

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISAS CLÍNICAS EM DOENÇAS INFECCIOSAS

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA LEISHMANIOSE MUCOSA

BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO

Rio de Janeiro, 2018

BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA LEISHMANIOSE MUCOSA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de Doutor em Ciências, sob a orientação da Dr.^a Cláudia Maria Valete Rosalino e do Dr. Armando de Oliveira Schubach.

Rio de Janeiro, 2018

BENIVALDO RAMOS FERREIRA TERCEIRO**OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA LEISHMANIOSE MUCOSA**

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

Orientadores: Dr.^a Cláudia Maria Valete Rosalino
Dr. Armando de Oliveira Schubach

Aprovado em: 11 de julho de 2018.

BANCA EXAMINADORA

Dr. João Soares Moreira – INI/Fiocruz (Presidente)

Dr. Marcelo Rosandiski Lyra – INI/Fiocruz (Membro e Revisor)

Dr.^a Tânia Salgado de Souza Torraca - UFRJ (Membro)

Dr.^a Maria Helena de Araújo Melo - UNIRIO (Membro)

Dr. Mauro Célio de Almeida Marzochi - INI/Fiocruz (Membro)

Dr. João Gustavo Correa Reis – HGB (Suplente)

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a Deus, pois a cada amanhecer de um novo dia Suas bênçãos foram derramadas fazendo com que fosse possível eu seguir em frente com este desafio. Obrigado Papai do Céu! “Tudo posso naquele que me fortalece” (Filip. 4:10)

Aos meus amados pais Benivaldo e Dulce (*in memoriam*), pelo amor incondicional. Obrigado por serem meus maiores exemplos de determinação e terem sido os primeiros a me ensinarem que meus sonhos são possíveis. Agradeço por terem brotado em mim a semente da vontade de seguir a carreira de medicina e tentar a cada dia ser um médico cristão.

A minha esposa Juliana, pessoa incomparável, a quem dedico este trabalho, pelo incondicional apoio e sem o qual não conseguiria atingir meus objetivos de vida. Zii, obrigado pela sua paciência, força, incentivo, carinho e por estar sempre ao meu lado. “Ser profundamente amado por alguém nos dá força, amar alguém profundamente nos dá coragem. Amo você!”

Aos meus preciosos filhos Lucas e Letícia, que representam toda a minha vida, minha alegria de viver, minha felicidade onde nos diversos momentos em que chegava cansado em casa, seus sorrisos e suas bagunças recarregavam minhas energias para novas conquistas e desafios. Amo muito vocês!!

Aos meus irmãos Benivaldo Jr. e Dulcinara juntamente com os seus respectivos conjugues (Daniela e Julio) que, como amigos leais, me apoiando a cada momento, participam do meu crescimento pessoal e profissional. Obrigado irmãos pela ajuda e incentivo desde os meus primeiros passos na medicina.

Aos meus sogros José Carlos e Valderez que, posso considerar como meus segundos pais, sempre me apoiaram a cada momento e acreditaram no meu crescimento pessoal e profissional. Obrigado de coração! Essa vitória também é de vocês!!

A todos os meus queridos familiares (Benini’s Family) e amigos que sempre me incentivaram, me apoiaram, me acolheram, torceram por mim e compartilharam da alegria de cada nova conquista.

Aos preciosos sobrinhos Cauã, Giulia, Sophia e Esther, que nos momentos de brincadeiras me mostraram como a vida pode ser simples e divertida.

A minha estimada amiga e orientadora Dra. Cláudia Maria Valete-Rosalino, por ter me conduzido tão sabiamente neste trabalho e por todos os bons momentos de trocas de ideias e conhecimentos. Pessoa admirável, exemplo de dedicação, amizade e sabedoria. Sou inteiramente grato por essa orientação que ultrapassa as barreiras da tese.

Ao professor coorientador Dr. Armando de Oliveira Schubach, cuja valorosa experiência foi fundamental em meu aprendizado e desempenho. Obrigado pelos preciosos comentários e contribuições tão importantes na formação deste trabalho.

A professora Dra. Maria Helena Araújo Melo, por me apresentar à Fiocruz. Foi deste incentivo que no meu primeiro estágio em 2008, despertou meu interesse em seguir essa carreira acadêmica nessa tão respeitada instituição.

Aos meus eternos professores Dr. Fernando Portinho, Dr.^a Monica Majeski, Dr. Fernando Andreiulo, Dr. Jorge Leite que desde o princípio de minha especialização, me incentivaram na busca de conhecimentos na especialidade da Otorrinolaringologia contribuindo para o meu crescimento profissional.

Ao amigo e revisor Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, pelas trocas de experiências na área da dermatologia e pelas valiosas contribuições científicas durante todo o processo de construção e revisão deste trabalho.

Aos componentes da banca, Dr. João Moreira, Dra. Maria Helena Araújo Melo, Dr. Marcelo Lyra, Dr. Mauro Marzzochi, Dra. Tania Torraca, Dr. João Gustavo Reis, que aceitaram participar deste momento, contribuindo para a efetivação deste trabalho.

Aos amigos Otorrinolaringologistas do Instituto Nacional de Infectologia (INI), Dr. Frederico e Dr. Mateus Bom Braga, Dra. Ana Cristina Martins, pela parceria e troca de experiência nos atendimentos aos pacientes.

A agente administrativa Rosana Blois da Silva Pereira, pessoa caridosa e prestativa, por ter me ajudado na busca de informações e fichas de pacientes durante todos os meus atendimentos no ambulatório e pesquisa da tese.

A equipe de fonoaudiologia- minhas amigas Marcia Lucena, Ananda Dutra, Fernanda Silva, Renata Barcelos, Cláudia Duarte, a nutricionista Analucia Oliveira, a farmacêutica Madelon, a dermatologista Dra. Maria Inês Pimentel, a bióloga Dra. Aline Fagundes e Lucia Brahim, obrigado pelo convívio, amizade e carinho durante

toda essa trajetória. Em especial, neste momento, a minha amiga Débora de Oliveira que está se recuperando de saúde.

A equipe do Laboratório de Pesquisas Clínicas de Vigilância em Leishmanioses e nosso ambulatório de atendimento- Cleoma da Silva, Rosenlucia Ferreira Guimarães, Sueli Sampaio, Rita de Cassia, Thais Lima, Nivalda da Cruz, Evaldo Paiva, Liliane de Fatima Antonio pelo convívio harmonioso, pela parceria efetiva, pela dedicação e empenho que sempre fizeram por mim e pelos pacientes.

A secretária de curso da pós-graduação Priscilla de Sá, pelas incontáveis ajudas nas burocracias do curso. Pessoa que aprendemos a conhecer e ao longo de 6 anos fomos construindo uma bela amizade, meu muito obrigado!!

A todos os colegas de Doutorado. Juntos compartilhamos medos, angústias, mas principalmente conquistas e vitórias.

A FIOCRUZ pela oportunidade concedida para iniciar o meu trabalho na pesquisa clínica.

A todos os autores citados pelas contribuições científicas tão importantes para a fundamentação desta pesquisa.

Ao CNPq pelo investimento constante em pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a finalização deste trabalho.

DEDICATÓRIA

“Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, à minha esposa Juliana, ao meu filho Lucas, a minha filha Letícia e a toda minha família, que pelas bênçãos de Deus, sempre estiveram ao meu lado”.

EPÍGRAFE

“Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer.”

(Mahatma Gandhi)

Terceiro BRF. **OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA LEISHMANIOSE MUCOSA.** Rio de Janeiro, 2018. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

A leishmaniose tegumentar constitui problema de saúde pública no Brasil. É uma doença de evolução crônica, infecciosa, não contagiosa, que acomete pele e mucosas, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida ao homem pela picada de insetos flebotômíneos. Apesar de ser menos frequente do que a forma cutânea, a forma mucosa é geralmente mais grave, podendo deixar sequelas e deformidades. O tratamento da leishmaniose mucosa (LM) é um desafio porque os medicamentos disponíveis apresentam elevada toxicidade obrigando a monitoração contínua durante o tratamento. A recidiva, falha terapêutica e toxicidade, principalmente em pacientes idosos, são fatores que motivam a busca por esquemas terapêuticos alternativos para o tratamento da LM. No Brasil, recomenda-se tratar adultos com antimoniato de meglumina (AM), 20mg Sb⁵⁺/kg/dia, por via intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) durante 30 dias associado a pentoxifilina. Entretanto, em pacientes acima de 50 anos, recomenda-se a utilização de anfotericina B lipossomal. No Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, a dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia por via IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LM, mesmo em idosos. Outros medicamentos usados na segunda linha de tratamento, como a pentamidina e anfotericina B, também apresentam toxicidade e necessitam de monitoramento. A necessidade de avaliar opções terapêuticas para LM, principalmente em idosos, motivou a elaboração deste estudo. Esta tese é composta por 2 artigos. **Artigo 1:** Descrevemos a resposta terapêutica de um esquema intermitente de AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia no tratamento de pacientes com LM que foram interrompidos por efeitos adversos durante o tratamento contínuo de AM. Dezesete pacientes com LM foram tratados com AM 5mg Sb⁵⁺/kg/dia continuado até a cura (limitado a 120 dias de tratamento) ou com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia por 30 dias. Os efeitos adversos foram monitorados por exame clínico, laboratorial e eletrocardiográfico. Doze pacientes com idade entre 52,0 ± 13,40 anos finalizaram o tratamento com lesões curadas. Cinco pacientes com idade de 68,40 ± 7,34 anos (p = 0,022) precisaram interromper o tratamento devido efeitos adversos graves (três tratados com 20mg Sb⁵⁺/kg/dia e dois com 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia). Estes cinco pacientes foram tratados com sucesso, dois com anfotericina B lipossomal e outros três tratados com AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia intermitente, com série de 10 dias intercalados por intervalos de 10 dias sem medicação. **Artigo 2:** Relatamos o caso de um paciente com lesões mucosas causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis* de difícil tratamento. Ao longo de 14 anos apresentou baixa adesão e resposta insatisfatória a três tentativas de tratamento com AM. Adicionalmente, houve resposta insatisfatória a anfotericina B lipossomal e nefrotoxicidade ao uso de anfotericina B desoxicolato que persistiu após nova tentativa com anfotericina B lipossomal. Finalmente, após o tratamento com pentamidina, obteve cura, mantida durante 11 meses de seguimento. Concluindo, pacientes idosos com LM poderiam ser beneficiados com o tratamento intermitente com AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia. Em casos excepcionais, a pentamidina pode ser utilizada com sucesso.

Palavras-chave: 1.leishmaniose mucosa, 2.tratamento, 3.antimoniato de meglumina, 4.anfotericina B, 5. Pentamidina.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis is the public health problem in Brazil. It is a chronic, infectious, non-contagious disease that attacks the skin and mucous membranes through protozoa of the genus *Leishmania* and is transmitted to humans by the bite of phlebotomine insects. Although less frequent, the cutaneous form, a mucosal form is usually more severe, which may leave sequelae and deformities. The treatment of mucosal leishmaniasis (ML) is one of the risk factors for the treatment of toxicity and it is necessary to monitor during treatment. Relapse, therapeutic failure and toxicity, especially in elderly patients, are factors that motivate a search for alternative therapeutic regimens for the treatment of ML. In Brazil, adults with meglumine antimoniate (MA), 20 mg Sb⁵⁺/kg/day, during 30 days associated with a pentoxifylline. However, over 50 years, the use of liposomal amphotericin B is recommended. In the National Institute of Infectology Evandro Chagas of the Oswaldo Cruz Foundation, a dose of 5mg Sb⁵⁺/kg/day intramuscularly (IM) has been effective and well tolerated in the treatment of patients with ML, even in the elderly. Other drugs used in the second line of treatment, such as pentamidine and amphotericin B, also have toxicity and are monitoring. A learner in the dictator is using this study. This composition is made by 2 articles. **Article 1:** Describe a therapeutic response of an intermittent schedule of MA 5 mg Sb⁵⁺/kg/day without treatment of patients with AL who were discontinued due to adverse effects during continuous MA treatment. Seventeen patients with ML were treated with MA 5mg Sb⁵⁺/kg/day with up to 20mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days. Adverse events were monitored by clinical, laboratory and electrocardiographic examination. Twelve patients aged 52.0 ± 13.40 years completed treatment with cured lesions. Five patients aged 68.40 ± 7.34 years (p = 0.022) had to discontinue treatment by criticizing the tumors (three treated with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day and two with 5 mg Sb⁵⁺/kg/day. These five patients were successfully, two with amphotericin B liposomal and another three treated with AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/day intermittent, with 10 days intercalated at 10-day intervals without medication. **Article 2:** We report the case of a patient with lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* of difficult treatment. Throughout 14 years of low resolution and unsatisfactory response, the three attempts of treatment with MA. In addition, there was an unsatisfactory response and liposomal amphotericin B and nephrotoxicity to the use of amphotericin B deoxycholate that persisted after re-trial with liposomal amphotericin B. Finally, after treatment with pentamidine called cure, maintained for 11 months of follow-up. In conclusion, elderly patients with ML begin to benefit from intermittent treatment with AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/day. In exceptional cases, a pentamidine can be successfully published.

Key words: 1. mucosal leishmaniasis, 2. treatment, 3. meglumine antimoniate, 4. amphotericin B, 5. pentamidine, 6. elderly.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|---------------------------------------------------------------|
| AM | Antimoniato de Meglumina |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| EA | Efeito Adverso |
| ECG | Eletrocardiograma |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| g | Grama |
| HIV | Vírus da Imunodeficiência Humana |
| IDRM | Intradermorreação de Montenegro |
| IM | Intramuscular |
| INI | Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas |
| ITT | Intenção de tratamento |
| IV | Intravenosa |
| Kg | Quilograma |
| LaPClinVigiLeish | Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses |
| LC | Leishmaniose Cutânea |
| LDC | Leishmaniose Cutânea Difusa |
| LM | Leishmaniose Mucosa ou Mucocutânea |
| LT | Leishmaniose Tegumentar |
| LTA | Leishmaniose Tegumentar Americana |
| mg | Miligrama |
| mL | Mililitro |

| | |
|------------------|-------------------------------------------------|
| mm | Milímetro |
| MS | Ministério da Saúde |
| N | Número da amostra |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PCR | Reação em cadeia de polimerase |
| RJ | Rio de Janeiro |
| RNA | Ácido Ribonucléico |
| Sb ⁺⁵ | Antimonial pentavalente |
| SINAN | Sistema de Informação de Agravos de Notificação |
| SVS | Sistema de Vigilância Sanitária |
| TCLE | Termo de consentimento livre e esclarecido |

SUMARIO

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana | 14 |
| 1.2 Leishmanioses Tegumentares no Mundo | 16 |
| 1.3 Leishmaniose Tegumentar no Brasil | 17 |
| 1.4 Leishmaniose Tegumentar Americana no Rio de Janeiro | 20 |
| 1.5 Apresentações Clínicas da Leishmaniose Tegumentar | 24 |
| 1.5.1 Leishmaniose Cutânea..... | 24 |
| 1.4.2 Leishmaniose Mucosa..... | 26 |
| 1.4.3 Diagnóstico da Leishmaniose Mucosa | 30 |
| 1.4.4 Tratamento..... | 31 |
| 2. JUSTIFICATIVA..... | 37 |
| 3 OBJETIVOS..... | 39 |
| 3.1 Objetivo geral..... | 39 |
| 3.2 Objetivos específicos..... | 39 |
| 4 ARTIGOS CIENTÍFICOS | 40 |
| 4.1 Artigo 1 - Low-dose meglumine antimoniate may be a safety treatment for mucosal leishmaniasis in the elderly..... | 41 |
| Artigo 2 - Good response to pentamidine isethionate in a case of mucosal leishmaniasis of difficult treatment caused by <i>Leishmania (Viannia) Braziliensis</i> : case report..... | 66 |
| 5 CONCLUSÃO | 82 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 83 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose Tegumentar Americana

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*, de transmissão vetorial, que acomete pele e mucosas. É primariamente uma infecção zoonótica na qual o ser humano pode ser envolvido secundariamente no ciclo de transmissão (BRASIL, 2017).

A doença pode apresentar diferentes formas clínicas, dependendo da espécie de *Leishmania* envolvida e da relação do parasita com o seu hospedeiro (GONTIJO, 2003).

O gênero *Leishmania* agrupa dois subgêneros: *Leishmania* e *Viannia*. Todas as leishmânias que ocorrem no Velho Mundo pertencem ao primeiro subgênero. O subgênero *Viannia* foi criado para agrupar os parasitas do Novo Mundo, onde também ocorrem espécies do subgênero *Leishmania* (LAINSON & SHAW, 2005; WHO, 2010).

No Brasil, a LTA ocorre em todos os estados da federação, podendo ser causada por pelo menos sete espécies do parasita, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três espécies causadoras de LTA com maior importância epidemiológica no Brasil são:

- *Leishmania (Viannia) braziliensis* – com distribuição em todas as unidades federativas do Brasil, mas também em toda a América Latina. É a espécie mais prevalente no ser humano e principal responsável pela forma clínica mucocutânea.
- *Leishmania (Viannia) guyanensis* – aparentemente limitada à região Norte (norte da Bacia Amazônica) estendendo-se pelas Guianas e associadas à forma clínica caracterizada por múltiplas lesões. É possível o comprometimento mucoso por essa espécie.

Leishmania (Leishmania) amazonensis – cuja distribuição atinge áreas de florestas primárias e secundárias da Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica, em alguns raros casos podem gerar lesões mucosas. As lesões cutâneas costumam a

manifestar como úlceras localizadas e, ocasionalmente, alguns indivíduos podem apresentar uma forma clínica mais grave, com imunodepressão seletiva para *Leishmania* podendo desenvolver o quadro clássico da leishmaniose cutânea difusa (LCD) (BRASIL, 2017).

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Diptera, família Psychodidae, sub-família Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (Figura 1). A transmissão ocorre pela picada de fêmeas infectadas (BRASIL, 2017). Os flebotomíneos são comprovadamente os únicos vetores naturais dos protozoários parasitas do gênero *Leishmania* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), agentes etiológicos das leishmanioses. Dentre aproximadamente 900 espécies descritas de flebotomíneos, em torno de 70 são relacionadas à transmissão de leishmanioses (SHAW *et al.*, 2003).

Figura 1 – Fêmea de flebotomínio, vetor da leishmaniose, ingurgitada após o repasto sanguíneo.

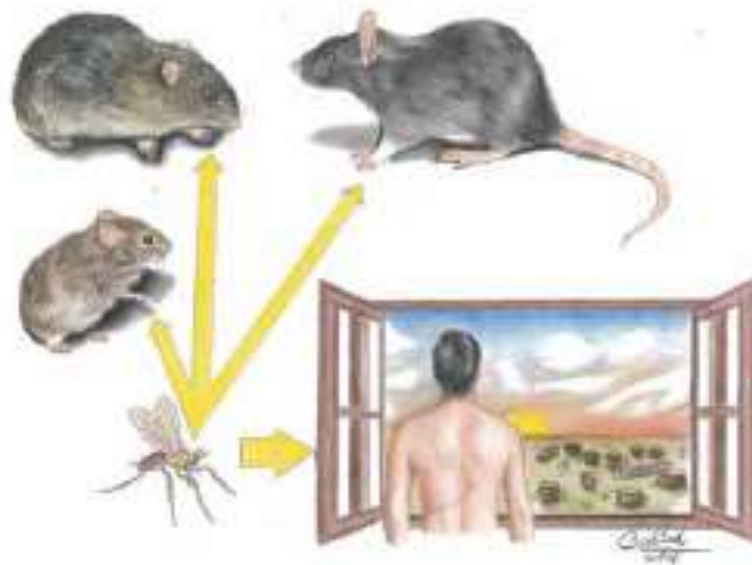


Fonte: BRASIL, 2010.

A manutenção do ciclo biológico (figura 2) do protozoário depende de dois hospedeiros: um invertebrado e outro vertebrado. Durante a hematofagia, as formas promastigotas presentes nas glândulas salivares do vetor (flebotomíneo) são inoculadas na junção derme-epiderme do hospedeiro vertebrado, ocorrendo a

fagocitose dos parasitos, que irão se transformar em amastigotas principalmente no interior do vacúolo fagocítico dos macrófagos. A localização do parasito dentro dos macrófagos, associada à resposta imune estimulada pela presença do antígeno parasitário, produz uma reação inflamatória com predominância celular (processo inflamatório crônico do tipo granulomatoso) que acomete a pele no local da infecção. Com a continuidade da infecção, podem surgir lesões teciduais acometendo outros pontos distantes da pele e/ou a mucosa das vias aéreas digestivas superiores (forma tegumentar) (GENARO, 2002).

Figura 2 – Ciclo do protozoário *leishmania* no homem e no vetor.



