

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO LACTU SENSU
SAÚDE COLETIVA
ESCOLA FIOCRUZ DE GOVERNO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Maíra Catharina Ramos

**MILTEFOSINA PARA TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA:
Evidências de eficácia e segurança**

Brasília
2015

Maíra Catharina Ramos

**MILTEFOSINA PARA TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA:
Evidências de eficácia e segurança**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Fiocruz de Governo
como requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Saúde Coletiva.
(Tecnologias em Saúde).

Orientador: Flávia Tavares Silva Elias

Brasília
2015

Maíra Catharina Ramos

**MILTEFOSINA PARA TRATAMENTO DE
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA:
Evidências de eficácia e segurança**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Fiocruz de
Governo como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista em
Saúde Coletiva. (área de concentração).

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Flávia Tavares Silva Elias/Fundação Oswaldo Cruz

Érica Tatiane da Silva/Fundação Oswaldo Cruz

Henry Maia Peixoto/Centro Universitário de Brasília

*À minha família, Marly, Margarete e
Camille. Obrigada por serem o motivo
de eu buscar o melhor de mim todos
os dias.*

AGRADECIMENTO

À minha orientadora Flávia Tavares Silva Elias, por me guiar nessa jornada e me acolher em cada dúvida e inquietação que surgiam. Obrigada por compartilhar um pouco do seu vasto conhecimento na área de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Eu posso dizer que a minha formação, inclusive pessoal, não teria sido a mesma sem a sua ajuda.

Às professoras Daniella Cristina Rodrigues Pereira e Érica Tatiane da Silva, que me auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho ao longo das aulas. Chegar até aqui não seria possível sem a ajuda de vocês.

À banca, que se propôs a contribuir com meu Trabalho de Conclusão de Curso.

Ao corpo docente do Curso de Especialização em Saúde Coletiva, que contribuíram para a minha trajetória acadêmica, sempre compartilhando de suas experiências e vivências, muitas vezes mais importantes que o conteúdo dos livros.

Aos meus amigos queridos, pelo apoio incondicional nesses últimos meses de intenso trabalho, em especial à Dalila Fernandes Gomes, amiga de graduação, especialização e mestrado.

Por fim, porém não menos importante, à minha família - meu alicerce e minha fortaleza. A vocês, Marly Ramos, Margarete Araújo Pereira e Camille Caroline Ramos, o meu muito obrigada. Por tudo.

*"Uma civilização é julgada pelo tratamento
que dispensa às minorias"*
Mahatma Gandhi

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é um dos mais importantes problemas de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. Estima-se que entre os anos de 2005 a 2013, 1,7 milhão de casos foram notificados de LTA em todo o mundo, sendo aproximadamente 11% dessas notificações no Brasil (WHO, 2015). Poucos são os avanços farmacológicos para LTA. Os antimoniais pentavalentes são, há décadas, a primeira escolha para o tratamento de LTA no Sistema Único de Saúde (SUS). Administrado via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV), requer acompanhamento clínico e laboratorial por ser cardiotoxico, hepatotóxico e nefrotóxico. Uma das alternativas para o tratamento da LTA é a miltefosina, medicamento oral, indicado inicialmente para câncer, que, entretanto, apresentou boa efetividade em algumas espécies de *Leishmania*. **Objetivo:** Revisar evidências para a eficácia e segurança da miltefosina em monoterapia ou em associação medicamentosa para tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana. **Método:** elaboração de Parecer Técnico-Científico (PTC) segundo diretriz do Ministério da Saúde. A partir da pergunta PICO (população: portadores de LTA; intervenção: miltefosina em monoterapia ou associada com outras drogas; comparação: antinomiato de meglumina; *outcome* [desfecho]: taxa de cura em seis meses, taxa de cura em três meses, eventos adversos), foi realizada busca bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Science Direct, e Centre for Reviews and Dissemination, utilizando os termos MeSH "Leishmaniasis, Cutaneous", "miltefosine" e "meglumine". A busca foi realizada entre agosto e setembro de 2015. **Resultados:** Dos 88 artigos localizados, 14 respondiam à pergunta PICO, e 6 foram selecionados. Os ensaios clínicos mostram taxas de cura em seis meses que variam de 58,6 a 87,9% no grupo de tratamento com miltefosina e de 53,3 a 93,7% no grupo de tratamento com a meglumina. Cálculo de RR dos estudos com esse desfecho demonstrou haver uma pequena associação entre a miltefosina e a taxa de cura em seis meses (RR=1,02). Somente um estudo apontou taxa de cura em três meses, de 67,6% e 78,3% no grupo da miltefosina e da meglumina, respectivamente. Quanto a segurança, a miltefosina apresentou eventos adversos de menor gravidade comparado à meglumina, sendo os mais frequentes os sintomas gastrointestinais.

