

Antimoniato intralesional para tratamento de leishmaniose tegumentar: Uma revisão de literatura

Intralesional antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis: A literature review

Antimoniato intralesional para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea: una revisión de la literatura

Recebido: 12/09/2024 | Revisado: 18/09/2024 | Aceitado: 19/09/2024 | Publicado: 23/09/2024

Aline Valério Barbosa Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1690-5256>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: aline_valerio@hotmail.com

Rafaela Candido

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-8013>
Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Brasil
E-mail: rafaelacandido5784@gmail.com

Caroline Franciscato

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9373-2584>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: caroline.franciscato@ebserh.gov.br

Resumo

Introdução: A leishmaniose é uma infecção parasita protozoária endêmica. Sendo a leishmaniose tegumentar o subtipo mais prevalente na América Latina. Estima-se que sejam diagnosticados cerca de 1 milhão de novos casos anualmente. A patologia caracteriza-se inicialmente por uma pápula no local da picada do inseto que cresce até formar uma lesão ulcerada. **Método:** Revisão literária com buscas nas bases de dados Scielo e PubMed, critérios de inclusão e exclusão foram aplicados, resultando em 24 artigos, todos aqui discutidos. **Resultados e Discussão:** A terapêutica de primeira linha consiste no uso de antimoniatos sistêmicos, no entanto, muitos pacientes apresentam efeitos colaterais ao tratamento, necessitando a interrupção do uso. Assim, em busca de uma alternativa terapêutica, o uso de antimoniato intralesional tem se mostrado com eficácia semelhante ao tratamento sistêmico, sendo indicado para pacientes com poucas lesões, com tamanho menor do que 3 cm de diâmetro. Estudos apontam que o uso de antimoniato intralesional apresenta pouco ou nenhum efeito adverso, levando a cura inicial e definitiva em mais de 50% dos pacientes. Além da eficácia comprovada, estudos apontam outras vantagens das aplicações intralesionais, como: menores doses de antimônio, cronograma terapêutico flexível e aplicações mais espaçadas. **Conclusão:** A terapêutica com antimoniato intralesional apresenta resultados satisfatórios, com altas taxas de cura e poucos efeitos adversos. Protocolos médicos mundiais são recomendados.

Palavras-chave: Leishmaniose Tegumentar Difusa; Leishmaniose Cutânea; Leishmaniose.

Abstract

Introduction: Leishmaniasis is an endemic protozoan parasitic infection. Cutaneous leishmaniasis is the most prevalent subtype in Latin America. It is estimated that approximately 1 million new cases are diagnosed annually. The pathology is initially characterized by a papule at the site of the insect bite that grows until it forms an ulcerated lesion. **Method:** Literature review with searches in the Scielo and PubMed databases, inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in 24 articles, all discussed here. **Results and Discussion:** First-line therapy consists of the use of systemic antimoniate; however, many patients present side effects to the treatment, requiring discontinuation of use. Thus, in search of a therapeutic alternative, the use of intralesional antimoniate has shown to have similar efficacy to systemic treatment, being indicated for patients with few lesions, with a size smaller than 3 cm in diameter. Studies indicate that the use of intralesional antimoniate has few or no adverse effects, leading to initial and definitive cure in more than 50% of patients. In addition to proven efficacy, studies indicate other advantages of intralesional applications, such as: lower doses of antimony, flexible therapeutic schedule and more spaced applications. **Conclusion:** Intralesional antimoniate therapy presents satisfactory results, with high cure rates and few adverse effects. Global medical protocols are recommended.

Keywords: Diffuse Cutaneous Leishmaniasis; Cutaneous Leishmaniasis; Leishmaniasis.