Fonte: BRASIL, 2017.

1.2 Leishmanioses Tegumentares no Mundo

A leishmaniose tegumentar (LT) é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e a capacidade de produzir deformidades. Segundo estimativa da OMS, a leishmaniose tegumentar constitui um problema de saúde pública em 85 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e

Ásia), com registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos no mundo (BRASIL, 2017), sendo que a maioria dos casos (90%) ocorre em sete países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria. Nas Américas, ocorrem desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção no Canadá, Chile, Uruguai e algumas ilhas do Caribe (DESJEUX, 2004). A real prevalência da LT nas Américas é difícil de ser mensurada, principalmente pela subnotificação ainda existente e também por diagnósticos incorretos, infecção inaparente, variações de resposta do hospedeiro e multiplicidade de agentes etiológicos envolvidos (NEGRÃO & FERREIRA, 2014). As alterações climáticas e a degradação sócio econômica estimulam as migrações populacionais, principalmente das zonas rurais para as urbanas, fazendo com que a doença se torne emergente e reemergente em certas partes do mundo (NEGRÃO & FERREIRA, 2009; GOTO & LINDOSO, 2010). A busca por atividades de eco-turismo e viagens profissionais em áreas endêmicas torna a LT uma preocupação mundial. (LEDERMAN et al., 2008; SINGER et al., 2008; GOTO & LINDOSO, 2010).

1.3 Leishmaniose Tegumentar no Brasil

A LTA é uma das endemias de maior importância em saúde pública no Brasil, devido à sua ampla distribuição pelo território nacional, ocorrência de formas clínicas graves e dificuldades em seu diagnóstico e tratamento (DORVAL et al., 2006). Apresentando-se em fase de expansão geográfica, embora com redução do número de casos em todo território nacional nas últimas décadas, as análises de estudos epidemiológicos da LTA demonstram mudanças no comportamento epidemiológico da doença. Outrora considerada zoonose de animais silvestres, encontrada apenas em pessoas que mantinham contato com florestas, atualmente a doença é encontrada em zonas rurais que sofrem com o desmatamento, e em regiões periurbanas. O surgimento de surtos epidêmicos nestas regiões, também se justifica pela procura de novas oportunidades de trabalho com a expansão de fronteiras agrícolas (BRASIL, 2017).

A LTA no Brasil tem diferentes aspectos epidemiológicos, de acordo com as características biogeográficas das regiões onde a doença é diagnosticada. Pode ser

encontrada não somente em regiões florestais, com vegetação abundante, propícias à colonização dos vetores e mamíferos silvestres infectados, como também em regiões desmatadas, com adaptação de vetores e reservatórios a ambientes modificados, em áreas rurais e urbanas (TOLEZANO et al., 2003), com transmissão peridomiciliar que envolvem flebotomíneos; humanos; animais domésticos, como cães, cavalos e gatos; e ocasionalmente animais selvagens (COSTA, 2005). Os três padrões epidemiológicos característicos da LTA existentes no Brasil são: o silvestre, no qual a transmissão ao ser humano é eventual e ocorre quando este adentra em área de vegetação primária; o padrão ocupacional e lazer, associado à exploração desordenada de floresta e derrubada de matas para construções de estradas, instalação de povoados, desenvolvimento de atividades agropecuárias, ecoturismo, etc.; e o padrão rural e periurbano, relacionado ao processo migratório, ocupação de áreas urbanas associadas a matas secundárias ou residuais (BRASIL, 2017).

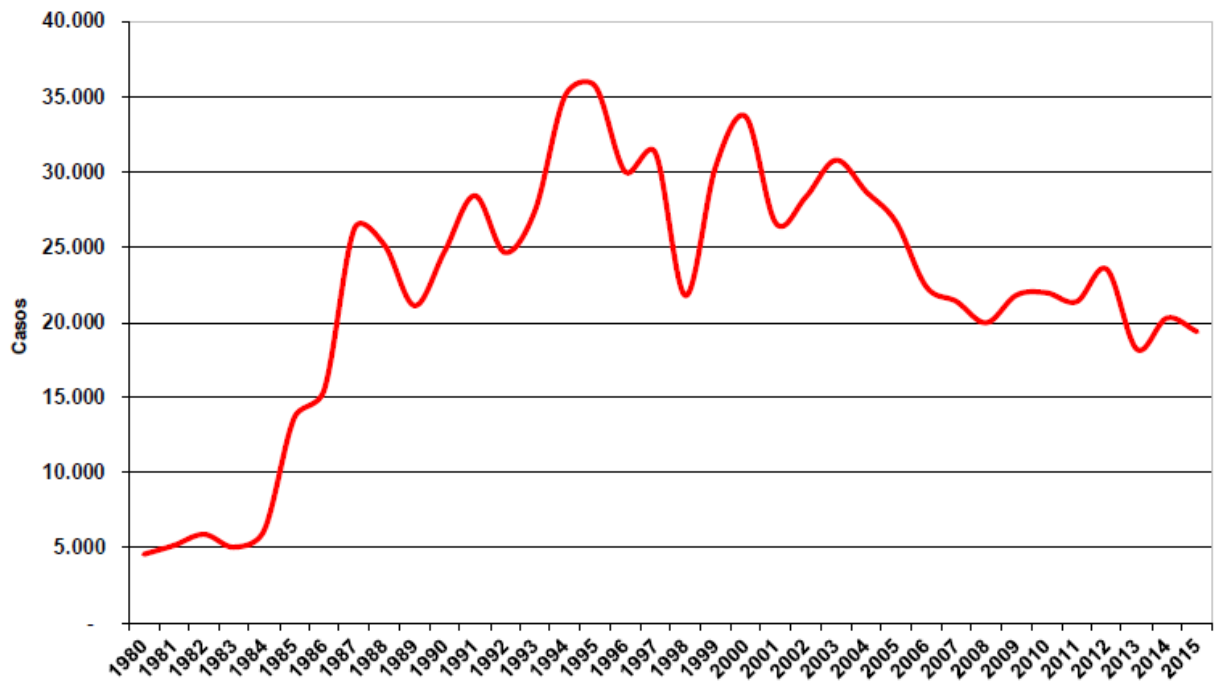
A doença é de notificação compulsória, ou seja, todo caso confirmado deve ser notificado junto ao serviço de saúde, através da ficha de investigação padronizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), para conhecimento, investigação, classificação epidemiológica e acompanhamento dos casos (BRASIL, 2017).

A distribuição da LTA em todo o território brasileiro é resultado de diferentes condições geográficas ou ecológicas que favorecem a ocorrência desta doença, associada ao planejamento inadequado ou ineficiente, resultando na falha ou ausência de ações para a conscientização da população, o controle dos vetores, as medidas preventivas e a detecção precoce da infecção em áreas de risco (BASANO & CAMARGO, 2014; NEGRÃO & FERREIRA, 2014).

No período de 1988 a 2007, a LTA no Brasil apresentou média anual de 27.736 casos autóctones registrados e coeficiente de detecção médio de 17,3 casos por 100.000 habitantes. Ao longo desse período, observou-se uma tendência no crescimento da endemia, registrando os coeficientes mais elevados nos anos de 1994 e 1995, quando atingiram níveis de 22,83 e 22,94 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (Gráfico 1) (BRASIL, 2016). No entanto, houve uma diminuição constante nos coeficientes de prevalência no período de 2002 a 2009 (BEDOYA-PACHECO *et al.*, 2011), com a notificação de 112.659 casos de LTA entre 2006 e 2010 no país. Mais recentemente, em dez anos, o número de casos de

LTA no Brasil reduziu 27%, passando de 26.685 casos em 2005 para 19.395 casos em 2015. Em 2015, a região Norte registrou o maior número de casos (8.939) dessa doença, seguida do Nordeste (5.152), do Centro-Oeste (2.937), do Sudeste (1.762) e do Sul (493) (BRASIL, 2017). No Brasil, a forma mucosa da leishmaniose corresponde menos de 6% do total registrado de casos de LTA (Brasil 2017). Dados mostraram um aumento de incidência da LM em vários estados brasileiros e novas áreas vêm sendo afetadas a cada ano. Estudos relatam que turistas que viajam para áreas endêmicas podem apresentar lesões mucosas anos depois da infecção original justificando esses dados (LAWN et al., 2004; AMATO et al., 2008; NEUMAYR et al., 2012),

Gráfico 01 - Número de casos e coeficiente de detecção de leishmaniose tegumentar americana. Brasil 1980 a 2015.



Fonte: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/LT-Graficos-e-Mapas.pdf>.

1.4 Leishmaniose Tegumentar Americana no Rio de Janeiro

A LTA no Estado do Rio de Janeiro é encontrada em ambientes rurais e em regiões próximas a centros urbanos, num padrão de transmissão que está relacionado ao processo migratório da população, à ocupação de encostas e à aglomeração de pessoas em centros urbanos, associados a matas secundárias ou residuais (KAWA, 2002). A partir de 2007 a doença vem tendo um decréscimo em todas as localidades do estado. Em 2009, o estado do Rio de Janeiro notificou 92 casos de LTA, com coeficiente de detecção de 0,6 casos por 100.000 habitantes, sendo 31,2% residentes no município do Rio de Janeiro (BRASIL, 2011). Em 2014 o Rio de Janeiro foi um dos estados com menor número absoluto (19) de casos no Brasil sendo que, em 2016, o coeficiente de detecção por 100.000 habitantes igualou a zero (Quadro 1). Já o número de notificações por LTA no RJ entre 01/01/2007 e 07/11/2017, excluídos os casos descartados, foi de 769 casos, 512 dos quais considerados autóctones de municípios de residência no estado (395) ou de autoctonia indeterminada (117). A média de notificações no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) entre 2007 e 2017 foi de 70 casos por ano. A média de casos do triênio 2014-2016 foi cerca de 30 casos. Comparada com a média do triênio 2007 a 2009 (98 casos por ano), houve uma queda de 3,2 vezes no número de casos notificados. No gráfico 2, vemos a distribuição dos casos notificados de LTA ao longo dos anos, de 01/01/07 até 07/11/17, excluídos os descartados, em que pode-se observar a queda progressiva no número de casos (Rio de Janeiro, 2017).

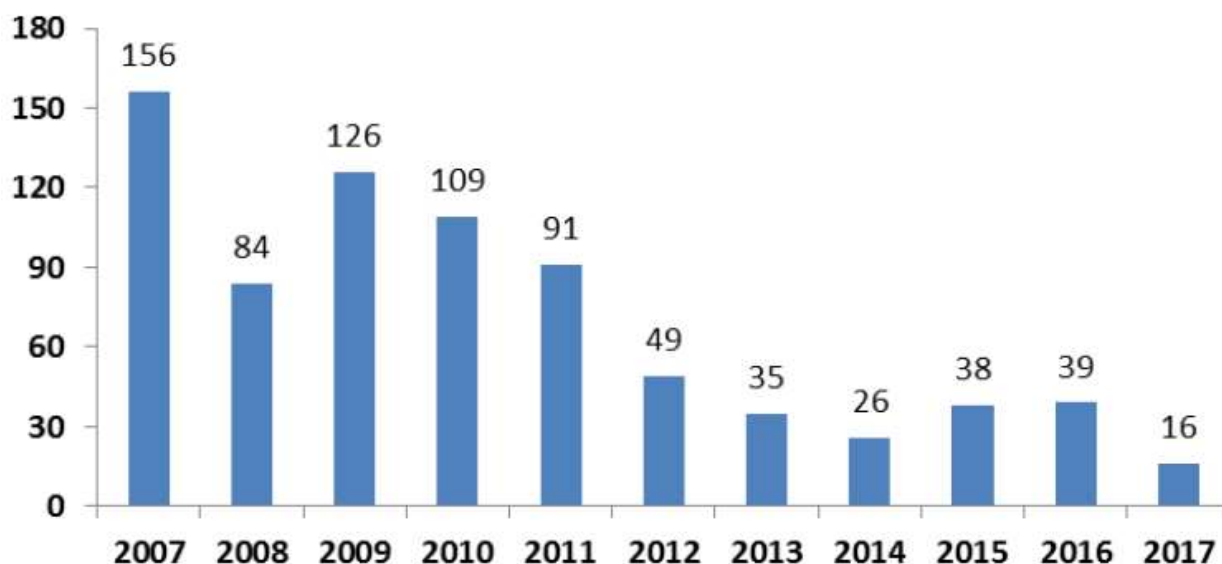
Quadro 1 - Coeficiente de detecção da leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes. Brasil, 1990 a 2016

Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2016

| Região e UF | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Região Nordeste | 75,0 | 93,0 | 93,9 | 91,8 | 103,7 | 117,6 | 88,5 | 97,9 | 51,2 | 92,3 | 89,8 | 61,2 | 75,6 | 98,0 | 93,3 | 72,7 | 58,8 | 64,5 | 57,3 | 53,9 | 44,8 | 53,5 | 62,4 | 49,5 | 60,3 | 51,1 | 28,6 |
| Rorônia | 124,1 | 186,0 | 186,4 | 227,3 | 174,2 | 186,6 | 141,2 | 119,0 | 103,2 | 134,4 | 107,8 | 111,0 | 126,6 | 136,0 | 147,4 | 108,7 | 77,1 | 61,1 | 63,0 | 68,8 | 59,0 | 44,2 | 71,4 | 69,6 | 65,7 | 59,0 | 47,6 |
| Ácre | 14,4 | 60,2 | 94,1 | 128,7 | 83,3 | 80,2 | 101,3 | 85,4 | 54,5 | 93,1 | 166,6 | 124,8 | 183,3 | 230,6 | 249,4 | 202,5 | 163,7 | 129,8 | 142,9 | 131,1 | 139,9 | 117,6 | 149,4 | 118,9 | 130,4 | 131,7 | 98,0 |
| Amazonas | 84,4 | 122,8 | 158,2 | 89,4 | 32,7 | 67,1 | 41,4 | 95,8 | 28,4 | 80,8 | 66,0 | 74,2 | 71,9 | 125,9 | 71,4 | 60,5 | 46,9 | 65,5 | 53,2 | 42,4 | 32,4 | 64,5 | 62,5 | 37,5 | 46,5 | 41,8 | 20,7 |
| Roraima | 82,1 | 231,7 | 213,8 | 250,9 | 186,7 | 95,7 | 122,6 | 124,6 | 93,6 | 55,1 | 128,9 | 134,6 | 130,0 | 84,8 | 43,5 | 71,6 | 70,7 | 81,9 | 84,8 | 104,6 | 142,3 | 48,2 | 94,6 | 107,4 | 93,2 | 92,4 | 17,3 |
| Pará | 67,6 | 64,4 | 43,9 | 48,8 | 107,8 | 129,7 | 91,5 | 91,4 | 37,7 | 86,2 | 92,7 | 39,8 | 58,0 | 73,9 | 79,5 | 62,3 | 50,0 | 59,4 | 49,5 | 45,0 | 30,7 | 46,8 | 52,1 | 38,4 | 54,0 | 44,0 | 19,9 |
| Amapá | 65,9 | 135,7 | 158,5 | 208,2 | 281,8 | 197,7 | 148,4 | 237,7 | 212,0 | 201,8 | 129,0 | 10,4 | 73,0 | 103,8 | 210,1 | 97,5 | 96,6 | 104,8 | 102,6 | 81,9 | 69,0 | 78,0 | 99,2 | 103,5 | 127,6 | 88,5 | 79,6 |
| Tocantins | 62,0 | 32,9 | 49,7 | 59,9 | 83,9 | 73,1 | 82,3 | 61,2 | 40,9 | 72,3 | 48,4 | 54,6 | 51,4 | 49,3 | 44,2 | 37,8 | 38,8 | 35,0 | 30,2 | 45,7 | 43,1 | 29,1 | 32,9 | 34,4 | 42,2 | 38,9 | 15,3 |
| Região Nordeste | 29,7 | 28,2 | 16,5 | 18,8 | 32,5 | 30,9 | 25,3 | 26,2 | 18,5 | 19,0 | 28,0 | 23,1 | 19,2 | 16,2 | 15,8 | 15,9 | 12,0 | 11,4 | 11,3 | 12,9 | 16,8 | 14,9 | 15,4 | 9,6 | 8,8 | 9,1 | 5,6 |
| Maranhão | 64,0 | 79,5 | 40,4 | 56,4 | 121,3 | 90,3 | 72,7 | 88,7 | 44,0 | 55,7 | 81,9 | 98,7 | 75,2 | 64,3 | 51,7 | 55,6 | 35,2 | 37,3 | 26,3 | 25,5 | 37,3 | 41,3 | 37,5 | 25,5 | 30,7 | 24,4 | 12,0 |
| Piauí | 9,8 | 12,5 | 6,1 | 2,7 | 2,1 | 1,5 | 3,6 | 3,8 | 3,5 | 3,8 | 3,5 | 5,7 | 2,2 | 4,3 | 4,0 | 8,5 | 5,0 | 3,5 | 2,3 | 3,3 | 4,7 | 5,5 | 3,8 | 2,2 | 2,7 | 1,8 | 1,0 |
| Ceará | 61,2 | 44,9 | 21,0 | 22,3 | 29,1 | 63,5 | 41,0 | 40,9 | 21,2 | 17,6 | 42,3 | 33,7 | 27,7 | 17,1 | 26,3 | 24,4 | 12,2 | 11,2 | 8,3 | 11,6 | 12,0 | 9,4 | 10,9 | 5,9 | 5,9 | 6,2 | 3,6 |
| Rio Grande do Norte | 0,8 | 0,3 | 0,0 | 0,5 | 0,2 | 0,6 | 1,6 | 1,9 | 1,0 | 0,5 | 0,4 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 1,8 | 2,6 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,0 |
| Paraíba | 2,7 | 5,2 | 10,6 | 8,3 | 8,0 | 5,9 | 5,2 | 7,0 | 3,4 | 1,2 | 5,2 | 1,4 | 1,9 | 1,6 | 2,1 | 1,9 | 1,3 | 1,6 | 1,4 | 2,9 | 2,2 | 0,7 | 1,8 | 0,9 | 0,7 | 1,9 | 0,5 |
| Pernambuco | 9,6 | 6,6 | 5,2 | 6,0 | 10,9 | 12,0 | 9,7 | 9,0 | 8,5 | 11,6 | 15,0 | 6,5 | 6,9 | 6,8 | 8,7 | 4,0 | 4,9 | 5,2 | 4,4 | 5,7 | 4,8 | 4,9 | 3,5 | 2,5 | 2,1 | 4,4 | 2,0 |
| Alagoas | 1,1 | 2,1 | 2,1 | 2,7 | 8,5 | 4,2 | 3,1 | 5,5 | 2,7 | 5,8 | 9,4 | 3,1 | 2,8 | 3,3 | 2,2 | 1,9 | 1,1 | 3,6 | 2,8 | 2,4 | 1,0 | 1,1 | 2,0 | 1,5 | 0,5 | 5,4 | 1,2 |
| Sergipe | 3,7 | 3,3 | 1,6 | 3,0 | 2,9 | 3,2 | 1,2 | 2,9 | 2,0 | 1,8 | 3,3 | 5,1 | 3,3 | 0,9 | 0,4 | 0,6 | 0,3 | 0,2 | 0,5 | 0,5 | 0,3 | 0,3 | 0,4 | 0,1 | 0,2 | 0,3 | 0,0 |
| Bahia | 37,3 | 35,0 | 23,1 | 24,2 | 38,8 | 28,4 | 28,6 | 25,2 | 28,2 | 25,7 | 28,9 | 15,3 | 14,7 | 15,0 | 12,8 | 14,5 | 16,7 | 13,6 | 20,8 | 23,5 | 33,3 | 26,4 | 29,9 | 18,1 | 13,2 | 14,3 | 11,3 |
| Região Sudeste | 3,8 | 5,4 | 6,1 | 7,4 | 5,8 | 3,9 | 3,5 | 3,4 | 4,3 | 4,8 | 4,2 | 2,9 | 3,9 | 4,3 | 3,3 | 3,6 | 3,6 | 2,4 | 2,0 | 2,0 | 3,0 | 2,7 | 1,7 | 1,4 | 1,7 | 2,1 | 1,4 |
| Minas Gerais | 8,6 | 13,5 | 15,7 | 15,8 | 12,5 | 9,5 | 9,0 | 8,5 | 11,5 | 12,1 | 10,7 | 6,2 | 8,8 | 9,5 | 8,0 | 9,4 | 9,5 | 6,7 | 5,7 | 5,1 | 9,6 | 8,8 | 4,9 | 3,8 | 5,0 | 5,9 | 4,3 |
| Espírito Santo | 26,2 | 27,9 | 27,2 | 33,1 | 17,9 | 11,0 | 8,7 | 14,2 | 22,3 | 30,1 | 18,4 | 11,1 | 6,5 | 7,2 | 4,4 | 5,7 | 7,0 | 3,1 | 2,2 | 2,9 | 3,5 | 3,4 | 3,0 | 1,9 | 2,3 | 2,7 | 1,9 |
| Rio de Janeiro | 1,8 | 2,5 | 2,1 | 3,8 | 3,0 | 1,8 | 2,1 | 2,3 | 1,4 | 2,0 | 1,8 | 1,2 | 2,0 | 1,5 | 1,4 | 2,1 | 1,8 | 0,8 | 0,3 | 0,6 | 0,5 | 0,4 | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,0 |
| São Paulo | 0,4 | 0,7 | 1,1 | 2,6 | 2,5 | 1,4 | 1,0 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,7 | 1,3 | 2,1 | 2,6 | 1,7 | 1,2 | 1,2 | 0,8 | 0,8 | 0,9 | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 0,6 | 0,7 | 0,9 | 0,5 |
| Região Sul | 0,9 | 0,6 | 3,1 | 3,6 | 5,9 | 3,4 | 2,6 | 1,8 | 1,9 | 1,9 | 3,4 | 2,2 | 3,7 | 3,6 | 2,3 | 2,0 | 2,1 | 1,9 | 2,3 | 1,7 | 0,9 | 1,2 | 1,6 | 1,0 | 1,3 | 1,7 | 0,7 |
| Paraná | 2,3 | 1,6 | 8,1 | 9,5 | 15,7 | 9,1 | 6,8 | 4,8 | 5,0 | 4,9 | 9,0 | 5,7 | 9,3 | 8,9 | 5,8 | 4,3 | 3,9 | 4,2 | 5,0 | 3,8 | 2,2 | 2,9 | 4,0 | 2,5 | 3,2 | 4,3 | 1,8 |
| Santa Catarina | - | - | - | - | - | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,5 | 0,3 | 1,4 | 2,7 | 1,1 | 1,4 | 0,7 | 0,3 | 0,1 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,1 |
| Rio Grande do Sul | - | - | - | - | - | 0,0 | - | - | - | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 |
| Região Centro-Oeste | 26,7 | 37,7 | 33,8 | 39,6 | 42,3 | 52,0 | 45,1 | 44,2 | 27,1 | 50,5 | 40,2 | 38,9 | 40,0 | 40,4 | 35,6 | 33,7 | 29,0 | 22,9 | 21,9 | 32,3 | 22,5 | 16,0 | 21,6 | 19,5 | 20,0 | 19,0 | 12,6 |
| Mato Grosso do Sul | 12,6 | 9,3 | 16,7 | 11,6 | 12,9 | 29,7 | 9,2 | 22,5 | 12,8 | 11,1 | 7,7 | 17,6 | 14,1 | 10,8 | 8,7 | 6,1 | 5,0 | 4,2 | 5,1 | 4,4 | 3,6 | 3,8 | 5,4 | 4,9 | 5,4 | 4,6 | 3,2 |
| Mato Grosso | 103,1 | 158,2 | 127,2 | 153,6 | 166,2 | 194,2 | 187,6 | 169,0 | 97,9 | 206,1 | 162,1 | 149,0 | 156,1 | 158,0 | 139,1 | 129,8 | 111,3 | 93,3 | 85,2 | 129,9 | 81,2 | 59,6 | 84,7 | 76,0 | 72,1 | 69,9 | 50,4 |
| Goiás | 5,7 | 4,5 | 6,8 | 8,3 | 6,4 | 6,5 | 7,7 | 9,2 | 9,3 | 11,0 | 10,6 | 8,0 | 8,5 | 9,4 | 8,5 | 10,3 | 8,8 | 4,2 | 6,0 | 7,8 | 9,2 | 5,2 | 5,0 | 5,5 | 8,2 | 7,4 | 3,3 |
| Distrito Federal | 0,0 | - | 0,1 | 0,1 | - | - | - | 0,8 | 0,1 | 0,5 | 0,0 | 1,4 | 1,4 | 2,6 | 2,6 | 1,4 | 2,1 | 1,4 | 0,6 | 1,0 | 2,1 | 1,3 | 1,3 | 0,7 | 1,3 | 1,5 | 0,0 |
| Brasil | 17,4 | 19,4 | 16,5 | 18,1 | 22,8 | 22,9 | 19,0 | 19,6 | 13,5 | 19,8 | 20,3 | 15,5 | 16,2 | 17,4 | 16,0 | 14,5 | 12,0 | 11,3 | 10,5 | 11,4 | 11,5 | 11,1 | 12,1 | 9,1 | 10,0 | 9,5 | 6,2 |