Palavras-Chave: Leishmaniose Tegumentar Americana; Miltefosina; Meglumina; Avaliação de Tecnologias em Saúde

ABSTRACT

The American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is one of the most important public health problems, especially in developing countries. It is estimated that between the years 2005-2013, 1.7 million cases were reported of LTA worldwide, approximately 11% of these notifications in Brazil (WHO, 2015). Few pharmacological advances for LTA. Pentavalent antimony are the most commonly prescribed for the treatment of disease, and the meglumine antimoniate the first choice for treatment of LTA in the Unified Health System (SUS), administered intramuscularly (IM) or intravenous (IV) and requires administration under clinical and laboratory monitoring to be cardiotoxic, hepatotoxic and nephrotoxic. One alternative for the treatment of LTA is miltefosine, a drug indicated for cancer, which, however, showed good effectiveness in some species of Leishmania. **Objective:** Review evidence for the efficacy and safety of miltefosine alone or in combination product for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **Method:** The mini-HTA will follow Ministry of Health Guidelines From the question PICO (population: people with LTA; intervention: miltefosine monotherapy or in combination with other drugs; comparison: meglumine antimoniate; outcome: cure rate in six months, cure rate in three months, adverse events), bibliographic search was conducted in the databases MEDLINE, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Science Direct, and Centre for Reviews and Dissemination, using the terms MeSH "Leishmaniasis, Cutaneous", "miltefosine" and "meglumine". The search was carried out between August and September 2015. **Results:** Of the 88 articles found, 14 answered the question PICO, and 6 were selected for the preparation of this HTA. Clinical trials show cure rates in six months ranging from 58.6 to 87.9% in the treatment group miltefosine and 53.3 to 93.7% in the treatment group with meglumine. Calculation of RR this outcome studies demonstrated a small association between miltefosine and the curing rate at six months (RR = 1.02). Only one study reported cure rate in three months, 67.6% and 78.3% in the miltefosine and meglumine group, respectively. As for security, miltefosine showed minor adverse events compared with meglumine, the most common being gastrointestinal symptoms.

Keywords: American cutaneous leishmaniasis; Miltefosine; Meglumine; Technology Assessment, Biomedical

LISTA DE TABELA

Tabela 1: Pergunta estruturada PICOT do Parecer Técnico-Científico.....	16
Tabela 2: Estratégia de busca por bases de dados.....	17
Tabela 3: Características dos estudos incluídos	20
Tabela 4: Avaliação de qualidade segundo Risco de Viés Cochrane.....	22
Tabela 5: Cura em seis meses, segundo estudos selecionados.....	24
Tabela 6: Medidas de associação para taxa de cura em seis meses.....	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos	19
--	----

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato aminotransferase
DNDi	<i>Drugs for Neglected Diseases initiative</i>
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IM	Via Intramuscular
IV	Via Intravenosa
LC	Leishmaniose Cutânea
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
ME	Meglumina
MI	Miltefosina
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTC	Parecer Técnico-Científico
SGI	Sintomas gastrointestinais
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	9
CONTEXTO	10
1. INTRODUÇÃO	13
2. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	16
3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	17
4. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ARTIGO	18
5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS	19
6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	21
7. SÍNTESE DOS RESULTADOS POR DESFECHOS	23
7.1 Taxa de cura	23
7.2 Falha clínica.....	25
7.3 Score de gravidade	25
7.4 Eventos adversos	25
8. DISCUSSÃO	29
8.1 Implicações para o contexto	29
8.2 Implicações para pesquisas transnacionais	30
8.3 Limitações	31
9. RECOMENDAÇÕES	32
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXO A	36
ANEXO B	40

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade da recomendação:

Tecnologia: Miltefosina

Indicação: Tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana

Caracterização da tecnologia: Medicamento indicado para câncer, que, entretanto, apresentou efetividade em algumas espécies de *Leishmania*. De administração oral, a miltefosina ainda não possui registro na Anvisa, entretanto, a droga foi aprovada em 2014 pelo FDA para tratamento de LTA e desde 2010 foi incluída na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais pela OMS.