Resumen

Introducción: La leishmaniasis es una infección parasitaria protozoaria endémica. La leishmaniasis cutánea es el subtipo más prevalente en América Latina. Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 1 millón de nuevos

casos. La patología se caracteriza inicialmente por una pápula en el sitio de la picadura del insecto que crece hasta formar una lesión ulcerada. Método: Revisión literaria con búsquedas en las bases de datos Scielo y PubMed, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, resultando 24 artículos, todos aquí discutidos. Resultados y Discusión: La terapia de primera línea consiste en el uso de antimoniatos sistémicos, sin embargo, muchos pacientes experimentan efectos secundarios al tratamiento, requiriendo la interrupción de su uso. Así, en busca de una alternativa terapéutica, el uso de antimonio intralesional ha demostrado tener una eficacia similar al tratamiento sistémico, estando indicado en pacientes con pocas lesiones, menores a 3 cm de diámetro. Los estudios indican que el uso de antimonio intralesional tiene pocos o ningún efecto adverso, lo que lleva a la curación inicial y definitiva en más del 50% de los pacientes. Además de la eficacia probada, los estudios apuntan a otras ventajas de las aplicaciones intralesionales, como: menores dosis de antimonio, esquema terapéutico flexible y aplicaciones más espaciadas. Conclusión: La terapia con antimonio intralesional presenta resultados satisfactorios, con altas tasas de curación y pocos efectos adversos. Se recomiendan protocolos médicos a nivel mundial.

Palabras clave: Leishmaniasis Cutánea Difusa; Leishmaniasis Cutánea; Leishmaniasis.

1. Introdução

A leishmaniose é uma infecção parasita protozoária endêmica transmitida pela picada da mosca *felebotomosa* infectada (Coto, et al., 2022). Com base no local de envolvimento, é classificada em 3 subtipos: mucosa, tegumentar e visceral (Farajzadeh, et al., 2018). Sendo, a Leishmaniose tegumentar (LT) o subtipo mais comum causado pelo parasita *Leishmania* na América Latina (Eid Rodríguez et al., 2019).

Estima-se que novos casos de LT no mundo variam de 600.000 a 1 milhão de pessoas acometidas por ano (WHO, 2022) e 39 milhões de pessoas estão expostas ao patógeno em todo o mundo (Alvar, et al., 2012). Dos casos diagnosticadas na América Latina, 80% eram moradores do Brasil, Bolívia, Colômbia, Peru e Nicarágua (OPAS, 2021).

A LT é geralmente iniciada por uma pápula no local da picada do inseto, que gradualmente cresce para um nódulo ou placa e pode se tornar ulcerada com uma cor violácea circundante (Mokhtari, et al., 2017). A lesão normalmente persiste por seis a doze meses e cicatriza com cicatrizes desagradáveis (Siadat, et al., 2023). Sem tratamento, as úlceras podem aumentar de tamanho, resultando em cicatrizes graves e conseqüentemente, afetar o bem-estar social e psicológico do indivíduo afetado (Yanik, et al., 2004). A estigmatização social também é uma problemática frequente, principalmente em pacientes do sexo feminino, e naqueles que as cicatrizes estão localizadas em áreas visíveis do corpo (Okwa, 2007).

Os tratamentos convencionais de LT são conduzidos usando a aplicação sistêmica de antimonias pentavalentes como primeira opção terapêutica, sendo a dose recomendada de 20mg/kg/dia durante 20 dias (Machado-Silva, et al., 2015; Palumbo, 2010). Atualmente, a OMS/OPAS inclui o uso de aplicação intralesional de antimonio para o tratamento da LT (OPAS, 2022; WHO, 2010).

Ensaio clínico recente avaliaram a eficácia da aplicação intralesional de antimonias pentavalentes e mostraram proporções de cura variáveis de 56% a 93% (de Oliveira Duque, et al., 2019; Duque, et al., 2016; Farajzadeh, et al., 2018; Ramalho, et al., 2018). Em um ensaio quase experimental, com 3 a 6 aplicações intralesional de antimonio de maglumina a cura ocorreu 30 dias após a conclusão do tratamento, independente do número de aplicações, sendo observada em 95% dos pacientes (Rojas, et al., 2022).