Fonte: Sinan/SVS/SMS

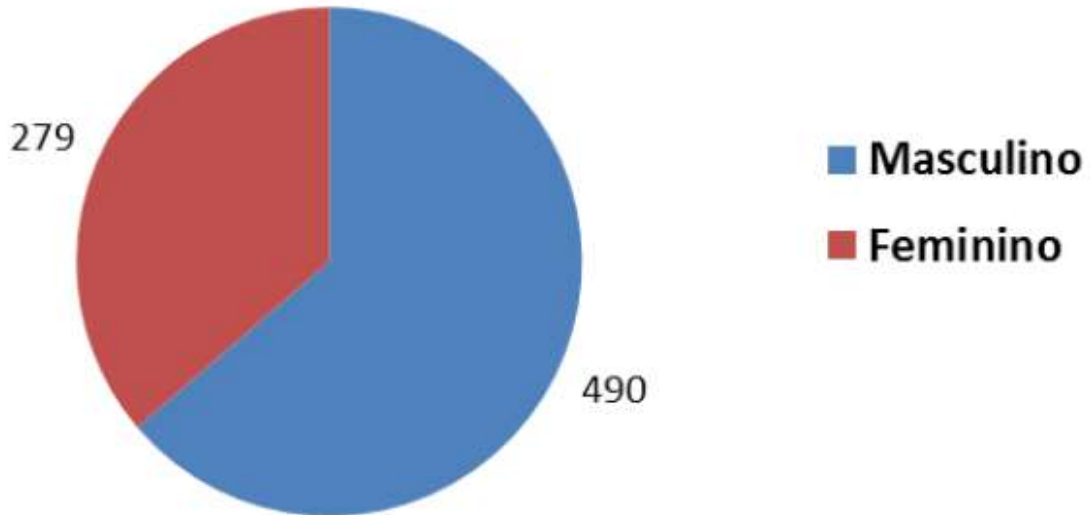
Gráfico 2 - Casos de leishmaniose tegumentar americana notificados no Rio de Janeiro, 01/01/2007 a 07/11/2017.



Fonte: SINANNET de 07/11/2017. Dados sujeitos a modificação.

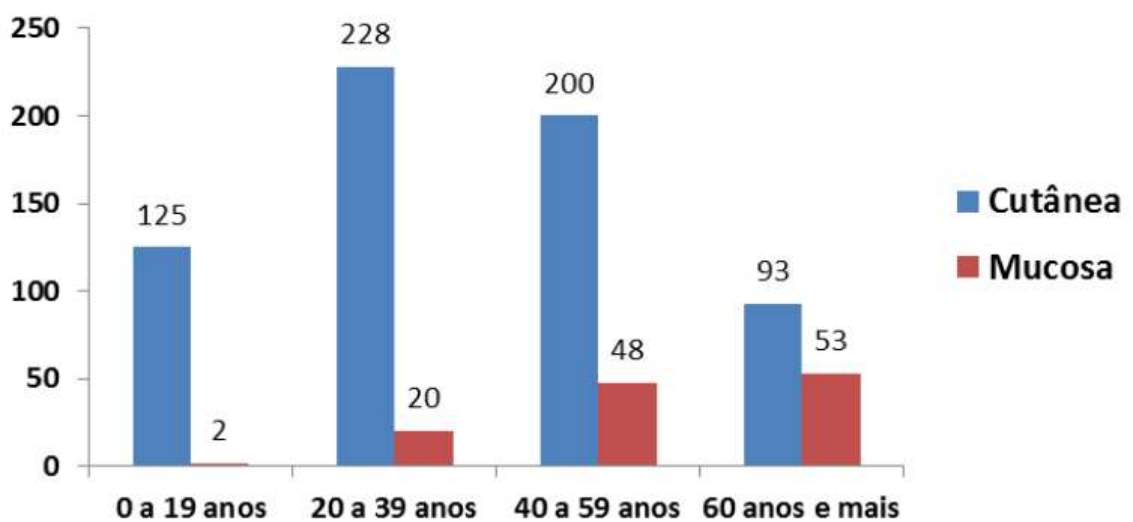
A faixa etária acometida pela LTA no Brasil em 90% dos casos ocorre em maiores de 10 anos, e os indivíduos do sexo masculino são os mais acometidos (BRASIL 2017). Entre 2007-2017 no estado do Rio de Janeiro, dos pacientes notificados com LTA, 63,7% eram homens (Gráfico 3) e 16,5% tinham idade até 19 anos (Gráfico 4). É possível também observar que a leishmaniose mucosa aumenta nas faixas etárias mais avançadas, o que é esperado devido ao seu período de incubação mais longo. Já a leishmaniose cutânea acomete predominantemente pacientes adultos, supostamente mais expostos à ação do inseto vetor devido a atividades fora do domicílio e próximo a matas (Gráfico 4) (Rio de Janeiro, 2017).

Gráfico 3 - Casos de leishmaniose tegumentar americana no Rio de Janeiro, 01/01/2007 a 07/11/2017, segundo gênero.



Fonte: SINANNET de 07/11/2017. Dados sujeitos a modificação.

Gráfico 4 - Casos de leishmaniose tegumentar americana no Rio de Janeiro, 01/01/2007 a 07/11/2017, segundo a forma clínica e faixa etária.



Fonte: SINANNET de 07/11/2017. Dados sujeitos a modificação.

1.5 Apresentações Clínicas da Leishmaniose Tegumentar

As características das diversas espécies de leishmania sp. combinadas com as respostas imunológicas do paciente, produz uma variedade de manifestações clínico-patológicas com diferentes níveis de gravidade e respostas ao tratamento (SCHIRIEFER, 2005). Classicamente a LT manifesta-se sob duas formas clínicas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM), caracterizadas pela presença de lesões únicas ou múltiplas na pele (leishmaniose cutânea localizada), lesões nodulares não ulcerativas difusas (leishmaniose cutânea difusa), e/ou lesões ulcerosas e destrutivas no tecido conjuntivo das mucosas oral, nasal, faríngea e/ou laríngea (leishmaniose cutâneo-mucosa ou mucocutânea) (BRASIL, 2017).

1.5.1 Leishmaniose Cutânea

O período de incubação da LC varia geralmente entre duas semanas e dois meses. A lesão cutânea ulcerada é precedida por uma mácula, que persiste de um a dois dias depois da picada infectante. A mácula evolui formando uma pápula que aumenta progressivamente produzindo, geralmente, uma úlcera. A linfadenomegalia satélite pode ocorrer antes, durante ou após o aparecimento da lesão (BRASIL 2017).

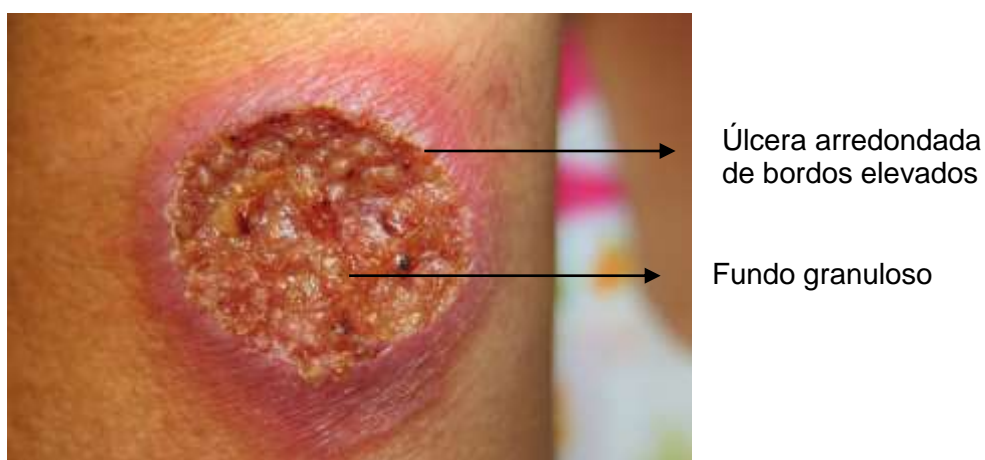
A leishmaniose cutânea (LC) pode ser classificada em (BRASIL, 2017):

- **Forma cutânea localizada:** apresenta-se como úlcera indolor e costuma localizar-se em áreas da pele expostas à picada de insetos, com formato arredondado ou ovalado, medindo até alguns centímetros de tamanho, base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; bordas bem delimitadas e elevadas (em moldura); fundo avermelhado e com granulações grosseiras (Figura 3) (BRASIL, 2017). A infecção secundária e o uso de produtos tópicos podem causar eczema na pele ao redor da úlcera, modificando seu aspecto. Outras apresentações cutâneas menos frequentes podem ser encontradas. As lesões iniciais podem ser nodulares, localizadas profundamente na hipoderme, ou podem ser pequenas pápulas, semelhantes à picada de inseto,

que evoluem aumentando em tamanho e profundidade (lesões papulo-tuberosas) e ulcerando no vértice. As úlceras de longa evolução podem tornar-se ulcero-vegetantes por proliferação do fundo granuloso. As lesões cutâneas, ao evoluírem para a cura, costumam deixar cicatrizes atróficas, deprimidas, com superfície lisa, áreas de hipo ou de hiperpigmentação e traves fibrosas. Algumas vezes podem tornar-se hipertróficas, ou podem passar despercebidas, por sua coloração, tamanho, forma ou localização (BRASIL, 2017).

- **Forma cutânea disseminada:** definida pela presença de 10 ou mais lesões cutâneas polimórficas afetando partes não contíguas do corpo. É uma forma rara de LTA, correspondendo a 2% dos casos (BRASIL, 2017). Manifesta-se inicialmente de forma clássica com uma ou poucas úlceras seguidas do surgimento de placas e múltiplas nodulações geralmente não ulceradas, sendo que a disseminação da doença ocorre por provável via hemática, e o acometimento mucoso é detectado em até 44% dos casos. É considerada uma forma grave e difícil manejo terapêutico (MACHADO et al., 2015).
- **Forma recidiva cútis:** lesão com cicatrização central e bordas infiltradas meses após tratamento com antimoniato de meglumina (BRASIL, 2017).
- **Forma cutânea difusa ou anérgica:** constitui uma forma clínica rara caracterizada por alergia e deficiência específica na resposta imune celular do hospedeiro contra a *Leishmania*. Evolui de forma lenta com formação de múltiplos nódulos, placas, tubérculos, pápulas e infiltração cutânea difusa recobrando grandes extensões cutâneas. No Brasil é mais frequente na região Norte, sendo causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. (BRASIL, 2017).

Figura 3 - Lesão de leishmaniose cutânea em membro superior.



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses. INI- FIOCRUZ, 2018.

1.4.2 Leishmaniose Mucosa

A forma mucosa pode ocorrer vários anos após a cicatrização da lesão cutânea primária (LAINSON, 1983; JONES *et al.*, 1987) e acredita-se que seja consequente a metástases por via hemática (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1985). De acordo com o Manual de Vigilância em Leishmaniose disponibilizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017), entre os pacientes com LC que evoluem para LM, 90% ocorrem dentro de dez anos. Destes, 50% ocorrem nos primeiros dois anos após a cicatrização das lesões cutâneas. BRAHIM 2016, comparou em seus estudos a distribuição espacial e temporal dos pacientes de LTA entre 2001 e 2011 no estado do Rio de Janeiro e observou um intervalo de 1 a 4 anos para evolução de LC para LM, sendo mais frequente um período de 2 a 3 anos entre os casos. Evidências recentes apontam que dos casos notificados de LT no Brasil, 3% a 6% são casos de LM (BRASIL, 2017). Entretanto, um estudo observou que a frequência de LM é maior em áreas de endemia recente e com baixa prevalência de LTA (BEDOYA-PACHECO *et al.*, 2011). No período de 2007-2017, no estado do Rio de Janeiro, 16% dos pacientes notificados apresentavam LM (Rio de Janeiro, 2017). Exames

endoscópicos em otorrinolaringologia em centros especializados no Rio de Janeiro podem influenciar no aumento deste percentual, a partir de um diagnóstico mais precoce e acurado de lesões mucosas (VARGAS, 2012; COSTA et al, 2014).

A LM manifesta-se com lesões destrutivas, de evolução arrastada, localizadas nas mucosas do nariz (Figura 4), boca, faringe e laringe (Figura 5). O início dos sintomas dos pacientes com LM é insidioso com pouca sintomatologia. As queixas são, geralmente, obstrução nasal, formação e eliminação de crostas nasais, epistaxe, geralmente com ausência de dor, mas por vezes com sensação de pequenas pontadas no nariz, disfagia, disfonia e odinofagia dependendo da localização. Pode também interferir nos processos de deglutição, respiração, voz e fala e requerer reabilitação fonoaudiológica (RUAS et al., 2014). De acordo com vários estudos (VARGAS, 2012; RUAS et al., 2014; COSTA et al., 2014) a cavidade nasal é o sítio anatômico mais comum de acometimento mucoso, seguido em ordem de frequência pelas localizações mucosas da cavidade oral, da faringe e da laringe. As lesões mucosas têm preferência pelo septo nasal, na sua porção cartilaginosa, podendo comprometer mais tarde o vestíbulo e as asas do nariz, enquanto a presença de lesão na cavidade oral está associada com diminuição da ingestão de alimentos com consequente desnutrição e maior tempo de cicatrização das lesões ao tratamento (OLIVEIRA, 2013). Ao exame, podem ser observados infiltração, hiperemia, crostas, pontos sangrantes e ulceração com fundo granuloso. A forma crônica e avançada da LM pode evoluir com destruição do septo nasal, retração da pirâmide nasal, destruição da úvula, epiglote entre outras alterações e consequente estigma social (BRASIL, 2017).

Estudos como os de VARGAS, 2012 e COSTA *et al.*, 2014, realizados no LaPClinVigiLeish - Instituto Nacional de Infectologia, FIOCRUZ, constataram que nos casos de LM é comum as sequelas em mucosas nasais e orais. VARGAS, 2012 realizou estudo descritivo e retrospectivo, coletando dados de prontuários dos pacientes com LM atendidos entre 1998 e 2008 e concluiu que 19% apresentaram sequelas nasais, sendo que a de maior prevalência foi à destruição do septo nasal. A pesquisa desenvolvida por COSTA *et al.*, 2014 também seguiu a linha de estudo descritivo retrospectivo, e teve como um dos principais objetivos analisar a frequência de manifestações orais na LM em 206 pacientes entre os anos de 1989 a 2013. Nessa amostra, em 23 casos foi constatada lesão com destruição de

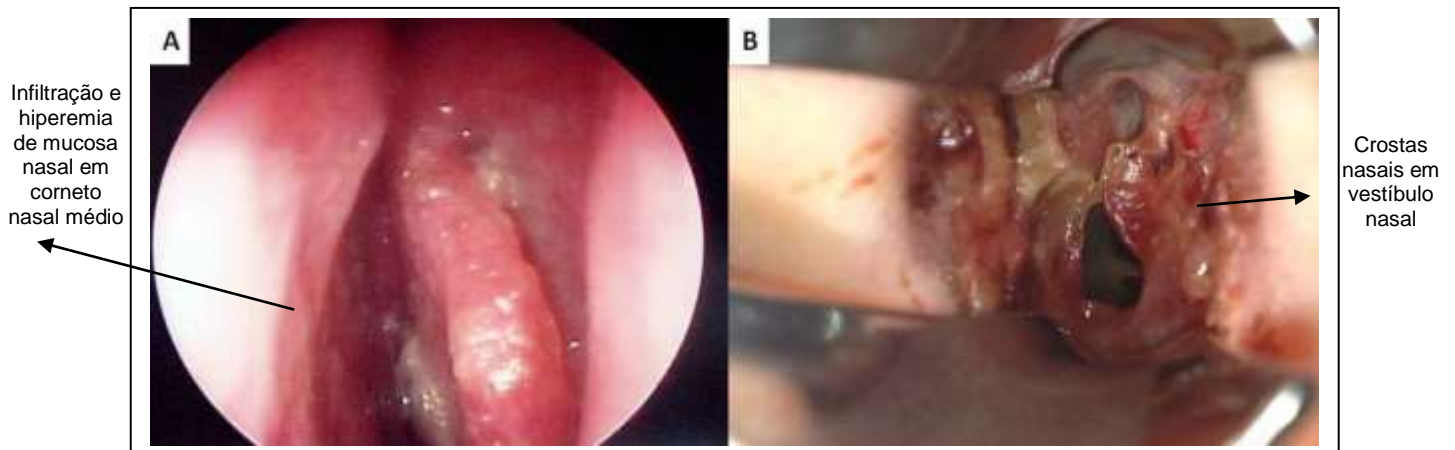
estruturas anatômicas orais, sendo que 14 tiveram destruição da úvula e 19 do palato mole.

