrocardiográfica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
QT _c	0,45 - 0,47 seg	>0,47 - 0,50 seg	>0,50 seg	Taquicardia ventricular, Torsade de pointes
ARRITMIA	Nenhum sintoma e nenhuma intervenção	Nenhum sintoma e intervenção não urgente indicada	Sintomas sem risco de morte e intervenção não urgente indicada	Arritmia com ameaça à vida ou intervenção urgente indicada

*LSN= Limite Superior da Normalidade; LIN = Limite Inferior da Normalidade

Nota: a tabela acima é indicada para classificar a gravidade de eventos adversos (EA) consequentes ao tratamento. Entretanto, também poderá ser utilizada para auxiliar na classificação da gravidade de alterações clínicas, laboratoriais e eletrocardiográficas pré-existentes ao tratamento.

1.1 TABELA 2: ORIENTAÇÃO DE CONDUTAS DE ACORDO COM A GRAVIDADE DOS EVENTOS ADVERSOS¹ Versão 14 setembro 2017 (Baseada na Adult AIDS Clinical Trials Group, version 2.1 July 2017)

	TIPO DE EVENTO ADVERSO		
	CLÍNICO	LABORATORIAL	ELETROCARDIOGRÁFICO
Grau 1	Manter tratamento	Manter tratamento	Manter tratamento
Grau 2	Considerar interrupção temporária do tratamento, usar sintomáticos	Interromper tratamento, aguardar \leq G1 para reintroduzir	Interromper tratamento*, aguardar \leq G1 para reintroduzir
Grau 3	Interromper tratamento, usar sintomáticos, aguardar \leq G2 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar \leq G1 para reintroduzir	Interromper tratamento, aguardar \leq G1 para reintroduzir
Grau 4	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento	Interromper definitivamente tratamento

*O tratamento poderá ser mantido se houver possibilidade monitorização diária do eletrocardiograma

1.2 TABELA 3: INDICAÇÃO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES COM ALTERAÇÕES PRÉ-EXISTENTES (GRAVIDADE CONFORME TABELA 1)

	TIPO DE ALTERAÇÃO PRÉ-EXISTENTE					
	CLÍNICA		LABORATORIAL		ELETROCARDIOGRÁFICA	
	AM-S	AM-IL	AM-S	AM-IL	AM-S	AM-IL
Grau 1	Indicado	Indicado	Indicado	Indicado	Indicado	Indicado
Grau 2	R/B	Indicado	R/B	Indicado	R/B	Indicado
Grau 3	Não indicado	R/B	Não indicado	R/B	Não indicado	R/B
Grau 4	Não indicado	R/B	Não indicado	R/B	Não indicado	Não indicado

AM-S = antimoniato de meglumina por via sistêmica

AM-IL = antimoniato de meglumina por via intralésional

R/B = considerar relação risco / benefício

Nota: Pacientes com alterações pré-existentes, em tratamento com AM-IL, deverão ser monitorados entre as infiltrações. O AM-IL deverá ser interrompido caso haja agravamento das alterações.

ANEXO II

QUESTIONÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES

0096
V: 17-12-10

EVENTOS ADVERSOS	Pront.: <input style="width: 40px;" type="text"/>
Responsável: <input style="width: 100px;" type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input style="width: 40px;" type="text"/> - <input style="width: 40px;" type="text"/>

Sim Não

Obs:

*Intensidade: G1 = Leve G2 = Moderada G3 = Grave G4 = Risco de vida
(preencher "NÃO" apenas se, após 30 dias do término do tratamento, não houver efeitos adversos)*

1. Evento:

Consulta dia: Data de Início: / / Data de Término: / /

Intensidade: G1 G2 G3 G4 Relação com as drogas do estudo:
 Definitiva Provável Possível Duvidosa

Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: Sim Não Definitiva: Sim Não

2. Evento:

Consulta dia: Data de Início: / / Data de Término: / /

Intensidade: G1 G2 G3 G4 Relação com as drogas do estudo:
 Definitiva Provável Possível Duvidosa

Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: Sim Não Definitiva: Sim Não

3. Evento:

Consulta dia: Data de Início: / / Data de Término: / /

Intensidade: G1 G2 G3 G4 Relação com as drogas do estudo:
 Definitiva Provável Possível Duvidosa

Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: Sim Não Definitiva: Sim Não

