



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA  
SAÚDE



**EFICÁCIA DA MILTEFOSINA ASSOCIADA À TERMOTERAPIA, COMPARADA À  
MILTEFOSINA EM MONOTERAPIA OU AO USO DE ANTIMONIATO DE  
MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO**

**Sandra Luiza Tolentino Nolasco**

**Dissertação de Mestrado**

**Salvador**  
**2025**

**EFICÁCIA DA MILTEFOSINA ASSOCIADA À TERMOTERAPIA, COMPARADA À MILTEFOSINA EM MONOTERAPIA OU AO USO DE ANTIMONIATO DE MEGLUMINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE CUTÂNEA: ensaio clínico randomizado.** Dissertação de Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 134fl. Salvador, 2025.

## RESUMO

**Introdução:** A leishmaniose, doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, afeta 98 países e está entre as seis enfermidades mais relevantes devido ao seu potencial deformante, principalmente em regiões em desenvolvimento. O antimoníato de meglumina (AM), tratamento parenteral padrão desde os anos 1940, enfrenta desafios como toxicidade, resistência terapêutica e baixa adesão. Alternativas como a miltefosina (MF), droga de uso oral, e a termoterapia surgem como opções para ampliar acesso, aumentar a taxa de cura e reduzir efeitos adversos. **Objetivo:** Avaliar se a combinação de MF e termoterapia é não inferior à monoterapia com MF ou ao AM no tratamento da leishmaniose cutânea, analisando taxa de cura (D90 e D180), tempo de cicatrização, segurança e recidiva. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado aberto e controlado com 27 pacientes (12-60 anos) diagnosticados com LC por detecção de DNA de *L. braziliensis* ou formas amastigotas no exame histopatológico, atendidos no Centro de Referência em Corte de Pedra, Bahia. Os grupos foram: G1 (AM: 20 mg/kg/dia, 20 dias); G2 (MF: 2,5 mg/kg/dia, 28 dias); G3 (MF: 2,5 mg/kg/dia, 21 dias + 1 sessão de termoterapia Thermomed® a 50°C). **Resultados:** As taxas de falha terapêutica nos grupos G1, G2 e G3 foram 43%, 30% e 20%, respectivamente. As taxas de cura no dia 90 (D90) foram 43% (G1), 70% (G2) e 80% (G3), enquanto no dia 180 (D180) atingiram 86% (G1), 90% (G2) e 80% (G3). O tempo médio de cicatrização foi 97 dias para G1, 90 dias para G2 e 76 dias para G3, com diferença estatisticamente significativa entre G3 e G1 ( $p = 0,04$ ). Quanto aos efeitos colaterais, vômito (70% em G2 e 60% em G3), náusea (40% em G2 e 30% em G3) e diarreia (20% em ambos) foram observados nos grupos que utilizaram MF. No grupo G1, 57,1% dos pacientes relataram artralgia e 71,1% mialgia. Infecções secundárias ocorreram em 14,2% dos pacientes do G1 e 20% do G3. **Conclusões:** A combinação de MF e termoterapia demonstrou eficácia não inferior à MF e ao AM no tratamento da Leishmaniose Cutânea. O G3 apresentou taxas de cura mais altas e um tempo de cicatrização显著mente menor.

**Palavras-chave:** 1. Leishmaniose cutânea; 2. Miltefosina; 3. Termoterapia; 4. Antimoníato de Meglumina.

**EFFECTIVENESS OF MILTEFOSINE ASSOCIATED WITH THERMOTHERAPY, COMPARED TO MILTEFOSINE IN MONOTHERAPY OR THE USE OF MEGLUMINE ANTIMONITE IN THE TREATMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS: randomized clinical trial.** Master's thesis in Health Sciences, Federal University of Bahia, Faculty of Medicine of Bahia, 134fl. Salvador, 2025.