PAREDES & BARRIOS (2011) enfatizam que as lesões mucosas, quando não tratadas, são progressivas, apesar da existência de poucos relatos de possíveis curas espontâneas destas lesões.

A leishmaniose mucosa pode ser classificada em (MARZOCHI & MARZOCHI, 1994; AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 2014):

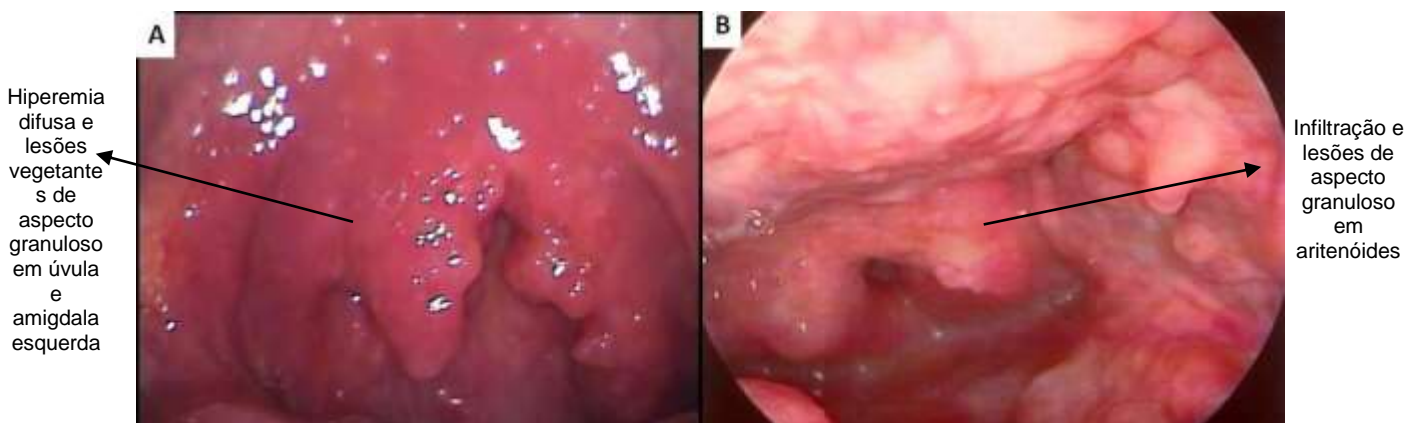
- **Leishmaniose mucosa tardia:** é a forma mais comum segundo o Ministério da Saúde. No Rio de Janeiro esta forma é a terceira mais comum (COSTA *et al.*, 2014). Caracteriza-se pela presença de lesão mucosa e história de lesão cutânea prévia ou cicatriz. Costuma ocorrer até dois anos após o surgimento da lesão cutânea, embora existam relatos de sua ocorrência após décadas (BRASIL, 2017).
- **Leishmaniose mucosa concomitante:** quando há lesão cutânea e mucosa ativas simultaneamente e não contígua aos orifícios naturais. Frequentemente, é causada pela *L. (V.) braziliensis* e considerada a forma clínica mais comum no Rio de Janeiro (VARGAS, 2012; COSTA *et al.*, 2014).
- **Leishmaniose mucosa contígua:** quando a lesão mucosa ocorre por contiguidade a uma lesão cutânea adjacente (BRASIL, 2017).
- **Leishmaniose mucosa primária:** quando a lesão ocorre por inoculação direta por aposição, ocorrendo a picada do inseto vetor diretamente na mucosa, como lábios ou mucosa genital (BRASIL, 2017).
- **Leishmaniose mucosa de origem indeterminada:** ocorre quando a LM se apresenta clinicamente de forma isolada, com ausência de lesão cutânea ativa e não é possível detectar nenhuma outra evidência de LC prévia. Tais formas estariam provavelmente associadas às infecções subclínicas ou lesões pequenas, não ulceradas, de evolução rápida, que teriam passado despercebidas e curadas, sem deixar cicatrizes perceptíveis em 15% dos casos (BRASIL, 2017).

Figura 4 - A: Lesão em mucosa em corneto nasal médio. Notar área eritematosa, infiltrada e granulosa difusa em cabeça e extensão do corneto nasal médio esquerdo. B: presença de crostas obstruindo fossa nasal.



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses. INI- FIOCRUZ, 2013.

Figura 5 – A: Lesão em mucosa de palato mole. Notar área de infiltração difusa e granulação importante em úvula e pilares amigdalianos. B: Infiltração e granulação difusa em toda a mucosa hipofaríngea e laríngea.



Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses. INI- FIOCRUZ, 2015.

1.4.3 Diagnóstico da Leishmaniose Mucosa

O diagnóstico da LM compreende a associação entre dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais [evidenciação do parasito (imprint, histopatologia, cultivo, imunohistoquímica e Reação em Cadeia da Polimerase - PCR) e provas imunológicas (IDRM e sorologia) (GENARO, 2002; BRASIL, 2017)]. Os exames otorrinolaringológicos endoscópicos, como a videolaringoscopia e videoendoscopia nasal, com o auxílio de óticas, são capazes de observar os detalhes das lesões mucosas suspeitas de LM (MEIRELLES, 2010).

Sempre que possível, o diagnóstico parasitológico deverá ser realizado, buscando-se o encontro de formas amastigotas de *Leishmania*. A pesquisa do parasita deve ser realizada antes do início do tratamento, pois, uma vez instituída a terapêutica, as chances de positividade do exame diminuem. Pode-se realizar a pesquisa direta do parasita em material obtido por biópsia, procedendo-se a aposição em lâmina ou o exame histopatológico (GUEDES et al., 2008; BRASIL, 2016).

O quadro histopatológico da leishmaniose cutânea causada por *L. (V.) braziliensis* é basicamente de infiltrado inflamatório mononuclear misto, com formação de granulomas tuberculóides e escassez de parasitos que, quando existentes, podem estar localizados dentro ou fora dos macrófagos e visualização de amastigotas em alguns casos (QUINTELLA et al., 2012; BRASIL, 2017;).

Outro método que tem sido útil no diagnóstico da infecção por *L. (V.) braziliensis*, em centros de referência, é a reação em cadeia de polimerase capaz de detectar o DNA do parasito, com positividade em torno de 70% na detecção de casos da LM, superior ao exame histopatológico e à imunofluorescência indireta (GARCIA et al., 2005; FAGUNDES et al., 2010).

O diagnóstico clínico da LM pode ser confundido com paracoccidiodomicose, carcinoma epidermóide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomofetomicose, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, rinosinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, actinomicose, histoplasmose, além de outras doenças mais raras (BOAVENTURA et al., 2009; DINIZ et al., 2011). Na ocorrência de lesões mucosas sugestivas de leishmaniose, o diagnóstico presuntivo pode ser baseado

apenas nos aspectos epidemiológicos, clínicos e provas imunológicas (IDRM e sorologia) (COSTA et al., 2014) e, eventualmente, no teste terapêutico (BRASIL, 2017).

1.4.4 Tratamento

Os antimoniais pentavalentes vêm sendo empregados desde 1945 e continuam sendo os fármacos de primeira linha para o tratamento das leishmanioses (GOODWIN, 1995). Desde que Gaspar Vianna em 1912, introduziu o tártaro emético, um antimonial trivalente, na terapêutica da LTA, os antimoniais continuam sendo os fármacos de escolha para o tratamento das leishmanioses. A partir da década de 1940, os antimoniais trivalentes foram substituídos pelos pentavalentes, mais bem tolerados pelos pacientes (GOODWIN, 1995). Atualmente, há dois tipos de antimoniais pentavalentes disponíveis mundialmente, o antimoniato N-metilglucamina e o estibogluconato de sódio (este último não comercializado no Brasil) (OMS 2001). Visando padronizar o esquema terapêutico, a Organização Mundial da Saúde recomenda que a dose dos antimoniais seja calculada em mg/Sb⁵⁺/kg/dia (Sb⁵⁺ significando antimônio pentavalente).

O antimoniato N-metilglucamina apresenta-se comercialmente em frascos de 5 mL que contém 1,5 g do antimoniato bruto, correspondente a 405 mg de Sb⁵⁺. Portanto, uma ampola com 5 mL contém 405 mg de Sb⁵⁺, e cada 1 mL contém 81 mg de Sb⁵⁺ (OMS, 2001). O estibogluconato de sódio é apresentado em frascos de 50mL contendo 1,5g de estibogluconato de sódio, sendo que cada 5mL contém 500mg de Sb⁵⁺ e, conseqüentemente, cada 1 mL corresponde a 100mg de Sb⁵⁺. A administração de ambos os fármacos pode ser por via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV). Em casos de pacientes desnutridos, com pouca massa muscular e naqueles com trombocitopenia, deve-se fazer a medicação preferencialmente por via IV. Uma das vantagens da via IV é que permite a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A aplicação deve ser lenta, por no mínimo cinco minutos, com agulha calibre 25x0,7 mm ou 25x0,8 mm. A bula do medicamento indica que não existe a necessidade de diluição, no entanto, a experiência em alguns centros de referência para tratamento das leishmanioses indica a

possibilidade de diluição em 100 mL de soro glicosado 5% e administração lenta em 30 minutos. Vale ressaltar que não existe diferença entre as vias IV e IM no que diz respeito à eficácia e a segurança do medicamento (BRASIL, 2017).

Particularmente, idosos apresentam farmacocinética e farmacodinâmica peculiares, devido à diminuição da massa muscular e da água corporal; comprometimento do metabolismo hepático, dos mecanismos homeostáticos, da capacidade de filtração e de excreção renal. Disso resulta a dificuldade de eliminação de metabólitos, o acúmulo de substâncias tóxicas e a produção de reações adversas. Medicamentos hidrossolúveis tornam-se mais concentrados e medicamentos lipossolúveis distribuem-se de forma mais difusa (ROZENFELD, 2003). Estudos farmacocinéticos para medicamentos de uso não específico em geriatria não costumam incluir pessoas acima de 60 anos e, conseqüentemente, as doses ideais para idosos não estão estabelecidas. Como regra geral, idosos deveriam iniciar tratamentos farmacológicos com doses mais baixas de medicamentos e aumentá-las progressivamente até alcançar o efeito desejado ou a toxicidade (BEERS, 1997; LYONS et al., 2001).

Em 2017, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil passou a não recomendar o uso dos antimoniais pentavalentes como primeira escolha, em pacientes com idade acima dos 50 anos. Além disso, estes medicamentos também não são recomendados em pacientes com cardiopatias, nefropatias, hepatopatias, hipersensibilidade aos componentes da medicação ou o uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QTc. Considerando que o antimonial atravessa a barreira transplacentária, e que existem evidências experimentais de teratogenicidade e embriotoxicidade em ratos, o tratamento não deve ser administrado em gestantes (BRASIL, 2017). Nesses casos é indicada a anfotericina B como medicamento de primeira escolha. No entanto, em adultos e crianças a partir de 12 anos, a recomendação do MS é tratar os pacientes com LM preferencialmente em centros de referência com avaliação otorrinolaringológica, utilizando a dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia de AM por via IV ou IM durante 30 dias, devendo-se respeitar o limite máximo de 3 ampolas diárias, associando a pentoxifilina na dose de 400mg, três vezes ao dia, durante 30 dias. Se não houver cicatrização completa após 12 semanas do término do tratamento, o esquema terapêutico deverá ser repetido

durante 30 dias apenas uma vez. Em caso de não resposta, deve-se utilizar um dos fármacos de segunda escolha, como anfotericina B ou pentamidina (BRASIL, 2017).

No Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (LaPClinVigiLeish) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia* IM tem sido eficaz e bem tolerada no tratamento de pacientes com LM (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2000; VASCONCELLOS *et al.*, 2010b; VARGAS, 2012; COSTA *et al.*, 2014). Os pacientes com LM são tratados por um mínimo de 30 dias. Porém, o tratamento é continuado, preferencialmente sem interrupção, até a epitelação e desinfiltração das mucosas, o que costuma ocorrer entre 30 e 90 dias de tratamento (VARGAS, 2012). Em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatas, nefropatas e hepatopatas), as interrupções e a dificuldade para concluir o tratamento antimonial são frequentes, mesmo com a dose de 5mgSb⁵⁺/kg/dia contínuos, em regime de internação ou de hospital-dia. Entretanto, em estudos com leishmaniose cutânea, observou-se que, com frequência, as lesões da pele continuavam a progredir para cicatrização durante o período de suspensão da medicação. Na experiência de alguns autores, esquemas em séries de 10 dias intercaladas por períodos de 10 dias sem medicação, acarretaram menor incidência de efeitos adversos e menor índice de abandono (AZEREDO-COUTINHO & MENDONÇA, 1997). Tais observações induziram o uso de 5 mgSb⁵⁺/kg/dia em séries de 10 dias, também adotada em alguns casos de pacientes com LM no LaPClinVigiLeish. A evolução das lesões costuma ser semelhante àquela observada com tratamento contínuo. No tratamento da LM, administra-se a quantidade de séries necessárias até a epitelação e desinfiltração das mucosas, com máximo de 120 doses (VASCONCELLOS *et al.*, 2010; VARGAS, 2012; COSTA *et al.*, 2014).

Efeitos adversos de natureza clínica, laboratorial ou eletrocardiográfica são comuns durante o tratamento com antimônio pentavalente, por isso a necessidade de todos os pacientes serem monitorados. Alguns efeitos adversos podem ser observados, embora não constituam necessariamente motivo de suspensão do

* Exemplo de cálculo de dose para um paciente de 60 kg:

5 mg Sb⁵⁺/kg/dia = 300 mg Sb⁵⁺/dia = 3,7 ml/dia, arredondando, = 3,5 ml/dia IV ou IM.

20 mg Sb⁵⁺/kg/dia = 1200 mg Sb⁵⁺/dia = 14,8 ml/dia, arredondando, = 15 ml/dia IV ou IM.

tratamento: artralgia, mialgia, anorexia, dor abdominal, prurido, febre, cefaléia, edema, herpes zoster e erupções cutâneas (AMATO et al., 2007). As alterações eletrocardiográficas mais frequentes são as alterações do ritmo cardíaco ou da repolarização ventricular, com achatamento ou inversão de onda T e alargamento do espaço QT corrigido (DIETZE, 2005; BRASIL, 2017). O acompanhamento laboratorial deve ser periódico e incluir realização semanal de hemograma, enzimas hepáticas, glicose, uréia, creatinina, amilase e lipase. As alterações laboratoriais mais relatadas são o aumento leve e moderado das transaminases e das enzimas pancreáticas (BRUMMITT, 1996; LYRA, 2016, SAHEKI, 2017).

Nos casos de recidivas, o tratamento pode ser reiniciado com a mesma dosagem e pelo mesmo período utilizado no tratamento inicial, preferencialmente sob supervisão direta, em regime de internação ou hospital-dia (MARZOCHI, 1992; BRASIL, 2017). Em caso de insucesso, avalia-se a possibilidade de utilização da dose de 20mg Sb⁵⁺/kg/dia ou de outro fármaco como a anfotericina B ou a pentamidina, ambos de administração parenteral e tóxicos, com necessidade de monitorização do paciente (CORREIA et al., 1996; AMATO et al., 1998; BRAHIM et al., 2017).

As medicações de segunda linha são recomendadas em caso de contra-indicações, intolerância, resistência ou falha terapêutica aos antimoniais. Esses fármacos também apresentam toxicidade, podem não curar e manifestar resistência (LIMA, 2007).

A anfotericina B é um antibiótico polieno que interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando morte celular. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos, como anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos doentes (ROBERTS, 2003). No Brasil, estão disponíveis o desoxicolato de anfotericina B e as formulações lipídicas de anfotericina B. Segundo o Ministério da Saúde, a anfotericina B lipossomal está indicada como primeira escolha para os pacientes com idade acima de 50 anos, insuficiência cardíaca e hepática, transplantados renais e gestantes. O protocolo recomendado é 0,7 a 1,0 mg/kg/dia, com dose total de 25 a 40 mg/kg com dose máxima diária de 50 mg para desoxicolato de anfotericina B e 2 mg a 3 mg/kg/dia por infusão venosa, em dose

única diária, sem limite de dose máxima diária, até atingir a dose total de 35 mg a 40 mg/kg para anfotericina B lipossomal. Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência renal e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade a anfotericina B (BRASIL, 2017).

As pentamidinas (isotionato de pentamidina e mesilato de pentamidina) são diamidinas aromáticas que se unem ao DNA do cinetoplasto do parasito. São usadas no tratamento da leishmaniose tegumentar em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. No Brasil, o fármaco é apresentado como isotionato (Di-B-Hidroxietano Sulfonato) de pentamidina em frasco ampola contendo 300 mg do sal (BRASIL, 2017). As reações adversas mais frequentes são dor, induração e abscessos, se aplicação IM, além de náuseas, vômitos, tontura, adinamia, mialgias, cefaleia, hipotensão, hipoglicemia e hiperglicemia. O diabetes *mellitus* pode se manifestar a partir da administração da dose total de 2 g. O efeito diabetogênico é dose dependente. Devido ao medicamento ter ação tóxica aguda sobre as células beta-pancreáticas, pode haver hipoglicemia durante o tratamento e diabetes *mellitus* tardio. O medicamento é contraindicado no caso de gestação, aleitamento, crianças menores de 1 ano, diabetes *mellitus*, intolerância a glicose, insuficiência renal, insuficiência hepática, doenças cardíacas ou hipersensibilidade aos componentes do medicamento (BRASIL, 2017). No Brasil, um estudo comparando a eficácia do isotionato de pentamidina (4mg/kg/dia), três aplicações, IM, durante uma semana, e N-metil glucamine 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante 20 dias, IV, apontou eficácia semelhante (71% e 73%, respectivamente) com a vantagem de redução do tempo de tratamento e menor toxicidade cardíaca no grupo pentamidina (PAULA, 2003).

A pentoxifilina é um medicamento da classe de vasodilatadores periféricos com propriedades hemorreológicas que suprime a transcrição do gene fator de necrose tumoral α (TNF- α), potencializa a expressão do óxido nítrico sintetase indutível (NO) levando à produção de NO e diminui a migração e adesão de leucócitos. O TNF- α parece estar envolvido na patogênese da leishmaniose mucosa (LESSA, 2001; BAFICA, 2003). É apresentado como comprimido revestido, de liberação prolongada, contendo 400 mg de pentoxifilina. Algumas pesquisas têm sugerido sucesso no emprego da pentoxifilina como coadjuvante imunomodulador no tratamento da leishmaniose mucosa com desfecho de cura em menor tempo

quando comparado ao tratamento convencional. O seu papel é atuar como um adjuvante em associação com o antimoniato de meglumina (BRASIL, 2017).

Outro medicamento existente para o tratamento da LT, mas que ainda não é disponibilizado pelo MS é a miltefosina (hexadecilfosfocolina), de uso oral (CONITEC, 2016). Este medicamento foi originalmente desenvolvido para tratamento de metástases cutâneas em carcinomas mamários e posteriormente, em estudos realizados na Índia, descobriu-se a eficácia terapêutica no tratamento das leishmanioses (CAMPOS, 2008). O miltefosine (hexadecilfosfocolina), edelfosine (ET-OCH) e ilmofosine (BM 14.440) são derivados alquil-lisofosfolipídicos, antiproliferativos, sintetizados para tratar câncer. Foram ativos, *in vitro*, contra promastigotas e amastigotas de *L. donovani*, com eficácia maior nas amastigotas. Isso se explica porque esses fármacos acentuam a citotoxicidade dos macrófagos, causando a morte do parasito na célula, pelo estímulo do estresse oxidativo dos macrófagos e estímulo do consumo de glicose celular produzindo reativos do oxigênio como H_2O_2 e superóxido O_2 . O miltefosine é o mais ativo, especialmente na inibição da síntese de RNA. Foi aprovado em março de 2002 para o tratamento oral da leishmaniose visceral na Índia depois de sucesso em ensaios clínicos, com cura superior a 95% na dose de 2,5mg/kg/dia durante quatro semanas (AZZOUZ, 2005; SUNDAR, 2002). Uma metanálise realizada por REVEIZ *et al.* (2013) mostrou que não há diferença significativa entre os grupos tratados com os antimoniatos de meglumina e a miltefosina.