4. Evento:

Consulta dia: Data de Início: / / Data de Término: / /

Intensidade: G1 G2 G3 G4 Relação com as drogas do estudo:
 Definitiva Provável Possível Duvidosa

Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: Sim Não Definitiva: Sim Não

5. Evento:

Consulta dia: Data de Início: / / Data de Término: / /

Intensidade: G1 G2 G3 G4 Relação com as drogas do estudo:
 Definitiva Provável Possível Duvidosa

Causou descontinuação das drogas do estudo? Temporária: Sim Não Definitiva: Sim Não

1212

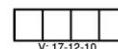


ANEXO III

FICHA DE AVALIAÇÃO DERMATOLÓGICA



FIOCRUZ - IPEC
LABORATÓRIO DE VIGILÂNCIA EM LEISHMANIOSES



V:17-12-10

ACOMPANHAMENTO DERMATOLÓGICO	Data: <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	Pront.: <input type="text"/>
Responsável: <input type="text"/>	Nº e código do ensaio: <input type="text"/> - <input type="text"/>	

AD1- Novas lesões cutâneas? Sim Não

AD2- Número de novas lesões?

AD3- Queixas das lesões anteriores? Dor Ardência Prurido Não

CARACTERÍSTICAS E EVOLUÇÃO DAS 5 LESÕES

LESÃO NÚMERO 1: Sim Não

L1- Localização anatômica (LA)?

<input type="checkbox"/> Face	<input type="checkbox"/> Braço	<input type="checkbox"/> Genitália
<input type="checkbox"/> Pescoço	<input type="checkbox"/> Antebraço	<input type="checkbox"/> Nariz
<input type="checkbox"/> Tórax anterior	<input type="checkbox"/> Mão	<input type="checkbox"/> Pavilhão auricular
<input type="checkbox"/> Dorso	<input type="checkbox"/> Coxa	<input type="checkbox"/> Glabella
<input type="checkbox"/> Lombar	<input type="checkbox"/> Perna	<input type="checkbox"/> Lábios
<input type="checkbox"/> Abdome	<input type="checkbox"/> Pé	<input type="checkbox"/> Pododáctilo
<input type="checkbox"/> Glúteos	<input type="checkbox"/> Couro cabeludo	<input type="checkbox"/> Quirodáctilo

L1.1- Localização espacial A: Direita Esquerda Central

L1.2- Localização espacial B: Anterior Posterior Lateral Medial

L1.3- Maior diâmetro da lesão em mm:

L1.4- Menor diâmetro da lesão em mm:

L1.5- Maior diâmetro da úlcera em mm:

L1.6- Menor diâmetro da úlcera em mm:

L1.7- Característica da lesão (CL)?

<input type="checkbox"/> Ulcerada	<input type="checkbox"/> Eritemato-escamosa
<input type="checkbox"/> Infiltrativa ou placa	<input type="checkbox"/> Goma
<input type="checkbox"/> Ulcero-vegetante	<input type="checkbox"/> Pustulosa
<input type="checkbox"/> Pápulo-tuberosa	<input type="checkbox"/> Placa infiltrada e ulcerada
<input type="checkbox"/> Nodular	<input type="checkbox"/> Cicatriz
<input type="checkbox"/> Verrucosa	
<input type="checkbox"/> Outras	<input type="text"/>

L1.8- Acometimentolinfático?

Adenomegalia satélite Linfangite Linfangite + gomas centrípetas Adenomegalia outra localização Não

Grau evolutivo da lesão (pior cenário)

L1.9- Fase da lesão:

<input type="checkbox"/> G0- Cicatrização	<input type="checkbox"/> GIII- Descamação
<input type="checkbox"/> GI- Eritema	<input type="checkbox"/> GIV- Crosta
<input type="checkbox"/> GII- Infiltração	<input type="checkbox"/> GV- Úlcera

L1.10- Intensidade:

Leve
 Moderada
 Intensa



ANEXO IV
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Antimoniato de Meglumina por via intralesional no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2000 e 2018

Pesquisador: Marcelo Rosandiski Lyra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81787917.1.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.519.273

Apresentação do Projeto:

O projeto denominado "Antimoniato de Meglumina por via intralesional no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas entre 2000 e 2018 tem como pesquisador responsável o Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, pesquisador adjunto do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas INI-FIOCRUZ. No presente é apresentado como requisito para projeto de doutorado de CARLA DE OLIVEIRA RIBEIRO, orientada também pela Dra. Maria Ines Pimentel. Este projeto se compõe de dois subprojetos: 1. Estudo clínico para avaliação da efetividade e segurança do antimonio de meglumina (AM) por via IL em pacientes com leishmaniose cutânea: pacientes com LC não elegíveis para o tratamento sistêmico ou que optem pela via IL estão sendo incluídos neste estudo, que constitui subprojeto do "Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana. Equivalência entre o esquema padrão e alternativos com antimonio de meglumina", aprovado pelo CEP/INI e que se encontra em andamento desde outubro de 2008.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo geral do estudo clínico

Descrever a eficácia e a segurança do AM via IL para o tratamento da LC em pacientes do ambulatório do Lapclin Vigileish/INI/Fiocruz, entre 2008 a 2018.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.519.273

Objetivo geral da análise retrospectiva

Avaliar os pacientes com LC tratados com AM por via IL no Lapclin Vigileish/INI/Fiocruz, entre 2000 e 2016, comparando com os pacientes com LC tratados com AM por via intramuscular na dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias no mesmo período.

Objetivo Secundário:

Objetivos específicos do estudo clínico

1. Descrever a efetividade imediata e até 1 ano após o tratamento IL;
2. Descrever a segurança clínica, laboratorial e eletrocardiográfica do tratamento IL;
3. Descrever a frequência de epitelação das lesões e o tempo em dias para obtê-la;
4. Descrever a frequência de cicatrização das lesões e o tempo em dias para obtê-la;
5. Comparar a via IL de tratamento com os achados do ensaio clínico por via IM, sob o ponto de vista do desfechos clínicos de cura/falha, tempo para obtenção da cicatriz e segurança;

Objetivos específicos da análise retrospectiva;

1. Avaliar a indicação para tratamento IL com AM nos pacientes com LC tratados no Lapclin Vigileish/INI/Fiocruz, entre 2000 e 2016;
2. Verificar os dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes que foram submetidos a tratamento IL com AM no Lapclin Vigileish;
3. Verificar a ocorrência dos desfechos de epitelação e cicatrização total das lesões de LC;
4. Comparar a ocorrência de epitelação e cicatrização das lesões nos pacientes com LC tratados com AM por via IL e por via intramuscular na dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias;
5. Verificar o tempo para ocorrência dos desfechos de epitelação e cicatrização das lesões de LC nos pacientes tratados com AM IL;
6. Comparar através de curvas de sobrevida a ocorrência dos desfechos de epitelação e cicatrização das lesões de LC entre os pacientes tratados com AM por via IL com aqueles tratados por via intramuscular na dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias;
7. Verificar a ocorrência de EA do tratamento IL com AM;
8. Comparar a ocorrência de EA dos pacientes tratados com AM por via IL com os tratados por via intramuscular na dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias;
9. Verificar a frequência de insucesso terapêutico com o tratamento com AM por via IL;
10. Descrever os tratamentos utilizados nos casos de insucesso terapêutico com AM por via IL até a obtenção de cura clínica.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.519.273

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Espera-se que pacientes com leishmaniose cutânea (LC) tratados por via intralesional (IL) apresentem boa resposta terapêutica ao Antimoniato de Meglumina administrado com um mínimo de eventos adversos (EA). Espera-se que os pacientes com LC que fizeram tratamento com AM via IL no INI, quando comparados aos que fizeram tratamento intramuscular na dose de 10 a 20 mg Sb5+/kg/dia por 20 dias; Tenham mais comorbidades que justifiquem o emprego da via IL; Apresentem efetividade razoável; Apresentem menos EA; Espera-se, adicionalmente, que as curvas de sobrevida de epitelização e cicatrização das lesões não demonstrem diferenças significativas entre os grupos. Os inconvenientes da coleta de sangue e os testes dérmicos foram destacados, bem como o risco envolvido de confidencialidade dos dados. Para tal, os orientadores e a doutoranda se comprometem a preservar a identidade dos pacientes. Um termo de compromisso e confidencialidade será assinado pelos orientadores e pela aluna e anexado a cada prontuário pesquisado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ainda que o conhecimento do tratamento da leishmaniose cutânea seja conhecido por décadas, ao longo do tempo, se conheceu algumas limitações, tais como a alta toxicidade, quando o medicamento é aplicado por via sistêmica. Nesse sentido, o projeto é de alta relevância para um melhor entendimento da ação do medicamento por via alternativa, o que tem gerado bons resultados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além da FOLHA DE ROSTO assinada pelo Coordenador da pesquisa (Marcelo Rosandiski Lyra) foram apresentados o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, para o qual está sendo solicitada a sua dispensa, com base de ser um estudo retrospectivo, alegando que fatos dificultariam a assinatura tais como falecimento, inviabilidade de contato por mudanças na residência e contatos telefônicos. Um termo de compromisso e confidencialidade será assinado pelos orientadores e pela aluna e anexado a cada prontuário pesquisado. Foi incluído o TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE, onde os autores do projeto se responsabilizam por manter a confidencialidade e privacidade dos participantes do estudo.