O presente estudo visa revisar bibliograficamente o uso de antimonio de maglumina intralesional em pacientes com diagnóstico de LT confirmado, visto que o uso da terapêutica sistêmica trás inúmeros efeitos adversos e maior morbimortalidade quando comparado ao uso local.

2. Metodologia

O presente estudo refere-se a uma revisão da literatura que buscou, reconhecer, captar e sintetizar conhecimento acerca de um determinado assunto (Queiroz & Feferbaum, 2022). Tal artigo conta com contribuições entre o período de 2004 a 2023, sendo realizado entre janeiro e setembro de 2024. O levantamento artigos que compuseram o estudo contaram com buscas nas

bases de dados: *Scientific Electronic Library (Scielo)* e *Medical Literature Library of Medicine (PubMed)* e seguiu às etapas metodológicas pré-estabelecidas: definição de uma questão norteadora; obtenção de estudos; análise dos artigos pré-selecionados; discussão dos estudos e escrita da revisão.

Os critérios de inclusão foram: artigos relacionados a leishmaniose tegumentar associada ao uso de antimoniais. Excluíram-se os artigos que: (a) redigiam sobre terapêutica de outras formas de leishmaniose; (b) abrangiam tratamento de leishmaniose tegumentar exclusivamente em pacientes pediátricos; (c) não localizados na íntegra; (d) anais de eventos científicos; (e) teses de mestrado ou doutorado.

Os descritores pesquisados foram: “Leishmaniose”; “Leishmaniose Tegumentar”; “Leishmaniose cutânea”. Nesta busca foram identificados 4.481 artigos nas bases de dados. A partir da pesquisa dos descritores no título ou resumo, foram identificados 1817 estudos. Destes, 1329 foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Dos 488 estudos restantes, 391 foram eliminados por não estarem diretamente relacionados ao tema e 73 por não serem encontrados na íntegra. Sendo assim, para análise do tema, foram selecionados 24 artigos.

Subsequentemente, os estudos foram lidos na íntegra e extraídas informações para a produção científica, mantendo o foco central no método utilizado e ênfase nos resultados e conclusões. Visando a análise dos estudos os seguintes passos foram percorridos: (a) leitura de cada estudo visando compreensão global; (b) identificação dos conceitos relacionados à resolução das questões norteadoras; (c) classificação e categorização que evidenciam as singularidades dos estudos acerca do tema central.

3. Resultados e Discussão

Muitas modalidades terapêuticas têm sido utilizadas para tratamento de lesões de LT com sucesso variável. Tais métodos incluem a administração de diferentes medicamentos, como compostos de antimônio, azóis, estibogluconato de sódio ou métodos físicos (crioterapia, lasers, terapia de calor e radiofrequência) (Eskandari, et al., 2021; Siadat, et al., 2020). Apesar da grande gama terapêutica disponível, os compostos de antimônio ainda são considerados o tratamento de primeira linha para LT (Omidian, et al., 2019). Um estudo realizado no Irã apresentou uma eficácia terapêutica de 55,63% nos pacientes em uso de glucantima intralesional (Siadat, et al., 2023).

A terapia antimonial sistêmica tem sido recomendada pela Organização Mundial de Saúde para o tratamento de LT por décadas, com eficácia em torno de 70%. No entanto, tal tratamento muitas vezes precisa ser descontinuado temporária ou permanentemente devido a efeitos adversos graves e pode, ocasionalmente, levar à morte (Oliveira, et al., 2011). Quando necessário, medicamentos de segunda linha como isetionato de pentamidina ou anfotericina B são utilizados por administração parenteral, porém estes são igualmente tóxicos (de Oliveira Duque, et al., 2019).

Em 2010 a Organização Mundial de Saúde reconheceu que a LT é uma condição de baixa letalidade e que complicações graves são raras, propondo o uso de tratamentos locais mais seguros e menos tóxicos. O tratamento intralesional com antimoniato de meglumina foi introduzido no Rio de Janeiro na década de 1980. Posteriormente o antimoniato de meglumina intralesional foi usado em um grupo de pacientes com contraindicações para uso do medicamento sistêmico (Vasconcellos, et al., 2012). Tais pacientes foram acompanhados por até 14 anos sem progressão da patologia.