Ainda existem lacunas importantes no conhecimento das leishmanioses, em especial das formas mucosas, incluindo o manejo mais adequado dos pacientes. Como não são conhecidos modelos experimentais capazes de mimetizar a infecção humana, a informação deve ser gerada a partir de ensaios clínicos ou, na sua impossibilidade, de estudos observacionais em pacientes com LM.

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente, não existe um único esquema terapêutico aplicável a todas as formas de leishmaniose existentes ao redor do mundo. Esquemas terapêuticos estudados em determinadas regiões costumam ser aplicados para tratar populações residentes em outras áreas geográficas, com resultados variados. Idealmente, os regimes terapêuticos mais adequados deveriam ser estabelecidos para cada área endêmica, com base na sua eficácia e toxicidade, sem descuidar das dificuldades de administração e do custo (HEPBURN, 2000).

O cenário atual do tratamento das leishmanioses humanas no Brasil apresenta características peculiares pela variedade dos contextos onde acontece a transmissão. Esta diversidade estaria relacionada com as espécies de *Leishmania*, os vetores, os reservatórios e os ecossistemas (ROMERO et al., 2001).

Recentemente o Ministério da Saúde passou a admitir o uso de doses mais baixas de AM (5mg Sb⁵⁺/kg/dia) para o tratamento de LM em Centros de Referências, quando o uso da dose padrão (20mg Sb⁵⁺/kg/dia) seja um risco para os pacientes devido as suas condições clínicas (BRASIL, 2017).

O LapClinVigileish, na cidade do Rio de Janeiro, acumula larga experiência com essa modalidade de tratamento. Estudos com seguimento prolongado de pacientes tratados neste centro de referência têm sugerido que, os usos de esquemas regulares, com doses baixas por via sistêmica, podem constituir esquemas eficazes na resposta clínica terapêutica entre os pacientes com LC ou LM, bem como com baixa letalidade e menor toxicidade (VASCONCELLOS et al., 2010, VARGAS, 2012, SAHEKI, 2017).

BRAHIM 2017 avaliou a letalidade e a incidência de recidiva e desenvolvimento de LM em pacientes com LC tratados no INI entre 2001 e 2013. De 777 pacientes, 753 (96,9%) foram tratados com AM. Destes, 79% foram tratados com 5mg Sb⁵⁺/kg/dia via sistêmica. A letalidade e a incidência tardia de desenvolvimento de LM foram abaixo de 0,25% sugerindo que esquemas alternativos de AM podem ser utilizados com segurança e são capazes de evitar recorrências de lesões mucosas futuras em pacientes com LTA no estado do Rio de Janeiro.

A população brasileira vem apresentando um acelerado processo de envelhecimento. A preservação da mobilidade física é um fator fundamental para a manutenção da vida ativa em idosos (GIATTI & BARRETO, 2003), o que torna os efeitos adversos do aparelho locomotor, como as artralguas, particularmente indesejados nesse grupo de pacientes. Diante dos casos de LM serem mais frequentes em pacientes idosos, os problemas e limitações do uso dos antimoniais pentavalentes na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia (BRASIL, 2017) tendem a ser mais frequentes neste grupo e esquemas terapêuticos alternativos menos tóxicos, contínuos ou de forma intermitente, com dose de 5 mgSb⁵⁺/kg/dia, e outros medicamentos como pentamidina e anfotericina B merecem ser melhor avaliados.

Adicionalmente, por acometer, predominantemente, populações menos favorecidas economicamente, residentes em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, as leishmanioses não despertam o interesse do setor farmacêutico (LYRA, 2013). A falta de investimentos na pesquisa de novos fármacos assim como, a duração do tratamento da LM e os critérios atualmente recomendados para avaliar a resposta terapêutica deveriam ser revistos. No entanto, considerando que o reconhecimento, recomendação e aceitação de novos esquemas terapêuticos devem ser precedidos pela demonstração de sua superioridade em relação aos tratamentos atualmente preconizados, a necessidade de se discutir a efetividade e segurança dos esquemas alternativos para o tratamento da LM motivou a elaboração deste estudo no Rio de Janeiro.

Este estudo, realizado no INI-FIOCRUZ, aponta a possibilidade da utilização de doses mais baixas de antimônio (5 mgSb⁵⁺/kg/dia), potencialmente menos tóxicas, viabilizando o tratamento da LM principalmente em pacientes idosos e com co-morbidades (cardiopatas, nefropatas e hepatopatas), atualmente com restritas opções terapêuticas. No artigo 1 descrevemos a eficácia e segurança dos esquemas de baixa dose (5 mgSb⁵⁺/kg/dia) de AM no tratamento da LM, bem como o sucesso na utilização dos esquemas intermitentes de baixa dose, como terapia de resgate particularmente no tratamento de pacientes idosos que interromperam o AM em decorrência dos efeitos adversos. No artigo 2 relatamos o caso de um paciente com LM, de difícil tratamento ao longo de 13 anos, e que obteve sucesso terapêutico com o uso de pentamidina.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever a resposta terapêutica do AM (20mgSb⁵⁺/kg/dia e 5mgSb⁵⁺/kg/dia), da anfotericina B (desoxicolato e lipossomal) e da pentamidina no tratamento da leishmaniose mucosa.

3.2 Objetivos específicos

1. Descrever a eficácia de esquemas contínuos com AM 20mgSb⁵⁺/kg/dia ou 5mgSb⁵⁺/kg/dia no tratamento de pacientes com LM.
2. Descrever a toxicidade de esquemas contínuos com AM 20mgSb⁵⁺/kg/dia ou 5mgSb⁵⁺/kg/dia no tratamento de pacientes com LM.
3. Descrever a resposta terapêutica ao tratamento com AM 5mgSb⁵⁺/kg/dia administrados de forma intermitente em pacientes com LM que interromperam o tratamento com AM (20mgSb⁵⁺/kg/dia ou 5mgSb⁵⁺/kg/dia) de forma contínua por efeitos adversos.
4. Descrever a resposta terapêutica ao tratamento com anfotericina B lipossomal em pacientes com LM que interromperam o tratamento com AM (20mgSb⁵⁺/kg/dia ou 5mgSb⁵⁺/kg/dia) de forma contínua por efeitos adversos.
5. Descrever a resposta terapêutica da pentamidina no tratamento da LM em um paciente com múltiplas falhas terapêuticas com esquemas de AM e anfotericina B.

4 ARTIGOS CIENTÍFICOS

Os resultados desta tese serão apresentados no formato de artigos científicos submetidos. Nesta seção estão anexados dois artigos da seguinte forma:

Artigo 1:

Low-dose meglumine antimoniate may be a safety treatment for mucosal leishmaniasis in the elderly.

Artigo 2:

Good response to pentamidine isethionate in a case of mucosal leishmaniasis of difficult treatment caused by *Leishmania (viannia) braziliensis*: case report.

4.1 Artigo 1 - Low-dose meglumine antimoniate may be a safety treatment for mucosal leishmaniasis in the elderly.

Journal of the American Geriatrics Society

**Journal of the
American Geriatrics Society**

Low-dose meglumine antimoniate may be a safety treatment for mucosal leishmaniasis in the elderly

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Journal: | <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> |
| Manuscript ID | Draft |
| Wiley - Manuscript type: | Clinical Investigation |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | FERREIRA TERCEIRO, BENIVALDO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS SCHUBACH, ARMANDO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS MOREIRA, JOÃO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS MARTINS, ANA CRISTINA; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS BOM BRAGA, FREDERICO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS DA COSTA, DANIEL CESAR; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS PALMEIRO, MARIANA; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS LYRA, MARCELO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS PIMENTEL, MARIA INÉS; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS SAHEKI, MAURÍCIO; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS CAMPOS MIRANDA, LUCIANA; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS VALETE-ROSALINO, CLAUDIA ; Fundacao Oswaldo Cruz, INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS; Universidade Federal do Rio de Janeiro |
| Key Words: | mucosal leishmaniasis, meglumine antimoniate, elderly, low-dose |

SCHOLARONE™
Manuscripts

1 **TITLE PAGE**

2 **TITLE:**

3 Low-dose meglumine antimoniate may be a safety treatment for mucosal leishmaniasis in the
4 elderly

5

6 **Running Title:**

7 **TERCEIRO BR** - 5mg Sb⁵⁺/kg/day for mucosal leishmaniasis

8

9 **Authors:** Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro¹, Armando de Oliveira Schubach², João Soares
10 Moreira³, Ana Cristina da Costa Martins⁴, Frederico Pereira Bom Braga⁵, Daniel Cesar Silva da
11 Costa⁶, Mariana Reuter Palmeiro⁷, Marcelo Rosandiski Lyra⁸, Maria Inês Fernandes Pimentel⁹,
12 Mauricio Naoto Saheki¹⁰, Luciana de Freitas Campos Miranda¹¹, Cláudia Maria Valete-
13 Rosalino¹².

14

- 15 1. Physician, Ear, Nose and Throat specialist, Master, Doctorate course, National Institute of
16 Infectious Diseases Evandro Chagas (NIID), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-
17 RJ, Brazil. Coordination for the Improvement of Higher Education (CAPES) fellowship
18 holder. drbenivaldo@gmail.com (main author)
- 19 2. Physician, Infectious diseases, PhD, National Institute of Infectious Diseases Evandro
20 Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Productivity fellowship
21 holder of the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development
22 (CNPq) and scientist fellowship holder at Carlos Chagas Filho Foundation for Research
23 Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ). armando.schubach@ini.fiocruz.br

- 24 3. Physician, Ear, Nose and Throat specialist, PhD, National Institute of Infectious Diseases
25 Evandro Chagas (NIID), Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Email:
26 jsoaresmoreira@uol.com.br
- 27 4. Physician, Ear, Nose and Throat specialist, PhD, National Institute of Infectious Diseases
28 Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
29 ana.martins@ini.fiocruz.br
- 30 5. Physician, Ear, Nose and Throat specialist, Master, National Institute of Infectious
31 Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil.
32 fred_pbb@hotmail.com
- 33 6. Dentist, Master, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo Cruz
34 Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. banddan@hotmail.com
- 35 7. Dentist, PhD, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation,
36 Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Brazilian National Council for Scientific and Technological
37 Development (CNPQ) fellowship holder. marianareuter@hotmail.com
- 38 8. Physician, Dermatologist, PhD, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas,
39 Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. marcelo.lyra@ini.fiocruz.br
- 40 9. Physician, Dermatologist, PhD, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas,
41 Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. maria.pimentel@ini.fiocruz.br
- 42 10. Physician, Infectious diseases, Master, National Institute of Infectious Diseases Evandro
43 Chagas, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. saheki@gmail.com
- 44 11. Biomedical, Master, National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, Oswaldo
45 Cruz Foundation, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. luciana.freitas@ini.fiocruz.br

46 12. Physician, Ear, Nose and Throat specialist, PhD, National Institute of Infectious Diseases
47 Evandro Chagas, Oswaldo Cruz Foundation. Department of Otorhinolaryngology and
48 Ophthalmology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, Brazil. Young
49 scientist fellowship holder of the Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support
50 of the state of Rio de Janeiro (FAPERJ). claudia.valete@ini.fiocruz.br;
51 cmvalete@gmail.com

52

53 **FINANCIAL SUPPORT**

54 This study was supported by the Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (convênio
55 RJ/FIOCRUZ), FIOCRUZ, FAPERJ (E-26/102.183/2013), CNPq, and PAPES4/FIOCRUZ.

56

57 **Corresponding author:** Dr. Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro. Laboratório de
58 Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses/Instituto Nacional de Infectologia
59 Evandro Chagas . Av. Brasil, 4365, Manguinhos, 21040-360, Rio de Janeiro, Brasil..

60 **Phone:** 55 21 3865-9541; **Mobile:** 55 21 99432-9733

61 **e-mail:** drbenivaldo@gmail.com

62

63 **ABSTRACT**

64 248 words

65 **TEXT**

66 2934 words

67 **TABLE**

68 3

69 **IMPACT STATEMENT**

70 Dear Editor

71 We are sending the article titled: "**Low-dose meglumine antimoniate may be a safety**
72 **treatment for mucosal leishmaniasis in the elderly**" to be reviewed and published in *JAGS*.

73 Mucosal leishmaniasis (ML) is not a life-threatening condition. However, its treatment can cause
74 serious adverse effects, especially in the elderly and may sometimes lead to death. In Brazil,
75 pentavalent antimonials (meglumine antimoniate) are the drugs of choice for ML treatment.

76 This paper compares two groups of patients with ML treated with a systemic low-dose schedule
77 of meglumine antimoniate (MA) (5mg Sb⁵⁺/kg/day uninterrupted until healing, limited to 120
78 days of treatment) or with the standard-dose schedule (20mg Sb⁵⁺/kg/day during 30 consecutive
79 days). However, five elderly patients had their treatment discontinued due to serious adverse
80 effects (3 from the standard-dose and 2 from the low-dose group). Three of these five patients
81 were successfully treated with MA in an intermittent low-dose schedule (5mg Sb⁵⁺/kg/day in 10-
82 day series interspersed by 10-day intervals without medication). We conclude that elderly
83 patients with ML may benefit from an MA treatment in an intermittent low-dose schedule.

84 Authors warrant that all authors have seen and approved the manuscript, contributed
85 significantly to the work, and also that the manuscript has not been previously published nor is
86 not being considered for publication elsewhere. We certify that this work is confirmatory of
87 recent novel clinical research.

88 Sincerely,

89 Benivaldo Ramos Ferreira Terceiro

90 Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM et al. American tegumentary
91 leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial Schedule
92 in Rio de Janeiro, Brazil. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 614-616.

93

94 **ABSTRACT**

95 Background: Pentavalent antimonials (Sb^{5+}) are the drugs of choice for mucosal
96 leishmaniasis (ML) treatment, although the best treatment schedule is controversial. Adverse
97 effects with these drugs are common and potentially severe, especially in the elderly. The
98 successful use of an intermittent low-dose schedule of meglumine antimoniate (MA) in the
99 treatment of elderly patients with ML that discontinued treatment due to adverse effects to MA is
100 described. Design: Prospective clinical study. Settings: two groups. Participants: Seventeen
101 patients with ML were treated with a low-dose schedule of MA (5mg Sb^{5+} /kg/day uninterrupted
102 until healing, limited to 120 days of treatment) or with the standard-dose schedule (20mg
103 Sb^{5+} /kg/day during 30 consecutive days). Measurements: Adverse effects were monitored by
104 clinical examination, blood biochemistry, cell blood count and electrocardiogram. Results:
105 Twelve patients aged 52.0 ± 13.40 years finished the treatment with healed lesions. Both
106 standard- and low-dose MA continuous schedules seem to be equally effective. However, a
107 higher frequency of treatment interruption due to adverse effects was observed among elderly
108 patients. Five patients aged 68.40 ± 7.34 years ($p=0.022$) had their treatment discontinued
109 treatment due to severe adverse effects (3 from the standard-dose and 2 from the low-dose
110 group). Two out of these five patients were effectively treated with liposomal amphotericin B
111 and the other three were successfully treated with MA in an intermittent low-dose schedule (5mg
112 Sb^{5+} /kg/day in 10-day series interspersed by 10-day intervals without medication). Conclusion:

113 Results suggest that elderly ML patients may benefit from a treatment with MA in an
114 intermittent low-dose schedule.

115

116 **KEYWORDS:** mucosal leishmaniasis, meglumine antimoniate, intermittent, low-dose, elderly

117

118 INTRODUCTION

119 Tegumentary leishmaniasis (TL) is caused by protozoa of the *Leishmania* genus.^{1,2} Ten
120 countries concentrate 70 to 75% of the global incidence, Brazil being one of them³. The increase
121 of the international adventure tourism in endemic forest areas, military operations and the influx
122 of immigrants from endemic countries brought an increase of leishmaniasis cases in developed
123 and non-endemic countries, mainly in the North Hemisphere. South America has been
124 considered the main acquisition area of TL.⁴ Mucosal leishmaniasis (ML), the most disfiguring
125 form of TL, is mainly caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*, and with few exceptions, is
126 limited to South America.⁵

127 Less than 5% of cutaneous cases of TL in the New World may develop into ML in a period
128 of 1 to 5 years after the scarring of the cutaneous lesion.^{1,6} ML predominantly affects the nose,
129 starting as a nasal inflammation and edema, followed by mucosal ulceration that may progress
130 towards perforation of the nasal septum. Lips, palate, pharynx and larynx may also be involved
131 and may result in serious sequelae. ML rarely heals spontaneously, it's treatment is considered
132 difficult, and the association with secondary bacterial infections can lead to disfiguration and
133 fatality.^{2,7-9}

134 Until 2016, in Brazil, the pentavalent antimonials were the drugs of choice for ML
135 treatment.¹⁰ Brazilian Ministry of Health (BMH) used to recommend meglumine antimoniate

136 (MA) 20mg Sb⁵⁺/kg/day systemically administered (intramuscular - IM or intravenous - IV)
137 during 30 days.¹¹ Intermittent schedules with the standard dose of 20mg Sb⁵⁺/kg/day were
138 associated with greater efficacy and lower frequency of dropouts and treatment interruptions in
139 CL patients.¹² The most common adverse effects are arthralgia, myalgia, nausea/vomiting,
140 changes in the renal function, elevated hepatic and pancreatic enzymes and electrocardiographic
141 alterations. AE are more frequent and more severe in the elderly and in patients with
142 comorbidities.^{1,13,14}

143 In 2017, because of the large amount and severity of adverse effects (AE) among patients
144 over 50 years of age in use of MA, the BMH began to recommend the use of liposomal
145 amphotericin B as the drug of choice in these patients, as well as in pregnant women, in patients
146 with heart disease, nephropathy, liver disease, hypersensitivity to components of the medication
147 or the concomitant use of medicinal products that prolong the QTc interval. To improve the
148 therapeutic response in adults and children from 12 years on, the recommendation of BMH to
149 treat patients with ML is associating pentoxifylline 400 mg three times daily for 30 days to the
150 usual dose of 20mg Sb⁵⁺/kg/day, IV or IM, for 30 days of MA, and with the maximum limit of 3
151 daily ampoules.¹

152 Clinical studies in Rio de Janeiro suggest that the use of a regular schedule with low-dose
153 MA (5mg Sb⁵⁺/kg/day) systemically administered is efficient to treat both CL and ML, has lower
154 toxicity than the standard recommended dose (20mg Sb⁵⁺/kg/day)¹⁵⁻²⁰ and may be particularly
155 useful for elderly patients or those with comorbidities.^{1,13,14}

156 In a previous study conducted at the Evandro Chagas National Institute of Infectious
157 Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (INI/Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil, elderly patients or
158 patients with comorbidities were successfully treated with MA in an intermittent low-dose

159 schedule continued until healing and disappearance of the mucosal infiltration, for at least 30
160 days.¹³ Other authors have suggested that MA at low intermittent doses for prolonged time until
161 cure may be effective in ML patients with poor response to the initial treatment.^{17,18,20}

162 If healing was not attained within 12 weeks after the end of treatment with MA, the scheme
163 must be repeated just once¹. In case of non-response, one of the second-choice drugs, such as
164 amphotericin B or pentamidine, should be used.¹ However, at INI/Fiocruz we use to perform two
165 additional attempts with MA before changing to a second-choice drug.¹⁵

166 The lack of clinical trials in patients with ML causes a paucity of scientific evidence
167 regarding options for current treatments, particularly in the elderly.^{21,22} In this study we report
168 the successful use of continuous low-dose schedules of MA for the treatment of ML.
169 Additionally, we report that some elderly patients that discontinued the uninterrupted MA
170 treatment (with standard or low-dose schedules) due adverse effects were successfully treated
171 with an intermittent low-dose schedule of MA without needing to change to a second line drug.

172

173 **METHODS**

174 Between 2008 and 2013, 17 patients with ML were treated with MA in a low-dose schedule
175 (5mg Sb⁵⁺/kg/day uninterrupted until healing, limited to 120 days of treatment) or with the
176 standard-dose schedule (20mg Sb⁵⁺/kg/day during 30 consecutive days,) at INI. In both groups,
177 low-dose and standard-dose, maximum daily dose was limited to 1,215 mg Sb⁵⁺/day.

178 Parasitological confirmation of the diagnosis was achieved through isolation of *Leishmania*
179 promastigotes in culture of tissue fragments obtained through biopsy of mucosal lesions, as
180 follows. Tissue samples were first placed in sterile saline solution with antibiotics/antifungal, and
181 later transferred to a biphasic culture medium (Novy-MacNeal-Nicolle medium + Schneider

182 medium supplemented with 10% fetal bovine serum) and stored at 26-28 °C. Fresh cultures were
183 observed weekly for 30 days.²³ Multi-locus enzyme electrophoresis was used for characterization
184 of the isolates according by Cupolillo et al.²⁴ The following five enzymatic systems were
185 analyzed by 1% agarose gel electrophoresis: 6PGDH (6-phosphogluconate dehydrogenase,
186 EC.1.1.1.43); GPI (phosphoglucose isomerase, EC.5.3.1.9); NH (nucleoside hydrolase, 2 locus,
187 EC. 3.2.2.1); G6PDH (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, EC.1.1.1.49), and ME (Malic
188 Enzyme, EC. 1.4.1.9) (Sigma, Steinheim, Germany). Considering the etiological agents of
189 mucosal leishmaniasis in Brazil, we used *Leishmania*
190 (*V.*) *braziliensis* (MHOM/BR/1975/M2903) and *L. (V.) guyanensis* (MHOM/BR/1975/M4147)
191 as reference samples.