## ABSTRACT

**Introduction:** Leishmaniasis, an infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania*, affects 98 countries and ranks among the six most relevant diseases due to its deforming potential, particularly in underdeveloped regions. Meglumine antimony (MA), the standard treatment since the 1940s, faces challenges such as toxicity, therapeutic resistance, and low adherence. Alternatives like miltefosine (MF) (approved in India for visceral leishmaniasis in 1998) and thermotherapy have emerged to expand access and reduce adverse effects. **Objective:** To evaluate whether the combination of MF and thermotherapy is non-inferior to MF monotherapy or MA in treating cutaneous leishmaniasis, analyzing cure rates (D90 and D180), healing time, safety, and relapses. **Methods:** An open-label randomized clinical trial with 27 patients (12–60 years) diagnosed with cutaneous leishmaniasis via detection of *L. braziliensis* DNA or amastigote forms in histopathology, treated at the Corte de Pedra Reference Center, Bahia. Groups were: G1 (MA): 20 mg/kg/day, 20 days; G2 (MF): 2.5 mg/kg/day, 28 days; G3 (MF): 2.5 mg/kg/day, 21 days + 1 Thermomed® thermotherapy session at 50°C). **Results:** Treatment failure rates in G1, G2, and G3 were 43%, 30%, and 20%, respectively. Cure rates at day 90 (D90) were 43% (G1), 70% (G2), and 80% (G3), while at day 180 (D180) they reached 86% (G1), 90% (G2), and 80% (G3). Mean healing time was 97 days for G1, 90 days for G2, and 76 days for G3, with a statistically significant difference between G3 and G1 ( $p = 0.04$ ). Side effects in miltefosine groups included vomiting (70% in G2 and 60% in G3), nausea (40% in G2 and 30% in G3), and diarrhea (20% in both). In G1, 57.1% reported arthralgia and 71.1% myalgia. Secondary infections occurred in 14.2% of G1 and 20% of G3. **Conclusions:** The combination of MF and thermotherapy demonstrated non-inferior effectiveness compared to MF monotherapy and MA in treating cutaneous leishmaniasis. G3 showed higher cure rates and significantly shorter healing time.

**Keywords:** 1. Cutaneous leishmaniasis; 2. Miltefosine; 3. Thermotherapy; 4. Meglumine antimony.

## RESULTADOS

**TABELA 3:** Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Leishmaniose Cutânea

Características Demográficas e Clínicas	Antimoniato de meglumina (G1)	Miltefosina (G2)	Miltefosina + Termoterapia (G3)	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
	(n = 7)	(n = 10)	(n = 10)	valor p	valor p	valor p
Idade, média (DP), anos	36 ± 16	35 ± 15	25 ± 12	0.651	0.152	0.137
Sexo						
Masculino, n/N (%)	6/7 (86)	9/10 (90)	10/10 (100)	>0.999	0.411	>0.999
Linfadenopatia, n/N (%)	1/7 (14)	2/10 (20)	2/10 (20)	>0.999	>0.999	>0.999
Duração da doença, média (DP), dias	51 ± 15	40 ± 12	59 ± 28	0.655	>0.999	0.201
Número de lesões, mediana (IQR)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.832	>0.999	>0.999
Área de maior lesão, mm <sup>2</sup> , mediana (IQR)	483 (252-624)	609 (180-750)	263 (133-440)	>0.999	0.454	0.241

Fonte: Banco de dados do estudo realizado em Corte de Pedra, BA

**TABELA 4:** Resposta Terapêutica de Pacientes com Leishmaniose Cutânea por Intenção de Tratar.

	Antimoniato de meglumina (G1)	Miltefosina (G2)	Miltefosina + Termoterapia (G3)	G1 vs G2	G1 vs G3	G2 vs G3
	(n = 7)	(n = 10)	(n = 10)	valor p	valor p	valor p
Resposta terapêutica, n/N (%)						
Cura alcançada em 90 dias	3/7 (43)	7/10 (70)	8/10 (80)	0.350	0.161	>0.999
Cura alcançada em 105 dias	4/7 (57)	7/10 (70)	8/10 (80)	0.643	0.592	>0.999
Cura alcançada em 180 dias	6/7 (86)	9/10 (90)	8/10 (80)	>0.999	>0.999	>0.999
Falha terapêutica, n/N (%)	3/7 (43)	3/10 (30)	2/10 (20)	0.643	0.592	>0.999
Tempo de cura, dias, mediana (IQR)	97 (83-150)	90 (54-102)	76 (49-90)	0.584	0.044	>0.999
Perda de segmento, n/N (%)	1/7 (14)	1/10 (10)	2/10 (20)	>0.999	>0.999	>0.999