A Organização Pan-Americana de Saúde recomendou o tratamento com Antiamoniato de meglumina intralesional com 1 a 5 infiltrações intradérmicas de 1 a 5ml com uma frequência de 3 a 7 dias. O tratamento foi recomendado para pacientes com lesões únicas, lactantes e pacientes com contraindicações ao tratamento sistêmico (cardiopatas, nefropatas e hepatopatas). Em relação as contraindicações, não foi recomendado o uso em pacientes com lesões maiores que 3 cm de diâmetro ou aquelas localizadas em áreas periarticulares ou cabeça e em pacientes imunossuprimidos (de Oliveira Duque, et al., 2019).

Silva, et al., (2016), realizaram uma revisão retrospectiva em um centro de referência brasileiro usando antimoniato de maglumina intralesional para tratar 31 pacientes ao longo de cinco anos (2008 a 2013). A idade média dos pacientes foi de 63 anos e a duração média das lesões até o tratamento foi de 16 semanas. Em 22 pacientes a terapia intralesional foi indicada devido à presença de contraindicações ou eventos adversos graves anteriores com antimoniato de meglumina sistêmica. Outras indicações foram falha da terapia sistêmica ou facilidade de administração. O tratamento consistiu em 6 aplicações por um período de até 12 semanas. As taxas de cura inicial (três meses) e definitivas (seis meses) foram de 70,9% e 67,7% respectivamente. Os pacientes relataram desconforto leve durante a infiltração e não apresentaram eventos adversos graves. Os resultados mostraram que a taxa de eficácia do medicamento intralesional foi semelhante à do tratamento sistêmico.

Brito, et al., (2017), realizaram uma revisão sistemática de literatura envolvendo 39 artigos e 5679 pacientes tratados com infiltração de antimoniato pentavalente para tratamento de LT. Revelaram que em apenas três estudos envolvendo 229 pacientes que compararam a infiltração com placebo nenhuma diferença foi observada, com base na taxa de cura de 69,9%. Em uma análise alternativa e não comparativa, reunindo todos os braços do estudo usando a intervenção, a taxa de eficácia do antimoniato intralesional foi de 75%. Os autores relatam que a taxa de eficácia da infiltração de antimônios é semelhante à relatada para o uso sistêmico do medicamento.

Farajzadeh, et al. (2018), realizaram um estudo de caso controle com 64 pacientes com LT em Kerman – Irã. Os pacientes foram divididos em 2 subgrupos A e B, os pacientes do grupo A foram tratados com antimonita de meglumina intralesional semanal associado a sulfato de zinco tóxico niossomal duas vezes ao dia e os pacientes do grupo B com Glucantime intralesional semanal associado a crioterapia a cada duas semanas, respectivamente. Avaliando a resposta ao tratamento, a taxa de resposta parcial foi alcançada em $2,92 \pm 0,23$ semanas e $2,65 \pm 0,18$ semanas, respectivamente ($p = 0,365$). A taxa de resposta completa foi alcançada em $4,73 \pm 0,29$ semanas e $4,69 \pm 0,28$ semanas nos grupos A e B ($p = 0,925$). Afirmando que a combinação de sulfato de zinco niossomal com Glucantime intralesional tem igual eficácia versus a combinação de crioterapia mais Glucantime intralesional no tratamento da LT aguda. No entanto, pode ser usado em casos que possuem resistência aos tratamentos de primeira linha.