192 Every ten days, the patients were submitted to: clinical and dermatologic examination; ear,
193 nose and throat examination performed by video nasal endoscopy (Storz 30°, Germany) and
194 video laryngoscopy (Storz 70°, Germany); electrocardiographic exam; and laboratorial
195 evaluation: complete blood count and blood biochemistry (albumin, aspartate transaminase,
196 alanine transaminase, alkaline phosphatase, amylase, lipase, glucose, urea, creatinine,
197 potassium). Adverse effects (AE) were classified into clinical, electrocardiographic, laboratory
198 and general (presence of any of the above AE). Severity classification (mild, moderate or severe)
199 of AE (clinical, laboratorial and electrocardiographic) was adapted from "AIDS Table for
200 Grading Severity of Adult Adverse Experiences.²⁵ At the discretion of the attending physician,
201 patients who discontinued treatment due to AE were re-treated with liposomal amphotericin B
202 according to the Brazilian guidelines¹ or with MA 5mg Sb⁵⁺/kg/day in 10-day series interspersed
203 by 10-day intervals without medication until healing, limited to 120 days treatment (intermittent
204 low-dose scheme), as suggested by other authors.^{13,17,18,20}

205 Clinical healing was characterized by mucosal lesion epithelialization and scarring within
206 120 days after the beginning of the treatment without recurrence during 24 months of post-
207 treatment monitoring.^{1,13}

208 Proportions were calculated for the categorical variables. The association among the
209 categorical variables and the groups with or without adverse effects or healing was obtained
210 through Fisher's chi square test. The Shapiro-Wilk normality test indicated escape from
211 normality of the variables "duration of illness" and "daily dose of Sb⁵⁺/kg". These non-
212 parametric variables were assessed by medians, minimum and maximum, and the parametric
213 ones by the mean and standard deviation. The MannWhitney test was used to compare the
214 medians of non-parametric variables, whereas the T test was used to compare the means of the
215 parametric numerical variables. P values < 0.05 indicated statistically significant tests. The
216 Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM Corp, Armonk, NY, USA) version 16.0 was
217 used for data analysis.

218 This study was approved by the Ethics Committee on Research/INI/Fiocruz under the
219 number (#0016.0.009.000-02) and all the patients signed an informed consent form.

220

221 RESULTS

222 The age of the 17 patients varied between 35 and 77 years (mean of 56.8 ± 14.0 years),
223 twelve (70.6%) with age ≥ 50 years and sixteen (94.1%) were men. Regarding comorbidities,
224 47.1% had high blood pressure, and 11.8% had diabetes mellitus. The probable site of infection
225 in 15 patients (88.2%) occurred in Rio de Janeiro, one in Minas Gerais and another in Bahia (all
226 of them Brazilian states). All cases had positive cultures and the isolates were identified as
227 *Leishmania (Viannia) braziliensis*. The mucosal lesion location was 82.4% in the nasal cavity,

228 52.9% in the oral cavity, 23.5% pharynx and 17.6% in the larynx. The nasal cavity was the only
229 affected structure in 41.2% cases (Table 1).

230 Eight patients (47.1%) received standard-dose treatment and nine (52.9%) low-dose
231 continuous schedule. The mean daily Sb^{5+} dose and the total Sb^{5+} accumulated dose for each
232 group are showed in Table 1.

233 Twelve (70.6%) patients finished treatment and five patients (29.4%) discontinued treatment
234 due to adverse effects. The mean age of patients who finished treatment was 52.0 ± 13.40 years
235 and that of the patients who discontinued treatment due to adverse effects was 68.40 ± 7.34 years
236 ($p=0.022$).

237 The efficacy was similar with both doses of MA (77.8% of cure with 5mg $\text{Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$ and
238 62.5% of cure with 20mg $\text{Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$; $p=0.620$). The patient from Minas Gerais was cured with
239 an alternative dose of 5mg $\text{Sb}^{5+}/\text{kg}/\text{day}$. No patient was healed within 30 days, four (30.8%) were
240 healed within 60 days; and all the 12 patients were healed within 120 days and remained without
241 recurrence during the 24 months period of post-treatment monitoring.

242 During treatment with MA in uninterrupted schedules, all patients had some adverse effect
243 in any degree of intensity (mild, moderate or severe). Laboratory adverse effects accounted for
244 94.1% of the patients, followed by both clinical (70.6%) and electrocardiographic (70.6%)
245 adverse events.

246 In general, the adverse effects manifested within a mean of 11.8 ± 4.8 days of treatment. The
247 mean cumulative dose at the time of onset of any adverse effect was $9,009.6 \pm 4,053.7$ mg Sb^{5+} ,
248 and the clinical AE appeared in average 13 days later in the group with low-dose than in the
249 group with standard-dose ($p=0.001$) (Table 2).

250 Five male patients had adverse events sufficiently severe to require treatment

251 discontinuation, four from Rio de Janeiro and one from Bahia (Table 3). All five patients healed
252 at the end of the second treatment.

253

254 **DISCUSSION**

255 In the present study, we reported that a continuous low-dose schedule of MA was as
256 effective as the standard-dose schedule for the treatment of ML in a small group of ML patients.
257 Additionally, we verified that a group of five patients older than 49 years were subjected to more
258 severe adverse effects leading to treatment discontinuation. However, three of these elderly
259 patients responded to an additional treatment with an intermittent low-dose schedule of MA
260 without need to change to a second line drug.

261 In Brazil, until 2016, MA 20 mg Sb⁵⁺/kg/day was the drug of choice for ML treatment with
262 a cure rate of 88%, which is similar to the cure rates obtained with amphotericin B and
263 pentamidine.²⁶ Additionally, it is reported that treatment failure can occur in 42% of patients and
264 recurrence in up to 20%, thus leading to repetition of antimonial courses of treatment.²⁷ In the
265 present study, we could not demonstrate significant differences related to cure rates and
266 occurrence or severity of adverse effects between the standard-dose treatment and the low-dose
267 schedule. Theoretically, the total cumulative dose of MA 5mg Sb⁵⁺ / kg / day for 120 days would
268 be the same as 20 mg Sb⁵⁺ / kg / day for 30 days. Since the mean time of treatment with the low-
269 dose schedule was less than 120 days, the total cumulative dose in the patients treated with 20
270 mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days would be expected to be higher than that in the patients treated with
271 5 mg Sb⁵⁺/kg/day. However, we found no significant difference between the cumulative doses
272 received with both treatment regimens. This could be partially explained by the fact that the daily
273 dose actually received by patients treated with standard-dose was lower than 20 mg Sb⁵⁺/kg/day

274 as a consequence of the recommended daily limit of 3 ampoules and by the highest number of
275 doses of 5mg Sb⁵⁺/kg/day need to complete treatment, usually between 60 and 90 doses.¹³ With
276 5mg Sb⁵⁺/kg/day the daily dose variation was small due to the rounding of the volume to be
277 injected, and no patient reached that daily limit. Considering the lack of randomized clinical
278 trials in ML patients²¹, the literature data relies in case reports and case series studies.^{22,28}

279 In this study, clinical, laboratory, electrocardiographic, and general AEs, regardless of
280 severity, arose at lower cumulative mean doses and with a longer mean time of administration in
281 the low-dose comparing to the high-dose group. However, in the small sample studied, the only
282 significant difference occurred at the time of MA use for the appearance of clinical AE,
283 suggesting that clinical AE is dependent on the accumulated dose and, therefore, an additional
284 13-day period of treatment with 5 mg Sb⁵⁺ would be necessary to reach a total amount of
285 medication similar to that achieved with the standard dose. This same trend was observed in
286 relation to the other AE, although significant differences were not found possibly due to the
287 small sample.

288 Age is associated to ML, since the disease is more prevalent between the fifth and sixth
289 decades of age.^{20,29} In elderly patients, ML is usually concomitant to other common diseases in
290 this age group, such as high blood pressure, diabetes, osteoarthritis, among others, which may
291 influence the severity of ML and/or of the adverse effects of MA during treatment.^{7,13,20} The AE
292 observed in CL patients treated with low-doses schedules are usually mild, while they are more
293 intense in patients who receive standard-dose MA treatment.^{14,30} Considering that ML is more
294 frequent in patients aged over 50 years and that in ML the treatment time is longer than in CL, a
295 higher frequency of AE is expected and they are usually reported from the second treatment
296 week on.³¹ This could explain the association between age and MA treatment discontinuation

297 due to AE found in the present study. Since 2017 liposomal amphotericin B has been
298 recommended in Brazil as the first option for the treatment of TL patients aged 50 years or more,
299 and for those with cardiac, hepatic or renal co-morbidities.¹ Our patients were treated between
300 2008 and 2013, and two patients who had their uninterrupted MA treatment discontinued were
301 subsequently successfully treated with liposomal amphotericin B.

302 But how to explain the good response to low dose intermittent schedules after
303 discontinuation of treatment with uninterrupted high- or low-dose schedules due to adverse
304 effects? Observing that most of the administered Sb^{5+} is eliminated in the urine within the first
305 24-72 hours (half life 76 hours), it has been suggested that the series treatment regimens would
306 be unsubstantiated and that high doses of Sb^{5+} would be required to maintain serum levels.³²
307 Further studies confirmed that more than half of the administered Sb^{5+} is eliminated in the urine
308 in the first three days, but also revealed that this phase of rapid excretion (with a half-life of 24 to
309 72 hours) is followed by a slow excretion phase (half-life > 50 days). One hundred and fifty days
310 after the end of treatment, high amounts of Sb can still be detected in blood, urine and hair³³.
311 This same study evidenced, for the first time, the in vivo conversion of MA into the ionic species
312 Sb^{5+} (pentavalent antimonium) and its bioreduction to Sb^{3+} (trivalent antimonium)³³. This
313 finding supports the hypothesis that the formation of Sb^{3+} may be responsible for the long-term
314 toxicity of the MA as well as at least partly for its therapeutic action.³²⁻³⁴ Additionally, the
315 finding that the excess of the MA is excreted in its nearly unaltered form may explain why
316 low-dose of MA result in similar therapeutic efficacy as standard-dose MA.³³ This hypothesis
317 finds support in clinical evidence that elderly patients who needed to discontinue MA treatment
318 due to AE had their lesions improved even during the period without medication.¹³ Other authors
319 have also reported that intermittent MA schedules are better tolerated than uninterrupted

320 schedules.^{12,13,18} The observation that AE usually occurs in the second or third weeks of
321 treatment explains why intermittent treatment is better tolerated, since each series ends after 10
322 days, before the onset or aggravation of AE. The 10-day intervals without medication allows
323 such AE to regress prior to the MA reintroduction. Additionally, in case of AE requiring
324 temporary cessation of treatment, waiting until the AE improves before reintroducing MA is
325 recommended.¹ Essentially, intermittent treatment would “prophylactically” follow this same
326 procedure.

327 A hypothesis has been presented suggesting that the therapeutic success of 5 mg Sb⁵⁺/kg/
328 day observed in patients from the state of Rio de Janeiro may be attributed to the genetic
329 characteristics of the circulating strains of *L. (V.) braziliensis* in this region, which may be
330 associated with high susceptibility to MA. However, the lesions of the patient from Minas Gerais
331 have healed with uninterrupted 5 mg Sb⁵⁺/kg/day, and the lesions of the patient from Bahia, who
332 had its treatment with 20 mg Sb⁵⁺/kg/day interrupted due to laboratory AE (drug-induced
333 pancreatitis), have healed with the use of 5 mg Sb⁵⁺/kg/day in 10-day series. Therefore, the cure
334 of these two cases treated with low-dose schedules is contrary to the above theory. Recent
335 studies from our group found no difference between good therapeutic response and site of
336 infection in Rio de Janeiro or in other Brazilian states.³⁵

337 The difference of 15% over the good therapeutic response of the group treated with 5mg
338 Sb⁵⁺/kg/day, compared to the group treated with 20mg Sb⁵⁺/kg/day, seems to show a trend
339 towards better efficacy of this alternative regimen, which may be confirmed in a study with a
340 larger sample size. Additionally, the higher frequency of treatment discontinuation due to AE in
341 elderly patients treated with uninterrupted schedules of MA and the favorable response to
342 intermittent low-dose MA treatment suggest that these elderly patients may benefit from the

343 latter outpatient treatment from the beginning, without hospital or day-hospital admission, which
344 are not usually available in basic health units and small cities in the interior of Brazil.

345

346 **ACKNOWLEDGMENTS.**

347 We warmly wish to thank the commitment and dedication of all the study participants, their
348 relatives and the following research staff: Mauro Marzzochi, Michele Aparecida Ferreira
349 Moreira de Oliveira, Fatima Peres Lima Dantas, Tânia Salgado de Sousa Torraca, Maria Helena
350 Araújo Melo, João Soares Moreira, Mateus Pereira Bom Braga, Érica Ferreira de Camargo e
351 Vasconcellos, Marcia Lucena, Analucia G. Oliveira, Ananda Dutra da Costa, Débora Cristina de
352 Oliveira Bezerra, Sandro Javier Bedoya Pacheco, Fátima da Conceição Silva, Lucia Regina do
353 N. B. Paes, Liliane de Fátima Antonio, Marli Blois da Silva Moreira and Rosana Blois da Silva
354 Moreira.

355

356 **REFERENCES**

357

- 358 1. MS Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância
359 das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar
360 [electronic resource]. Brasília: SVS/MS; 2017. 190pp. 2nd Edition. Cited 2017 Apr 6.
361 Available in: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/17_0093_M_e_C.pdf.
- 362 2. Guerra JAdO, Prestes SR, Silveira H et al. Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania*
363 (*Viannia*) *braziliensis* and *Leishmania* (*Viannia*) *guyanensis* in the Brazilian Amazon.
364 PLoS Negl Trop Dis 2011; 5(3): e980. doi:10.1371/journal.pntd.0000980.
- 365 3. Alvar J, Vélez ID, Bern C et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its
366 Incidence. PLoS ONE 2012; 7(5): e35671. doi:10.1371/journal.pone.0035671.

- 367 4. Pavli A, Maltezou HC. Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. *Int J Infect Dis*
368 2010; Dec;14(12):e1032-9. doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.019. Epub 2010 Oct 16.
- 369 5. World Health Organization 2010. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the
370 WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010.
371 (WHO technical report series; no. 949).
- 372 6. Blum J, Lockwood DN, Visser L et al. Local or systemic treatment for New World
373 cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal
374 leishmaniasis. *Int Health* 2012; 4(3): 153-63.
- 375 7. Diniz JLCP, Costa MOR, Gonçalves DU. Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical
376 markers in presumptive diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77(3):380-4.
- 377 8. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al. Cutaneous Leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*.
378 2007;Sep;7(9):581-96.
- 379 9. Costa DCS, Palmeiro MR, Moreira JS et al. Oral manifestations in the American
380 tegumentary leishmaniasis. *PLoS One* 2014; 9(11):1-7.
- 381 10. Pan American Health Organization. (PAHO). Recommendations for the treatment of
382 leishmaniasis in the Americas. Washington, DC: PAHO; 2013.
- 383 11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em
384 saúde. Brasília, 2014. 812 p.
- 385 12. Azeredo-Coutinho RBG, Mendonça SCF. An intermittent schedule is better than
386 continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality
387 of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35(5): 477-1.

- 388 13. Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM et al. American tegumentary
389 leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial
390 Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 614-616.
- 391 14. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ et al. Low versus high dose of antimony for
392 American cutaneous leishmaniasis: a randomized blind non-inferiority trial in Rio de
393 Janeiro, Brazil. *PLOS ONE* 2017; 12(5): e 0178592.
- 394 15. Brahim LR, Valete-Rosalino CM, Antônio LF et al. Low dose systemic or intralesional
395 meglumine antimoniate for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality,
396 low incidence of relapses, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de
397 Janeiro, Brazil (2001-2013). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112(12):838-843.
- 398 16. Lyra, M.R.; Passos, S.R.L.; Pimentel, M.I.F.; Bedoya-Pacheco, S.J.; Valete-
399 RosalinO.C.M.; Vasconcellos, E.C.F.; et al. Pancreatic Toxicity As An Adverse Effect
400 Induced By Meglumine Antimoniate Therapy In A Clinical Trial For Cutaneous
401 Leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*; 58 : 68. 2016.
- 402 17. Oliveira-Neto MP, Mattos MS. Successful therapeutic response of resistant cases of
403 mucocutaneous leishmaniasis to a very low dose of antimony. *Rev Soc Bras Med Trop*
404 2006a; 39(4):376-8.
- 405 18. Oliveira-Neto MP, Mattos MS. An alternative antimonial schedule to be used in
406 cutaneous leishmaniasis when high doses of antimony are undesirable. *Rev Soc Bras*
407 *Med Trop* 2006b; 39(4):323-6.
- 408 19. Schubach AO, Marzochi KBF, Moreira JS et al. Retrospective study of 151 patients with
409 cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimoniate. *Revista da Sociedade*
410 *Brasileira de Medicina Tropical* 2005; 38: 213-217.

- 411 20. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia")
412 responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil.
413 Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42(6):321-5.
- 414 21. Oliveira-Neto MP. Antimonial Treatments Of Leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop
415 2005; 38(5):446-7.
- 416 22. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS et al. Interventions for American Cutaneous
417 and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. PLOS One 2013; 8
418 (4): | e61843.
- 419 23. Madeira MF, Schubach AO, Schubach TMP et al. Post mortem parasitological
420 evaluation of dogs seroreactive for *Leishmania* from Rio de Janeiro, Brazil. Vet
421 Parasitol 2006; 138:366-370.
- 422 24. Cupolillo E, Grimaldi JrG, Momen H. A general classification of New World *Leishmania*
423 using numerical zymotaxonomy. Am J Trop Med Hyg 1990; 50: 296-311.
- 424 25. D aids national institute of allergy infectious diseases, national institutes of health.
425 Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events 2004.
426 Available at:
427 [rsc.techres.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_a](http://rsc.techres.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_a_dult_pediatric_adverse_events.pdf)
428 [dult_pediatric_adverse_events.pdf](http://rsc.techres.com/document/safetyandpharmacovigilance/table_for_grading_severity_of_a_dult_pediatric_adverse_events.pdf). Accessed July 12, 2017.
- 429 26. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM et al. Treatment Of Mucosal Leishmaniasis In Latin
430 America: Systematic Review. Am J Trop Med Hyg 2007; Aug; 77(2): 266-74.
- 431 27. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for old world cutaneous
432 leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Drugs 2013;
433 Nov;73(17):1889-920. doi: 10.1007/s40265-013-0132-1.