Pergunta: O uso da miltefosina para tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana é mais eficaz e segura comparada à meglumina?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada busca bibliográfica entre agosto e setembro de 2015 nas bases de dados MEDLINE, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register), Science Direct, e Centre for Reviews and Dissemination, utilizando os termos MeSH "Leishmaniasis, Cutaneous", "miltefosine" e "meglumine". Foi identificado um total de 88 estudos, sendo seis selecionados para a formulação deste parecer, todos ensaios clínicos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os ensaios clínicos mostram taxas de cura em seis meses que variam de 58,6 a 87,9% no grupo de tratamento com miltefosina e de 53,3 a 93,7% no grupo de tratamento com a meglumina. Cálculo de RR dos estudos com esse desfecho demonstrou haver uma pequena associação entre a miltefosina e a taxa de cura em seis meses (RR=1,02). Somente um estudo apontou taxa de cura em três meses, de 67,6% e 78,3% no grupo da miltefosina e da meglumina, respectivamente. Quanto a segurança, a miltefosina apresentou eventos adversos de menor gravidade comparado à meglumina, sendo os mais frequentes os sintomas gastrointestinais.

CONTEXTO

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico é avaliar a efetividade e segurança da miltefosina em monoterapia ou em associação medicamentosa para tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana.

Dentre as motivações para a elaboração do mesmo, temos que a meglumina é um medicamento da década de 1940, de administração parenteral e que apresenta alta toxicidade ao paciente. Na última década, a descoberta da miltefosina, medicamento antineoplásico, usado também no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) demonstrou eficácia e segurança, sendo uma opção para os portadores da doença. Com administração oral, a miltefosina foi registrada para tratamento da Leishmaniose Cutânea (LC) em alguns países como os Estados Unidos da América e a Índia. A literatura reporta que a miltefosina é indicada ainda nos casos de leishmaniose cutânea em crianças, doentes renais e cardíacos.

A antiga CITEC (Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) deliberou a introdução de miltefosina desde o ano de 2010. Entretanto, não houve mudança quanto ao registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e quanto à implementação da decisão de incorporação do medicamento pelo Sistema Único de Saúde. Assim, faz-se necessário sistematizar as evidências disponíveis acerca da tecnologia para apoiar a elaboração de protocolo clínico e diretriz terapêutica.

Atualmente, a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) atua em uma série de iniciativas que compõe uma rede de pesquisa translacional em leishmanioses. Esse estudo é um braço da contribuição do Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS) para o referido programa.

1. INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Cutânea (LC) é um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, em especial, em países em desenvolvimento. Estima-se que entre os anos de 2005 a 2013, 1,7 milhão de casos foram notificados de LC em todo o mundo, sendo aproximadamente 11% dessas notificações no Brasil (Who, 2015). Diz-se Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) as manifestações cutâneas e mucosas de diferentes tipos de *Leishmanias sp.* distribuídas no Continente Americano, sendo notificados casos desde o sul dos Estados Unidos da América até o norte da Argentina.

Transmitida por protozoários do gênero *Leishmania*, é uma doença infecciosa, de transmissão vetorial e que acomete pele e mucosas (Brasil e Ministério Da Saúde, 2010). A transmissão ocorre com a picada de uma fêmea de insetos flebotomíneos infectada e o período de incubação da doença é de, em média, dois a três meses.

No Brasil, a doença alcançou elevada taxa de incidência a partir de 1980 e o Ministério da Saúde (MS) estima que já foram confirmados mais de 336 mil casos da doença desde então. Somente no ano de 2013, foram notificados 18.675 casos confirmados de LTA¹, sendo que a taxa de detecção no país foi de 9,16/100.000 habitantes. As taxas mais elevadas da doença ocorrem na região Norte, sendo de 4 a 6 vezes maior que a média nacional, sendo a taxa de detecção de 50,1/100.000 habitantes.

Entre 2001 e 2013, a média da taxa de detecção da doença no Norte foi de 65/100.000 habitantes, enquanto a média nacional foi de 12,92/100.000 habitantes². Quando analisado por Unidade Federada (UF), o Acre apresentou maiores taxas de detecção, com média de 160,27/100.000 habitantes, seguido do Mato Grosso com 111,82, Amapá com 94,85 e Roraima com 92,42/100.000 habitantes.

A LTA é uma doença típica de populações em vulnerabilidade socioeconômica. Se estratificados por escolaridade no ano de 2013, tem-se que 52,7% dos casos confirmados não haviam concluído o ensino fundamental. No mesmo ano, quando estratificado por raça, tem-se que 73,4% dos casos confirmados são negros¹.

¹ Dados do Sinan. Acesso em 6 de outubro de 2015.

² Dados do Sala de Apoio à Gestão Estratégica. Acesso em 6 de outubro de 2015.

Poucos são os avanços farmacológicos para LC. Os antimoniais pentavalentes são os mais prescritos para o tratamento da doença, sendo o antimoniato de meglumina o utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) desde o ano 2000. A meglumina é o fármaco de primeira escolha para tratamento da LTA, sendo administrado via intramuscular (IM) ou intravenosa (IV) e requer administração sob acompanhamento clínico e laboratorial por ser cardiotoxico, hepatotóxico e nefrotóxico (Silva Junior, 2001).