Fonte: Banco de dados do estudo realizado em Corte de Pedra, BA

**TABELA 5:** Efeitos Adversos em Pacientes com LC Tratados com Glucantime, Miltefosina e Miltefosina Associado à Termoterapia

Efeitos adversos (%)	Sbv (G1) (n = 7)	Miltefosina (G2) (n = 10)	Miltefosina + Termoterapia (G3) (n = 10)
Vômito	0 (0,0%)	7 (70%)	6 (60%)
Náusea	0 (0,0%)	4 (40%)	3 (30%)
Dor abdominal	0 (0,0%)	2 (20%)	0 (0,0%)
Diarreia	0 (0,0%)	2 (20%)	2 (20%)
Epigastralgia	0 (0,0%)	2 (20%)	0 (0,0%)
Cefaleia	1(14,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Tontura	1(14,2%)	1 (10%)	2 (20%)
Artralgia	4(57,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Mialgia	5(71,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Febre	2(28,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anorexia	0 (0,0%)	1 (10%)	0 (0,0%)
Alteração Eletrocardiograma	2(28,5%)	—	—
Alteração laboratorial	4(57,1%)	4 (40%)	5 (50%)
Alteração linfática	0 (0,0%)	2 (20%)	2 (20%)
Infecção Secundária	1(14,2%)	0 (0,0%)	2 (20%)
Efeitos locais secundários à termoterapia	—	0 (0,0%)	10 (100%)

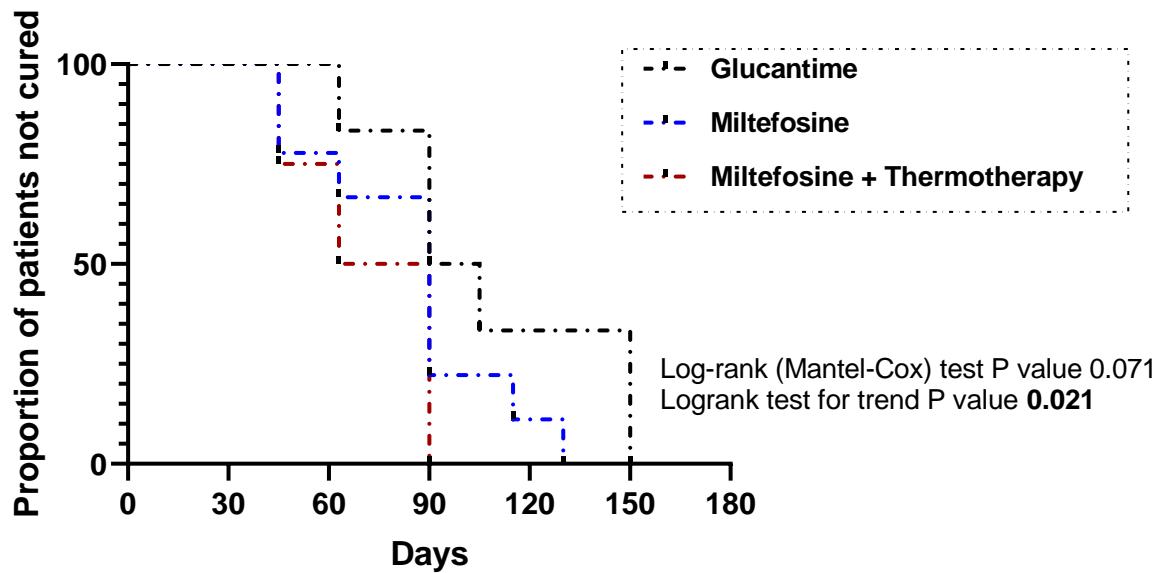
Fonte: Banco de dados do estudo realizado em Corte de Pedra, BA

**FIGURA 5:** Painel de Fotos Mostrando a Cicatrização da Lesão após uso de Termoterapia em Associação com Miltefosina



Fonte: Banco de dados do estudo realizado em Corte de Pedra, BA

**FIGURA 6:** Curva de Kaplan – Meier



Fonte: Graphpad Prism 8.0 1.244 x64