Ramalho, et al. (2018), realizaram um ensaio clínico em fase II de braço único em um centro de referência brasileiro. Os casos de LT com confirmação parasitológica apresentando um máximo de 3 lesões cutâneas foram tratados com infiltração intralesional semanal de antimoniato de maglumina usando uma técnica validada com até oito infiltrações. Um total de 53 pacientes foram incluídos. Os pacientes receberam uma mediana de 7 infiltrações com um período de tratamento de cerca de 43 dias. A taxa de cura definitiva foi de 87%. A maioria dos eventos adversos foram locais, com intensidade leve ou moderada. Infecção bacteriana secundária do local da lesão foi observada em 13% dos pacientes tratados, além de 2 eventos adversos por reações de hipersensibilidade.

De Oliveira Duque, et al., (2019), realizaram um estudo comparativo entre dois grupos de pacientes com LT, tratados pelo mesmo médico, com antimoniato de maglumina intralesional ou sistêmico, no período de julho de 2006 a julho de 2016 em uma unidade de cuidados primários de saúde, em Timóteo – Brasil. Um total de 76 pacientes foram tratados com terapia sistêmica e 30 intralesional. Em relação a resposta terapêutica os resultados foram de 68,4% nos pacientes com terapêutica sistêmica e de 66,7% no grupo tratado com medicação intralesional. Quando um segundo ciclo de tratamento foi necessário, as respostas foram de 72,4% e 90% respectivamente. Os autores afirmaram que não houve diferenças significativas entre os grupos. No grupo tratado com antimoniato de maglumina sistêmico 43% dos pacientes apresentaram efeitos adversos. Os resultados sugerem que o tratamento intralesional é uma estratégia simples, segura e eficaz.

Siadat, et al., (2023) realizaram um estudo clínico randomizado e sinocego, comparando a eficácia do glucantime intralesional isolado versus glucantime intralesional associado a luz pulsada intensa para o tratamento de 54 pacientes com LT. Os autores não observaram significância estatística nos resultados do tratamento combinado versus glucantime isolado, no

entanto, afirmaram que o tratamento combinado foi mais eficaz pois a velocidade de cicatrização foi significativamente maior. Nenhum efeito colateral foi observado em ambos os grupos do estudo.

As potenciais vantagens para a infiltração intralesional incluem o uso de doses totais mais baixas de antimônio, possibilidade de usar um cronograma mais flexível e sem a exigência de administração diária de medicamentos e um nível sistêmico mais baixo de antimônio.

Estudos descritos nesta revisão apontam que as taxas de cura usando a abordagem intralesional são semelhantes às observadas na terapia sistêmica derivada de antimônio. Além disso, o tratamento sistêmico com antimônio requer monitoramento clínico e laboratorial e é difícil de ser realizados em centros remotos com pouca infraestrutura (Silva, et al., 2016).

Porém, é importante destacar que os protocolos existentes indicam a terapia intralesional para pacientes selecionados, com poucas e pequenas lesões, condições que podem favorecer a cicatrização.

4. Conclusão

A LT é uma patologia endêmica de alta prevalência no mundo, apresenta alta morbidade com cicatrizes que afetam a qualidade de vida do paciente. A terapêutica sistêmica apresenta bons resultados em relação ao tratamento, mas é seguida por diversos efeitos colaterais e intolerância ao uso.

Em pacientes elegíveis ao uso de antimoniato intralesional os resultados são satisfatórios, com alta taxa de cura e poucos efeitos adversos.

Protocolos médicos são recomendados visando o benefício da terapêutica.

Conflito de Interesses

Os autores informam não existir conflito de interesses.