- 434 28. Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, et al. Interventions For American Cutaneous
435 And Mucocutaneous Leishmaniasis. Cochrane Database. Syst Rev 2009; Cd004834.
- 436 29. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O et al. Risk factors for mucosal
437 manifestation of American cutaneous leishmaniasis. Royal Society of Tropical Medicine
438 and Hygiene 2005; 99, 55-61.
- 439 30. Ribeiro ALP, Drummond JB, Volpini AC et al. Electrocardiographic changes during
440 low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with the pentavalent antimonial
441 meglumine. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 1999; 32: 297-301.
- 442 31. Lawn SD, Armstrong M, Chilton D et al. Electrocardiographic and biochemical adverse
443 effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal
444 leishmaniasis among returned travellers. Trans R Soc Trop Med Hyg 2006; 100: 264-9.
- 445 32. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of
446 visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. Trans Roy
447 Soc Trop Med Hyg 1988; 82:69-72.
- 448 33. Miekeley N, Mortari SR, Schubach AO. Monitoring of total antimony and its species by
449 ICP-MS and on-line ion chromatography in biological samples from patients treated for
450 leishmaniasis. Anal Bioanal Chem 2002; 372:495-502.
- 451 34. Rees PH, Keating MI, Kager PA et al. Renal clearance of pentavalent antimony (sodium
452 stibogluconate). Lancet 1980; 2:226-229.
- 453 35. Gagini T, Schubach AO, Madeira MF, Valete-Rosalino CM, Pimentel MIF, Pacheco RF.
454 Genotypic profiles of *Leishmania (Viannia) braziliensis* strains from cutaneous
455 leishmaniasis patients and their relationship with the response to meglumine antimoniate
456 treatment: a pilot study. Parasite. 2017; 24(34). DOI: 10.1051/parasite/2017035.
- 457

458

459

460 **Table 1.** Baseline characteristics observed in mucosal leishmaniasis patients according to
 461 meglumine antimoniate in continuous schedules

| | Standard-dose (n=8) | Low-dose (n=9) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Mean age (years) | 58.8±14.1 | 55.1±14.6 |
| Gender - n (%) | | |
| Male | 8 | 8 |
| Female | - | 1 |
| Duration of illness – weeks | 300 (60-2880) | 900 (30-3650) |
| Location | | |
| Nasal | 7 | 7 |
| Oral cavity | 6 | 3 |
| Pharynx | 2 | 2 |
| Laryngeal | 2 | 1 |
| Comorbidities | | |
| Hypertension | 3 | 5 |
| Diabetes | 1 | 1 |
| Weight – kg | 68.1 M± 9.4 | 71.5 M± 14.2 |
| Mean daily dose mg Sb⁵⁺/kg/day* | 17.8 Md (min13.8- max 20.0) | 5.0 Md (min 4.87-max 5.14) |
| Total accumulated dose mg Sb⁵⁺ ** | 30,191.6 M ± 8,442.5 | 21,628.6M ± 9,697.4 |

462

463 *There was a significant difference between the two groups in the daily dose medians (p<0.001),
 464 but not in relation to the other variables

465 ** Until stopping treatment due to cure or adverse effect

466 M - mean

467 Md – median

468 (Min -Max) – Minimum - Maximum

469 Plus-minus values are means \pm standard deviation (SD)
 470 Standard-dose group stands for 20 mg Sb⁵⁺/kg/day for 30 days
 471 Low-dose group stands for 5 mg Sb⁵⁺/kg/day until epithelialization and disappearance of the
 472 mucosal infiltration up to 120 days
 473 **Table 2.** Cumulative mean dose of Sb⁵⁺ (\pm standard deviation) and mean time in days (\pm standard
 474 deviation) at the time of the appearance of adverse effects classified as clinical,
 475 electrocardiographic, laboratory, and general (presence of any adverse effect).
 476

| Adverse Effects | | Standart Dose (n=8) | Low Dose (n=9) | Total (N=17) | p-value |
|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------|
| Clinical | mg Sb ⁵⁺ | 10,668.60 \pm 4,410.23 | 7,045.57 \pm 1,762.45 | 10,090.1 \pm 4,194. 7 | 0.116 |
| | time (days) | 9.29 \pm 4.03 | 22.4 \pm 5.9 | 13.9 \pm 5.1 | 0.001 |
| Laboratory | mg Sb ⁵⁺ | 23,393.30 \pm 9,260.61 | 13,141.82 \pm 10,892.15 | 16,289.7 \pm 8,449. 3 | 0.062 |
| | time (days) | 19.63 \pm 7.44 | 27.50 \pm 16.90 | 22.4 \pm 12.1 | 0.257 |
| Eletrocardiographic | mg Sb ⁵⁺ | 20,265.83 \pm 10,933.04 | 12,228.41 \pm 10,750.57 | 17,030.4 \pm 10,713 .4 | 0.233 |
| | time (days) | 17.00 \pm 8.75 | 33.14 \pm 28.26 | 23.1 \pm 16.6 | 0.196 |
| General | mg Sb ⁵⁺ | 12,612.13 \pm 8,045.48 | 9,129.79 \pm 10,962.33 | 9,009.6 \pm 4,053.7 | 0.472 |
| | time (days) | 10.88 \pm 6.83 | 15.78 \pm 8.39 | 11.8 \pm 4.8 | 0.210 |

477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494

p value < 0.05 in bold

495
496
497
498
499
500
501
502

Table 3. Characteristics of the five patients who discontinued treatment due to adverse effects (AE) to meglumine antimoniate in a low-dose schedule (5mg Sb⁵⁺/kg/day uninterrupted until healing, limited to 120 days of treatment) or with the standard-dose schedule (20mg Sb⁵⁺/kg/day during 30 consecutive days, limited to 1,215 mg Sb⁵⁺/day).

| Age years | Weight (Kg) | Comorbidity | Group | Adverse Effects | Exclusion Day | Cumulative dose mg Sb ⁵⁺ | Second Treatment |
|-----------|-------------|--------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 77 | 72 | Systemic Arterial Hypertension | standard-dose | Arthralgia, myalgia, anorexia and weight loss | 26 | 3,1590 | Liposomal amphotericin B 1.8g |
| 71 | 83 | Systemic Arterial Hypertension | low-dose | Enlarged corrected QT interval extension in electrocardiogram | 53 | 3,2400 | Intermittent meglumine antimoniate 5mgSb ⁵⁺ /kg/day 20 doses |
| 57 | 71 | Diabetes Mellitus | low-dose | Hyperlipasemia, hyperamylasemia | 16 | 3,920 | Liposomal amphotericin B 3g |
| 70* | 58 | Systemic Arterial Hypertension | standard-dose | Hyperlipasemia, hyperamylasemia | 11 | 1,2919 | Intermittent meglumine antimoniate 5mgSb ⁵⁺ /kg/day 80 doses |
| 67 | 56 | Systemic Arterial Hypertension | standard-dose | Elevation of aspartate transaminase alanine transaminase and creatinine; herpes zoster; Enlarged corrected QT interval extension in electrocardiogram | 20 | 2,5709 | Intermittent meglumine antimoniate 5mgSb ⁵⁺ /kg/day 80 doses |

503 * Infection area= Bahia state

504 Exclusion day= days of treatment until discontinuation due to AE

505 Cumulative dose (mg Sb⁵⁺)= total accumulated dose of MA until discontinuation due to AE

506

507

508

509

510 **LEGENDS**

511 6PGDH 6-phosphogluconate dehydrogenase

512 AE Adverse effects

513 BMH Brazilian ministry of health

514 CL Cutaneous leishmaniasis

515 Fiocruz Oswaldo Cruz Foundation

516 G6PDH Glucose-6-phosphate dehydrogenase

517 GPI phosphoglucose isomerase

518 IM Intramuscular

519 INI Evandro chagas national institute of infectious diseases

520 IV Intravenous

521 M mean

522 MA Meglumine antimoniate

523 Max Maximum

524 Md median

525 ME Malic Enzyme

526 Min Minimum

527 ML Mucosal leishmaniasis

528 NH nucleoside hydrolase, 2 locus

529 Sb³⁺ Trivalent antimonium530 Sb⁵⁺ Pentavalent antimonials

531 SD standard deviation

- 532 SPSS Statistical Package for Social Sciences
- 533 TL Tegumentary leishmaniasis
- 534

For Review Only

Artigo 2 - Good response to pentamidine isethionate in a case of mucosal leishmaniasis of difficult treatment caused by *Leishmania (Viannia) Braziliensis*: case report.

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical



Good response to pentamidine isethionate in a case of Mucosal Leishmaniasis of difficult treatment caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*: Case Report

| | |
|------------------|-------------------------------------------------------------|
| Journal: | <i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i> |
| Manuscript ID | RSBMT-2018-0236 |
| Manuscript Type: | Case Reports |
| Keyword: | Mucosal leishmaniasis, Therapy, Pentamidine isethionate |
| | |

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rsbmt-scielo>

1
2
3
4 **Good response to pentamidine isethionate in a case of Mucosal Leishmaniasis of**
5
6 **difficult treatment caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*: Case Report**
7
8
9

10 **Mucosal Leishmaniasis of difficult treatment**
11
12
13
14
15
16
17

18 **ABSTRACT**
19
20

21 In Brazil, meglumine antimoniate is the first drug of choice for Mucosal Leishmaniasis
22 treatment followed by amphotericin B and pentamidine isethionate. We report the case of a
23 patient with severe mucosal lesions of difficult treatment caused by *Leishmania (Viannia)*
24 *braziliensis*. Over 14 years the patient showed low adherence and three treatment attempts
25 with meglumine antimoniate failed. Additionally, there was an unsatisfactory response to
26 liposomal amphotericin B and nephrotoxicity when using amphotericin B deoxycholate that
27 persisted after new treatment attempt with liposomal amphotericin B. Finally, healing was
28 obtained with pentamidine isethionate and maintained during nine months of monitoring.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Palavras-chaves:** Mucosal leishmaniasis, Therapy, Pentamidine isethionate.
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

INTRODUCTION

American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) can affect the skin and/or the mucosal of the upper aerodigestive tract. In Rio de Janeiro, Brazil, ATL is caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*, the main etiological agent of mucosal leishmaniasis (ML)¹. The nasal mucosa is involved in more than 90% cases, followed by the oral, pharyngeal and laryngeal mucosa^{1,2}.

Until 2016, in Brazil, the Ministry of Health recommended to treat ML patients with 20mg Sb⁵⁺/kg/day meglumine antimoniate (MA) during 30 days¹. In Rio de Janeiro, MA is used in doses of 5mg Sb⁵⁺/kg/day intramuscularly administered, without interruption, until the epithelialization of the mucosa, which generally occurs between 30 and 90 days^{3,4,5}. In case of unsatisfactory responses, the treatment can be repeated¹. If the second treatment fails, amphotericin B or pentamidine isethionate are indicated^{1,5}. Treatment must be monitored, because there is risk of adverse effects that may demand its interruption¹.

We report the case of a patient with ML of difficult treatment caused by *L. (V.) braziliensis*, followed in Rio de Janeiro, between 1998 and 2012. The patient agreed to participate and signed an informed free consent approved by the research ethics committee.

CASE REPORT

Male, 50 years old, born in Rio de Janeiro, was examined in March, 1998 at the Evandro Chagas National Institute for Infectious Diseases (INI) with complaints of rhinorrhea, nasal obstruction and dysphonia for 10 months, without active skin lesions or scars suggestive of cutaneous leishmaniasis. He presented infiltrative mucosal lesions in the nasal septum, palate, uvula and larynx. Observed by nasal videoendoscopy and videolaryngoscopy with the aid of a 30 or 70 degrees rigid endoscope (Storz, Alemanha). The

1
2
3 histopathological examination of the nasal mucosa revealed chronic granulomatous
4
5 inflammatory process with the presence of amastigote forms. *Leishmania (Viannia)*
6
7 *braziliensis* was isolated in biphasic medium Novy, MacNeal, and Nicolle (NNN) plus
8
9 Schneider's *Drosophila* medium (Sigma-Aldrich) supplemented with 10% fetal bovine
10
11 serum. Identification of species was carried out by multilocus enzyme electrophoresis^{6,7}.
12
13 Serology results for HIV, and cultures for fungi and mycobacteria were negative. PPD and
14
15 chest RX were normal. Differential diagnosis examinations were repeated before each
16
17 subsequent treatment and remained negative. The patient was hospitalized to start treatment
18
19 with 5mg Sb⁺⁵/Kg/day MA associated with 100 mg hydrocortisone intravenously
20
21 administered. He presented laryngeal edema that regressed in 72h, and was discharged
22
23 without corticotherapy and oriented to maintain MA until his return in one week.
24
25
26
27

28
29 However, he returned only in May, 2005 (Figure 1), without having concluded the
30
31 treatment, lesion worsening and partial destruction of the nasal septum and inferior nasal
32
33 conchae, collapse of the tip of the nose, uvula lesions and extensive involvement of the
34
35 laryngeal mucosa. After restarting 5mg Sb⁺⁵/Kg/day MA, there was a slight improvement of
36
37 the lesions, but treatment was again abandoned after the 50th dose. Eight months later, he
38
39 returned with worsening of the lesions and was submitted to new nasal biopsy, with isolation
40
41 of *L. (V.) braziliensis* in culture, but he did not return to resume treatment. In April, 2007,
42
43 there was no improvement after treatment with 3000 mg of liposomal amphotericin B. Over
44
45 the next four years, he returned three times for examination with persistent lesions, but he did
46
47 not appear for the scheduled appointments to restart treatment.
48
49
50

51
52 In January, 2011, he was submitted to new nasal and oral biopsy with positive PCR for
53
54 *Leishmania*. Ambulatory treatment was resumed with 5mg Sb⁺⁵/kg/day MA in series of 10
55
56 days interspersed with 10-day intervals without medication totaling 100 doses, with healing
57
58 of laryngeal lesions but persistence of oral and nasal lesions. In September, 2011 the
59
60

1
2
3 histopathological examination of the oral mucosa showed amastigote forms. In November,
4
5 2011, he was successively treated with amphotericin B deoxycholate (50mg total dose) and
6
7 liposomal amphotericin B (200mg total dose), both interrupted because of nephrotoxicity. In
8
9 January, 2012, he returned with nasal and oral lesions and intramuscular pentamidine
10
11 isethionate (4mg/kg) was introduced every four days with complete healing of the lesions
12
13 from the seventh of ten doses (2200mg total dose). After 9 months of post-cure monitoring,
14
15 the lesions remained healed and the patient presented as anatomical sequelae: uvula
16
17 amputation, septal perforation and collapse of the tip of the nose (Figure 2). Figure 3
18
19 represents the time line from the first treatment until the last examination.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 DISCUSSION

31
32 In this study we described a case of ML by *L. (V.) braziliensis* acquired in Rio de
33
34 Janeiro with low adherence and poor response to meglumine antimoniate, failure and
35
36 intolerance to amphotericin B, and lesion healing after using pentamidine isethionate.
37
38
39

40
41 A possible factor of the poor response to treatment in this case was the marked
42
43 treatment irregularity. In this case, the patient started treatment with the alternative dose of
44
45 5mg Sb⁺⁵/kg/day MA with successive dropouts. Several factors may influence the therapeutic
46
47 response, including the presence of oral lesions, doses, regularity of administration, immune
48
49 status of the host and parasite resistance to the drugs employed^{2,8,9,10}. *L. (V.) braziliensis*
50
51 promastigote forms from Rio de Janeiro were more sensitive, *in vitro*, than strains from other
52
53 origins, which could explain the good response of ATL to low doses of MA in Rio de
54
55 Janeiro⁸. Therapeutic responses to MA may vary according to the region or to the species that
56
57 cause ATL⁸. However, no genotypic differences were observed among *Leishmania* samples
58
59
60

1
2
3 isolated from responders or non-responders to MA treatment regardless of the geographical
4 area where the infection was acquired⁶. In a study, the sensitivity of *L. (V.) braziliensis*
5 samples isolated from patients with therapeutic failure or relapse was smaller than that of
6 samples with good therapeutic response⁸. On the other hand, another *in vitro* sensitivity study
7 with *L. (V.) braziliensis* isolates obtained before treatment with 5mg Sb⁵⁺/kg/day MA and
8 after therapeutic failure does not support the hypothesis that the use of a small dose induces
9 the selection of resistant parasites *in vitro* and suggests that other factors may influence the
10 therapeutic outcome⁷.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

22 Between 2001 and 2013, 777 ATL patients were followed up at INI, Rio de Janeiro,
23 with 13% coming from other Brazilian states. Some patients had to receive 1-3 additional
24 treatments because of unsatisfactory initial response or relapse, totaling 997 treatments.
25 Alternative schemes with MA were used in 85.3% cases, 73.1% with 5 mg Sb⁵⁺/kg/day and
26 12.2% intralesionally administered. Relapse and late ML incidences were 5.8% and 0.25%,
27 respectively. As final outcome of all 777 patients, 95.9% were cured, 0.1% died (one patient
28 treated with MA 20 mg Sb⁵⁺/kg/day) and 4% abandoned follow-up. Such results are
29 promising when comparing with other Brazilian regions that do not use alternative
30 therapeutic schemes for ATL treatment⁵. The use of alternative schemes should be attempted
31 in other regions outside Rio de Janeiro when the use of the standard scheme is a risk for
32 patients^{1,11}.
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 In addition to poor response to MA, the patient did not respond adequately to
49 liposomal amphotericin B. Amphotericin B is considered efficient in ATL treatment, and has
50 been indicated, in Brazil, as drug of second choice in cases of therapeutic failure or
51 contraindication to the use of MA¹. Because of its efficiency, short treatment time and good
52 tolerability, liposomal amphotericin B has been indicated as drug of first choice for ATL
53 patients older than 50 years¹. However, the reported patient did not tolerate a second
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 treatment with amphotericin B (deoxycholate and liposomal) due to nephrotoxicity. At INI,
4
5 between 2001 and 2013, amphotericin B (desoxycholate or liposomal forms) was the drug of
6
7 choice for the initial treatment of 17 (2.2%) patients with contraindication to MA. However,
8
9 in patients with therapeutic failure or relapse after MA, 42.1% (8/19) presented healing with
10
11 amphotericin B deoxycholate and liposomal⁵.
12
13

14
15 Pentamidine isethionate was well tolerated by the patient and the final result was
16
17 satisfactory, with lesion healing kept up to nine months of monitoring. Similar response to
18
19 pentamidine isethionate had already been reported for a patient with cutaneous leishmaniasis
20
21 with poor response to MA and intolerance to amphotericin B¹². In Brazil, pentamidine
22
23 isethionate is indicated as drug of first choice in the treatment of ATL caused by *L. (V.)*
24
25 *guyanensis* and considered a therapeutic option in cases of therapeutic failure or
26
27 contraindication to the use of MA¹. As pentamidine isethionate might have acute toxic action
28
29 on beta-pancreatic cells, there may be hypoglycemia during treatment and diabetes *mellitus*,
30
31 at a late stage¹, which did not occur in this case. Between 2001 and 2013, pentamidine
32
33 isethionate was the drug chosen for the initial treatment of 3 (0.4%) patients treated at INI
34
35 with contraindication for MA or amphotericin B. In addition, it was successfully used in 2
36
37 (10.5%) of 19 patients who did not respond to different treatments with MA or amphotericin
38
39 B⁵.
40
41
42
43
44
45

46
47 Pentamidine isethionate was well tolerated and efficient in the treatment of a ML
48
49 patient difficult to control over 14 years, due to low adherence to treatment, lack of response
50
51 to MA, in addition to intolerance and unresponsiveness to amphotericin B. This report
52
53 suggests that pentamidine isethionate might be a good therapeutic option in ML caused by *L.*
54
55 *(V.) braziliensis*, in cases of difficult treatment, including the elderly.
56
57
58
59
60

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. MS Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar [electronic resource]. Brasília: SVS/MS; 2017. 190pp. 2nd Edition. Cited 2017 Apr 6. Available in: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/17_0093_M_e_C.pdf.
2. Costa DCS, Palmeiro MR, Moreira JS, Martins ACC, Silva AF, Madeira MF, et al. Oral manifestations in the American tegumentary leishmaniasis. PloS ONE. 2014; 9(11): 1-7.
3. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, et al. Mucosal leishmaniasis (“espundia”) responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2000; 42(6): 321-5.
4. Vasconcellos EFC, Schubach AO, Valete-Rosalino CM, Coutinho RS, Conceição-Silva F, Salgueiro MM, et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial schedule in Rio de Janeiro, Brazil. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(3): 614-6.
5. Brahim LR, Valete-Rosalino CM, Antônio LF, Pimentel MIF, Lyra MR, Paes LEC, et al. Low dose systemic or intralesional meglumine antimoniate for American tegumentary leishmaniasis results in low lethality, low incidence of relapses, and low late mucosal involvement in a referral centre in Rio de Janeiro, Brazil (2001-2013). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017; 112(12):838-843.
6. Gagini T, Schubach AO, Madeira MF, Valete-Rosalino CM, Pimentel MIF, Pacheco RF. Genotypic profiles of *Leishmania (Viannia) braziliensis* strains from cutaneous

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- leishmaniasis patients and their relationship with the response to meglumine antimoniate treatment: a pilot study. *Parasite* 24; 34, 2017. DOI: 10.1051/parasite/2017035.
7. Baptista C, Miranda LFC, Madeira MF, Leon LLP, Conceição-Silva F, Schubach AO. In Vitro Sensitivity of Paired *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Samples Isolated before Meglumine Antimoniate Treatment and after Treatment Failure or Reactivation of Cutaneous Leishmaniasis. *Disease Markers* Volume 2015, Article ID 943236, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/943236>.
8. Azeredo-Coutinho RBG, Mendonça SCF, Callahan H, Portal AC, Grögl M. Sensitivity of *Leishmania braziliensis* promastigotes to meglumine antimoniate (glucantime) is higher than that of other *Leishmania* species and correlates with response to therapy in American tegumentary leishmaniasis. *Journal of Parasitology*, vol. 93, no. 3, pp. 688–693, 2007.
9. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TARR, Fontes CJF. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39:139-145.
10. Barratt G, Legrand P. Comparison of the efficacy and pharmacology of formulations of amphotericin B used in treatment of leishmaniasis. *Curr Op Infect Dis* 2005; 18:527-530.
11. Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. *PLOS ONE* 2017; 12(5): e 0178592.
12. Pimentel MIF, Baptista C, Rubin EF, Vasconcellos ECF, Lyra MR, Salgueiro MM et al. American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

resistant to meglumine antimoniate, but with good response to pentamidine: a case
report. Rev Soc Bras Med Trop. 44(2):254-256, mar-abr, 2011.