Recomendações:

Não há

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 2.519.273

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES BÁSICAS_DO_PROJETO_1023276.pdf	31/01/2018 21:59:07		Aceito
Declaração de Pesquisadores	dispensaTCLE.jpg	31/01/2018 21:58:24	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anexoVI.jpg	29/01/2018 22:12:45	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	20/11/2017 21:26:49	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	20/11/2017 21:18:57	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
Orçamento	orcamentoL.docx	20/11/2017 21:15:49	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
Cronograma	CronogramalL.docx	20/11/2017 21:13:44	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoIntralesional.docx	20/11/2017 21:11:26	Marcelo Rosandiski Lyra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Brasil 4365
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.519.273

RIO DE JANEIRO, 28 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Dr. Léa Ferreira Camillo Coura
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa
Mat. SIAPE 00370582X
INI/FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365
Bairro: Manguinhos CEP: 21.040-360
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3865-9585 E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO V**TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Nós, Carla de Oliveira Ribeiro, aluna de doutorado, Marcelo Rosandisli Lyra, orientador, e Maria Inês Fernandes Pimentel, orientadora do projeto de pesquisa intitulado “Antimoniato de meglumina por via intralesional no tratamento de pacientes com leishmaniose cutânea”, comprometemo-nos a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto serão mantidos em um banco de dados sob a responsabilidade dos orientadores.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Carla de Oliveira Ribeiro

Marcelo Rosandiski Lyra

Maria Inês Fernandes Pimentel

PRODUÇÕES CIENTÍFICAS DURANTE O DOUTORAMENTO

Artigos publicados

PIMENTEL MIF, VASCONCELLOS ECF, **RIBEIRO CO**, LYRA MR, SAHEKI MN, SALGUEIRO MM, ANTONIO LF, SCHUBACH AO. Intralesional treatment with meglumine antimoniate in three patients with New World cutaneous leishmaniasis and large periarticular lesions with comorbidities. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017; 50(2):269-72.

OLIVEIRA-RIBEIRO C, PIMENTEL MIF, OLIVEIRA RVC, FAGUNDES A, MADEIRA MF, MELLO CX, MOUTA-COMFORT E, VALETE-ROSALINO CM, VASCONCELLOS ECF, LYRA MR, QUINTELLA LP, ANTONIO LF, SCHUBACH A, CONCEIÇÃO-SILVA F. Clinical and laboratory profiles of patients with early spontaneous healing in cutaneous localized leishmaniasis: a historical cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17:1-8.

RODRIGUES KS, **OLIVEIRA-RIBEIRO C**, GOMES SAF, KNOBLER R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19:33–50

Artigo submetido para publicação

OLIVEIRA-RIBEIRO C, PIMENTEL MIF, OLIVEIRA LFA, VASCONCELLOS ECF, CONCEIÇÃO-SILVA F, SCHUBACH AO, FAGUNDES A, MELLO CX, MOUTA-COMFORT E, MIRANDA LFC, VALETE-ROSALINO CM, MARTINS ACC, OLIVEIRA RVC, QUINTELLA LP, LYRA MR. An old drug and different ways to treat cutaneous leishmaniasis: intralesional and intramuscular meglumine antimoniate in a reference center, Rio de Janeiro, Brazil. Submetido em janeiro de 2021.

Artigo em elaboração

OLIVEIRA-RIBEIRO C, LYRA MR, OLIVEIRA LFA, SCHUBACH AO, FAGUNDES A, MELLO CX, MOUTA-COMFORT E, MIRANDA LFC, VALETE-ROSALINO CM, MARTINS ACC, GONÇALVES JCF, OLIVEIRA RVC, QUINTELLA LP, PIMENTEL MIF. Avaliação comparativa do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea, no Rio de Janeiro, Brasil: uma coorte prospectiva, não concorrente.