Referências

- Alvar, J., Vélez, I. D., Bern, C., Herrero, M., Desjeux, P., Cano, J., Jannin, J., den Boer, M., & WHO Leishmaniasis Control Team (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS one*, 7(5), e35671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>
- Brito, N. C., Rabello, A. & Cota, G. F. (2017). Eficácia da terapia de infiltração intralesional de antimoniato pentavalente para leishmaniose cutânea: Uma revisão sistemática. 12(9):e0184777. doi: 10.1371/journal.pone.0184777. PMID: 28926630; PMCID: PMC5604971.
- de Oliveira Duque, M. C., Quintão Silva, J. J., Soares, P. A. O., Magalhães, R. S., Horta, A. Pá. A., Paes, L. R. B., Rosandiski Lyra, M., Pimentel, M. Eu. F., de Fátima Antonio, L., de Camargo Ferreira E Vasconcellos, É., Saheki, M. N., de Almeida Marzochi, M. C., Valet-Rosalino, C. M., & de Oliveira Schubach, A. (2019). Comparação entre a terapia antimoniosa de meglumina sistêmica e intralesional em uma unidade de atenção primária à saúde. *Acta tropica*, 193, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.03>.
- Duque, M. C., Vasconcellos, É. C., Pimentel, M. I., Lyra, M. R., Pacheco, S. J., Marzochi, M. C., Rosalino, C. M., & Schubach, A. O. (2016). Padronização do tratamento de antimoniose de meglumina intralesional para leishmaniose cutânea. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(6), 774–776. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0213-2016>
- Eid Rodríguez, D., San Sebastian, M., & Pulkki-Brännström, A. M. (2019). "Barato e melhor": Economia de custos sociais e impacto orçamentário da mudança de antimonios pentavalentes sistêmicos para intralesionais como o tratamento de primeira linha para a leishmaniose cutânea na Bolívia. *Doenças tropicais negligenciadas PLoS*, 13(11), e0007788. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007788>
- Eskandari, S. E., Khamesipour, A., Jaafari, M. R., Javadi, A., Mohammadi, A. M., Valian, H. K., Nassiri-Kashani, M., Goyonlo, V. M., & Firooz, A. (2021). Combinação de anfotericina lipossômica tópica B e Glucantime em comparação com glucantima isoladamente para o tratamento da leishmaniose cutânea antroponótica (LCA) causada por *Leishmania tropica*: protocolo de estudo para um ensaio randomizado e controlado. *Jornal iraniano de microbiologia*, 13(5), 718–723. <https://doi.org/10.18502/ijm.v13i5.7440>
- Farajzadeh, S., Ahmadi, R., Mohammadi, S., Pardakhty, A., Khalili, M., & Afatoonian, M. (2018) Avaliação da eficácia do Glucantime intralesional mais sulfato de zinco niossômico em comparação com Glucantime intralesional mais crioterapia no tratamento da leishmaniose cutânea aguda, um ensaio clínico randomizado. *Jornal de doenças parasitárias: órgão oficial da Sociedade Indiana de Parasitologia*, 42(4), 616–620. <https://doi.org/10.1007/s12639-018-1044-5>
- Machado-Silva, A., Guimarães, P. P., Tavares, C. A., & Sinisterra, R. D. (2015). New perspectives for leishmaniasis chemotherapy over current anti-leishmanial drugs: a patent landscape. *Expert opinion on therapeutic patents*, 25(3), 247–260. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.993969>