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE 1 - Extensive lesion in nasal and laryngeal mucosa, May / 2005.

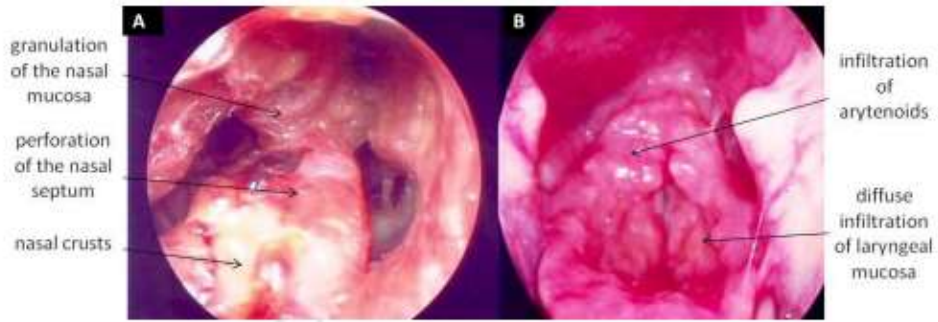
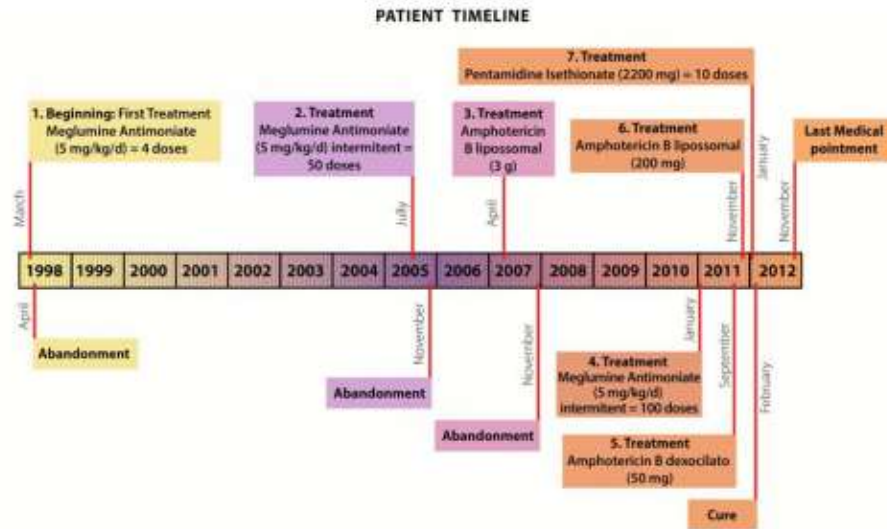


FIGURE 2 – A: Anatomical sequelae with nasal tip drop - "Tapir Nose".
B: Anatomical sequelae with uvula amputation and fibrosis on the palate mucosa, November / 2012.



FIGURE 3 - Timeline during patient follow-up and treatment, March 1998 - November 2012.



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

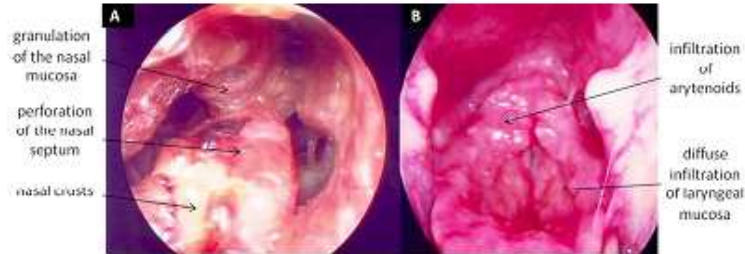


FIGURE 1 - Extensive lesion in nasal and laryngeal mucosa, May / 2005.

250x83mm (96 x 96 DPI)

or Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60



FIGURE 2 - A: Anatomical sequelae with nasal tip drop - "Tapir Nose".
B: Anatomical sequelae with uvula amputation and fibrosis on the palate mucosa,
November / 2012.

253x87mm (96 x 96 DPI)

Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

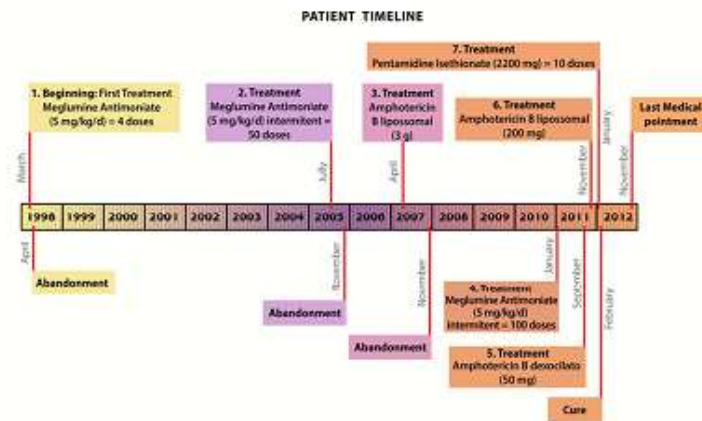


FIGURE 3 - Timeline during patient follow-up and treatment, March 1998 - November 2012.

250x147mm (96 x 96 DPI)

5 CONCLUSÃO

Tendo em vista que as opções terapêuticas para o tratamento da leishmaniose mucosa são limitadas, os esquemas alternativos com AM 5 mg Sb⁵⁺/kg/dia, em esquema contínuo ou intermitente até a cura, podem ser eficazes e seguros, particularmente em pacientes idosos. Em casos excepcionais, os medicamentos de segunda linha como a anfotericina B e a pentamidina podem ser utilizados com sucesso. Em ambas as situações os efeitos adversos devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento e os pacientes devem ser acompanhados por pelo menos dois anos para verificar a manutenção da cura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amato V, Amato J, Nicodemo A, Uip D, Amato-Neto V, Duarte M 1998. [Treatment of mucocutaneous leishmaniasis with pentamidine isothionate]. **Ann Dermatol Venereol** 125: 492-495.

Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. **AM J Trop Med Hyg**. 2007 Aug; 77(2):266-74.

Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis Current scenario and prospects for treatment. **Acta Tropica** 105 (2008) 1–9.

Azeredo-Coutinho RB, Mendonça SCF 1997. Comparative study of two antimonial therapy schedules for treating cutaneous leishmaniasis. In: XXIV Annual Meeting on Basic Research in Chagas Disease, Caxambu, 92, **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 11-14 November 1997.

AZEREDO-COUTINHO, R.B.G., MENDONÇA, S.C.F. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentar nas Américas. In: Conceição-Silva F. **Leishmanioses do continente Americano**. 1 ed. [Rio de Janeiro]: Editora Fiocruz; 2014.

Azzouz S, Maache M, Garcia RG, Osuma A. Leishmanicidal Activity of Edelfosine (ET-OCH), Miltefosine (Hexadecilfosfocolina) and Ilmofosine (BM 14.440). **Pharmacol Toxicol**. 2005; 96:60-5.

Báfica A, Oliveira F, Freitas LA, Nascimento EG, Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. **Int J Dermatol**. 2003 Mar; 42(3):203-7.

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. Leishmaniose Tegumentar Americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. **Rev. Bras. Epidemiol**. v.7, n.3, 2014.

Beers MH 1997. Medicamentos para idosos. In: PR Katz. Geriatria Prática, **Revinter**, Rio de Janeiro, p. 34-52.

Bedoya-Pacheco SJ, Araujo-Melo MH, Valete-Rosalino CM, Pimentel MI, Conceição-Silva F, Schubach AO Marzochi MC. Endemic tegumentary leishmaniasis in Brazil: correlation between level of endemicity and number of cases of mucosal diseases. **Am J Trop Med Hyg**. 2011 Jun;84(6):901-5.

Boaventura VS, Oliveira JGS, Costa JML, Novais FO, Oliveira CI, Barral-Netto M et al. The value of Otorhinolaryngologic Exam in Correct Mucocutaneous Leishmaniasis Diagnosis. **Am. J. Trop. Med. Hyg**. 2009;81(3);384-386.

Brahim LR, Valete-Rosalino, Antônio LF, Pimentel MIF, Lyra MR, Pae LEC, Costa AD, Vieira IF, Dias CMG, Duque MCO, Marzochi MCA, Schubach AO. 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**, Rio de Janeiro, Vol. 112(12): 838-843, 2017.

Brahim LR. **Distribuição espaço temporal dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana notificados no estado do rio de janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais**. [Tese] Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro; 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. **Relatório de Situação Rio de Janeiro-Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde**. – 5. ed. atual. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011. p. 16.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico]**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. [Homepage na Internet] Portal da Saúde – Ministério da Saúde – www.saude.gov.br. 2018 [acesso em 24 de abril de 2018]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/08/casos-de-leishmaniose-caem-no-pais-mas-doenca-ainda-requer-atencao>. Acesso em 24 de abril de 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p.: il.

Brummitt CF, Porter JA, Herwaldt BL. Reversible peripheral neuropathy associated with sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis. **Clin Infect Dis**. 1996; 22(5): 878-879.

Campos JFF. **Ação leishmanicida in vitro da miltefosine em formas promastigostas de Leishmania (leishmania) amazonenses, Leishmania (viannia) guyanensis, Leishmania (viannia) brasiliensis e um estudo in vivo da sua eficácia no tratamento da leishmaniose cutânea experimental**. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2008.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Relatório de Recomendação**. Novembro; 2016.

Correia D, Macedo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhaes AV, de Abreu MV, Orge ML, Marsden P 1996. [Comparative study of meglumine antimoniate, pentamidine

isethionate and aminosidine sulfate in the treatment of primary skin lesions caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*]. **Rev Soc Bras Med Trop.** 29: 447-453.

Costa DCS.; Palmeiro MR; Moreira JS; Martins ACDC; Silva AF; Madeira M.F.; et al. Oral manifestations in the American tegumentary leishmaniasis. **PLoS One.** 9(11):1-7; 2014.

Costa JM. Epidemiologia da leishmaniose no Brasil. **Gaz Med Bahia.** 2005; 75 : 3-17.

Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Microbiology and Infectious Diseases** 2004; 27 (5); 302-318.

Diniz JLCP, Costa MOR, Gonçalves DU. Mucocutaneous Leishmaniasis: Clinical markers in presumptive diagnosis. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2011;77(3):380-4.

Dietze R. Leishmaniose tegumentar americana. In: Cimerman S, Cimerman B. **Medicina Tropical.** (Ed.) São Paulo: Atheneu; 2005. p.1543-57.

Dorval MEC, Oshiro ET, Cupollilo E, Camargo de Castro AC, Alves TP. Ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no Estado do Mato Grosso do Sul associada à infecção por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2006; 39:43-46.

FAGUNDES, A.; SCHUBACH, A.; PAULA, C.C.; BOGIO, A.; ANTONIO, L.F.; SCHIAVONI, P.B. et al. Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz** (impresso). 105, 109-112; 2010.

Garcia FC, Barbosa SS, Silva R, Chociay M, Medeiros ACR, Roselino AMF. Métodos subsidiários para o diagnóstico da Leishmaniose tegumentar americana (LTA): comparação dos resultados do seqüenciamento de DNA e da PCR-RFLP para determinação da espécie de leishmania em amostras cutâneo-mucosas. **An Bras Dermatol.** 2005; 80(3): 339-44.

Genaro O. Leishmaniose Tegumentar Americana. In: Neves DP, et al. **Parasitologia humana.** 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p.36-53.

Giatti L, Barreto SM 2003. [Health, work, and aging in Brazil]. **Cadernos de Saúde Pública** 19: 759-771.

Goodwin LG. Pentostan (sodium stibogluconate); a 50-year personal reminiscence. **Transactions Royal Society Tropical Medicine Hygiene** 1995; 89:339-41.

Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose Tegumentar Americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 2003:36(1); 71-80.

Goto H and Lindoso JAL. Current diagnosis and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Rev Anti Infect Ther** 2010;8(4); 419-33.

Guedes ACM, Carvalho MLR, Melo MN. Leishmaniose tegumentar americana: apresentação pouco comum. **An. Bras Dermatol.** 2008; 83(5): 445-449.

Hepburn NC, 2000. Cutaneous leishmaniasis. **Clin Exp Dermatol.** 25: 363-370.

Jones TC, Johnson WD, Barretto AC, Lago E et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. **The J of Infectious Diseases** 1987; 156(1): 73-83.

Kawa H, Sabroza PC. Espacialização da leishmaniose tegumentar na cidade do Rio de Janeiro. **Cad Saúde Publica.** 2002;18:853-65

Lainson R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983; 77(5): 569-96.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. New World Leishmaniasis. In: COLLIER, L.; BALOWS, A.; SUSSMAN, M. (Eds.). *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 10th ed. Vol 5: **Parasitology. Hodder Arnold.** London, 2005.

Lawn SD., Whetham J, Chiodini PL, Kanagalingam J, Watson J, Behrens R.H., Lockwood DN New world mucosal and cutaneous leishmaniasis: an emerging health problem among British travellers. 2004. **Q J Med** 2004; 97:781–788.

Lederman ER et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the geosentinel surveillance network. **Intern. J. of Infectious Diseases** 2008;12: 593-602.

Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, et al. Successful treatment of refractory mucosal *leishmaniasis* with pentoxifylline plus antimony. **Am J Trop Med Hyg.** 2001; 65:87-9.

Lima EB, Porto C, Motta JCO, Sampaio RNR. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *An. Bras Dermatol.*2007; 82(2).

Llanos-Cuentas EA, Arana M, Cuba CAC, Rosa AC & Marsden PD. Leishmaniasis cutánea diseminada asociada a metastasis en mucosa, causada por *Leishmania brasiliensis braziliensis*: fracaso en el hallazgo de parasitos circulante. **Rev Soc. Bras. Med. Trop.** 18:271-272, 1985.

Lyons LW, Johnston CB, Covinsky KE, Resnick NM 2001. Geriatric Medicine. In MA Papadakis, *Current Medical Diagnosis & Treatment*, **McGraw-Hill**, New York, p. 44-61.

Lyra MR; Passos SRL; Pimentel MIF; Bedoya-Pacheco SJ; Valete-Rosalino CM; Vasconcellos ECF et al. Pancreatic Toxicity As An Adverse Effect Induced By Meglumine Antimoniate Therapy In A Clinical Trial For Cutaneous Leishmaniasis. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo; 58: 68. 2016.

Lyra, MR. **Ensaio clínico fase III para leishmaniose tegumentar americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas de alta e baixa dose de antimoniato de meglumina.** [Tese] Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro; 2013.

Machado PRL, Rosa MEA, Guimarães LH, et al. Treatment of disseminated leishmaniasis with liposomal amphotericin B. **Clin Infect Dis** 2015; 61: 945-9.

Marzochi MCA 1992. Leishmanioses no Brasil: As leishmanioses tegumentares. **J. Bras. Medic.** 63: 82-104.

Marzochi MCA; Marzochi KBF. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. **Cad Saude Publ.**; 10 (supl 2): 359 – 375; 1994.

Meirelles – Semiologia da Faringe. In: Meirelles & Atherino. **Semiologia em Otorrinolaringologia.** 2ª edição. Editora Rubio. Rio de Janeiro, 2010. P. 153-164.

Negrão GN; Ferreira, MEMC. Considerações sobre a dispersão da Leishmaniose tegumentar americana nas Américas. **Rev. Percurso.** NEMO. Maringá, PR, 2009; 1(1): 85-103.

NEGRÃO GN, FERREIRA MEMC. Considerações sobre leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. **Rev. Percurso,** Maringá, vol.6, nº1, p.147-168, 2014.

Neumayr ALC, Walter C, Stoeckle M, Braendle N, Glatz K, Blum JA. Successful Treatment of Imported Mucosal Leishmania infantum Leishmaniasis With Miltefosine after Severe Hypokalemia under Meglumine Antimoniate Treatment. **J of Travel Med** 2012; Volume 19 (Issue 2): 124–126.

OMS. Organização Mundial da Saúde 2001. Letter to Aventis Pharma Drug Regulatory Affairs, Europe. **Essential Drugs and Medicines Policy** - W.H.O.

Oliveira AGL, Brito PD, Schubach OA, Oliveira RVC, Saheki MN, et al. (2013). Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American Tegumentary Leishmaniasis./**Acta Tropica.** 128: p. 36–40.

Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Goncalves-Costa SC, Souza CF, Grimaldi G, Jr. 2000. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo** 42: 321-325.

Paula CDR, Sampaio JHD, Cardoso DR, Sampaio RNR. Estudo comparativo de eficacia de isotionato de pentamidina administrada em tres doses durante uma semana e de N-metil-glucamina 20mg SbV/kg/dia durante 20 dias para o tratamento da forma cutânea da Leishmaniose tegumentar americana. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2003; 36:365-71.

Paredes FLR, Barrios JEB. Nasal mucosa Leishmaniasis in a 66 years old patient, with 40 years of living outside of endemic area. Case report **Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello**. 2011. 39(1) 39-42.

Quintella, LP; Passos, SRL; Miranda, LHM.; Cuzzi, T; Barros, MBL.; Valle, ACF.; Galhardo, MCG.; Madeira, MF; Carvalho, MHGF.; Schubach, AO. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. **Br J Dermatol**. 167: 837 – 846; 2012.

Revez L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **PLOS One**. 2013;8(4):e61843.

Rio de Janeiro (Estado). Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico Leishmanioses 002/2017**.

Roberts WL. Fatty acid and sterol metabolism: potential antimicrobial targets in apicomplexam and trypanosomatid parasitic protozoa. **Mol Biochem Parasitol**. 2003;126:129-42.

Romero GAS, Hueb M, D'Oliveira Jr, A Schubach A. Simpósio sobre Tratamento Das leishmanioses. **Rev Soc Bras Med Trop**. 34:58-68, 2001.

Rozenfeld S 2003. [Prevalence, associated factors, and misuse of medication in the elderly: a review]. **Cad. de Saúde Pub**. 19: 717-724.

Ruas, ACN; Lucena, MM; Costa, AD; Vieira, JR; Araújo-Melo, MH; Terceiro, BRF et al. Voice Disorders in Mucosal Leishmaniasis. **PLOS ONE**. 9 (7); 2014.

Saheki MN, Lyra MR, Bedoya-Pacheco SJ et al. Low versus high dose of antimony for American cutaneous leishmaniasis: a randomized blind non-inferiority trial in Rio de Janeiro, Brazil. **PLOS ONE** 2017; 12(5): e 0178592.

SHAW, J.; ROSA, A.T.; SOUZA, A.; CRUZ, A.C. Os flebotomíneos brasileiros como hospedeiros e vetores de determinadas espécies. In: RANGEL, E.F.; LAINSON, R. (Eds.). **Flebotomíneos do Brasil**. Editora Fiocruz. Rio de Janeiro, pp 337-352, 2003.

Schriefer AL, Sousa RS, Guimarães LH, Góes-Neto A, Schriefer A. Papel da parasita e do hospedeiro na clínica das leishmanioses. **Gaz Med Bahia**. 2005; 75 : 46-56.

Singer SR, Abramson N, Shoob H, Zaken O, Zentner G, Stein-Zamir. Ecoepidemiology of Cutaneous Leishmaniasis outbreak, Israel. **Emerging Infectious Diseases** 2008;14(9); 1424-1426.

Sundar S, Jha, TK, Thakur CP. Oral miltefosine for Indian visceral *leishmaniasis*. **N Engl J Med**. 2002; 347:1739-46.

Tolezano JE, et al. Expansão da Leishmaniose visceral por terras paulistas. Focos de transmissão de LV canina em municípios da região metropolitana de São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 36 (Supl I): 360, 2003.

Vargas, MM **Effectiveness and safety of meglumine antimoniate schemes in continuous and intermittent with low dose (sb⁵+5 mg / kg / day) in the treatment of Leishmaniasis Mucosa**. Rio January 2012. Dissertation [Masters in Clinical Research in Infectious Diseases] - Instituto Evandro Chagas Clinical Research-FIOCRUZ.

Vasconcellos ECF, Schubach AO, Valete-Rosalino CM et al. American tegumentary leishmaniasis in older adults: 44 cases treated with an intermittent low-dose antimonial Schedule in Rio de Janeiro, Brazil. **J Am Geriatr Soc** 2010; 58: 614-616.

World Health Organization 2010. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis**, Geneva, 22-26 March 2010. (WHO technical report series ; no. 949).
<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/08/casos-de-leishmaniose-caem-no-pais-mas-doenca-ainda-requer-atencao>)