- Mokhtari, F., Gholami, M., Siadat, A. H., Jafari-Koshki, T., Faghihi, G., Nilforoushzadeh, M. A., Hosseini, S. M., & Abtahi-Naeini, B. (2017). Efficacy of Intense-pulsed Light Therapy with Topical Benzoyl Peroxide 5% versus Benzoyl Peroxide 5% Alone in Mild-to-moderate Acne Vulgaris: A Randomized Controlled Trial. *Journal of research in pharmacy practice*, 6(4), 199–205. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_17_29
- Okwa O. O. (2007). Tropical parasitic diseases and women. *Annals of African medicine*, 6(4), 157–163. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.55704>
- Oliveira, L. F., Schubach, A. O., Martins, M. M., Passos, S. L., Oliveira, R. V., Marzochi, M. C., & Andrade, C. A. (2011). Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta tropica*, 118(2), 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.007>
- Omidian, M., Jadbabaei, M., Omidian, E., & Omidian, Z. (2019). O efeito da terapia a laser Nd:YAG na leishmaniose cutânea em comparação com o antimonio de meglumina intralesional. *Dermatologia e alergias postes*, 36(2), 227–231. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82827>
- OPAS. (2021). Organização Pan-Americana da Saúde. *Leishmaniose: Relatório Epidemiológico das Américas [Internet]. N° 10 de dezembro de 2021*. OPAS; Washington, DC, EUA. Disponível online: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742>[Google Acadêmico]
- OPAS. (2022). Organização Pan-Americana da Saúde. *Diretriz para o Tratamento da Leishmaniose nas Américas*. (2a ed.), OPAS; Washington, DC, EUA:
- Palumbo E. (2010). Treatment strategies for mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of global infectious diseases*, 2(2), 147–150. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.62879>
- Queiroz, R. & Feferbaum, M. (2022). Metodologia da pesquisa em direito. Saraiva.
- Ramalho, D. B., Silva, R. E. D., Senna, M. C. R., Moreira e H. S. A., Pedras, M. J., Avelar, D. M., Saraiva, L., Rabello, A., & Cota, G. (2018). Infiltração intralesional antimoníada de meglumina para leishmaniose cutânea localizada: um ensaio clínico de fase II de braço único, de marca aberta. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 113(9), e180200. <https://doi.org/10.1590/0074-02760180200>
- Rojas Cabrera, E., Guzman-Rivero, M., Verduguez-Orellana, A., Córdova Rojas, M., Aranibar Aguilar, G., Campos, M A, & Campero Lino, E. (2022). Aplicación Intralesional de Antimoniales en el Tratamiento de Leishmaniasis Cutánea. *Gaceta Médica Boliviana*, 45(1), 6-11. <https://doi.org/10.47993/gmb.v45i1.370>
- Siadat, A. H., Zolfaghari, A., Shahmoradi, Z., Shariat, S., & Sohrabi, K. (2020). Application of laser for treatment of cutaneous leishmaniasis: a review of literature. *Lasers in medical science*, 35(7), 1451–1457. <https://doi.org/10.1007/s10103-020-03006-1>
- Siadat, A., Galehdari, H., Shahmoradi, Z., Iraj, F., Zolfaghari, A., & Ansari, N. (2023). Tratamento da Leishmaniose Cutânea com Luz Pulsada Intensa: É Eficaz?. *Pesquisa biomédica avançada*, 12, 125. https://doi.org/10.4103/abr.abr_410_21
- Silva, R. E., Toledo, A., Júnior, Senna, M. C., Rabello, A., & Cota, G. (2016). Antimonioso de meglumina intralesional para o tratamento da leishmaniose cutânea localizada: uma revisão retrospectiva de um centro de referência brasileiro. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111(8), 512–516. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160183>
- Soto, J., Gutiérrez, P., Soto, P., Paz, D., Cayhuara, E., Molina, C., Sánchez, M., & Berman, J. (2022). Tratamento da Leishmania braziliensis Boliviana Leishmaniose Cutânea e Mucosa. *A revista americana de medicina tropical e higiene*, 106(4), 1182–1190. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.21-0928>
- Vasconcellos, E. C., Pimentel, M. I., Schubach, A. O., de Oliveira, R. V., Azeredo-Coutinho, R. B., Silva, F. C., Salgueiro, M. M., Moreira, J. S., Madeira, M. F., Baptista, C., & Valette-Rosalino, C. M. (2012). Intralesional meglumine antimoniate for treatment of cutaneous leishmaniasis patients with contraindication to systemic therapy from Rio de Janeiro (2000 to 2006). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 87(2), 257–260. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0612>
- WHO. (2010). Control of the leishmaniases. *World Health Organization technical report series*, (949),
- WHO. (2022). Leishmaniose da Organização Mundial da Saúde. Principais fatos. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
- Yanik, M., Gurel, M. S., Simsek, Z., & Kati, M. (2004). The psychological impact of cutaneous leishmaniasis. *Clinical and experimental dermatology*, 29(5), 464–467. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2004.01605.x>