A meglumina é apresentada comercialmente em frascos de 5ml e contém 1,5g do antimoniato bruto, correspondendo a 405mg de antimoniais pentavalentes. É contraindicada para pacientes sensíveis à droga, com condições crônicas, como insuficiência renal, cardíaca ou hepática, a crianças, gestantes ou mulheres em amamentação. As reações adversas mais comuns incluem dor no local de aplicação, dor muscular e articular, náuseas, vômito, cefaleia, febre, anorexia, alterações na função hepática, níveis de lipase e amilase, leucopenia, anormalidades no eletrocardiograma (ECG)³.

Reações adversas raras incluem mal-estar geral, dispneia, erupção cutânea, edema facial, dor abdominal, alterações nos testes da função renal (elevação dos níveis de creatinina e ureia), pancreatite e arritmias severas. Podem ocorrer ainda reações do tipo febris transitórias, acompanhadas por calafrios ou sensação de desmaio com sudorese, e tosse associados ao antimônio podem ocorrer no início do tratamento⁶.

A meglumina é comercializada como Glucantime© (Sanofi-aventis) e possui apresentação de 25 e de 50 ampolas, variando de R\$ 119,68 a 204,24 para a primeira forma e de 239,36 a 408,47 para a segunda⁴.

Se analisado os custos do medicamento meglumina, considerando o uso de 20 mg/kg/dia por vinte dias em um adulto com média de 60 Kg, tem-se que seriam necessárias três ampolas por dia, um total de 60 ampolas para o tratamento medicamentoso. Considerando ainda que para o tratamento com o medicamento de

³ ANVISA. Dado disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=991282015&pIdAnexo=2435258

⁴ ANVISA. Dado disponível em http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/cc2b47004a09f81db4a3bcbb505253ad/LISTA+CONFORMIDADE_2015-09-28.pdf?MOD=AJPERES

um paciente nas condições citadas anteriormente, sendo descartado o excedente do medicamento, seria necessária a aquisição de uma caixa com 50 ampolas e uma caixa com 25. Logo, o custo da meglumina variaria entre R\$ 359,04 a R\$ 612,71.

Uma das alternativas para o tratamento da LC é a miltefosina, medicamento indicado para câncer, porém, é reportado em literatura efetividade em algumas espécies de *Leishmania*. A miltefosina é apresentada em forma oral e Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) reportam efeitos adversos mais frequentes como sendo sintomas gastrointestinais com Critérios Comuns de Toxicidade de grau 1 e de grau 2, vômito, inchaço testicular doloroso, além de alterações nos níveis de creatinina e elevação das enzimas hepáticas. A miltefosina ainda não possui registro na ANVISA para tratamento de LTA.

A miltefosina é comercializada como Miltex© (forma genérica) e Impavido© (Paladin, Canadá). Segundo OMS, em 2010 o preço do medicamento era de € 45,28–54,92 por 56 (50 mg) capsulas para adultos e de € 34,36–39,30 por 56 (10 mg) capsulas para crianças (Who, 2010). [Conversão para a média anual do câmbio em 2010 e aplicado taxa de inflação entre jan/2010 e nov/2015, valores de R\$ 166,44 a R\$ 219,77 para adultos e R\$ 137,48 a R\$ 157,26 para crianças]⁵

Para a miltefosina, considerando o uso de 2,5 mg/kg/dia por vinte e oito dias em um adulto com média de 60 Kg, tem-se que seriam necessários três comprimidos por dia, um total de 84 comprimidos. Sendo considerado o descarte do excedente, tem-se que necessitaria da aquisição de duas caixas do medicamento para tratamento de um adulto nas condições descritas anteriormente. Assim, o custo da miltefosina varia entre R\$ 332,88 a R\$ 439,54. Ressalta-se, entretanto, que o custo do tratamento da doença envolve outros que não somente o medicamento e que os mesmos não serão calculados neste trabalho.

⁵ Taxa de conversão de 1 euro para 2,7133 reais (média anual de 2010). Correção da taxa de inflação (IPCA Geral) de 47,02%.

2. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a elaboração do PTC estabeleceu-se a pergunta estruturada “O uso da miltefosina é eficaz e seguro para portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana comparada à meglumina?”, apresentada abaixo:

Tabela 1: Pergunta estruturada PICOT do Parecer Técnico-Científico

População	Portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana
Intervenção	Miltefosina em monoterapia ou associada com outras drogas
Comparação	Antinomiato de meglumina
Outcome (Desfecho)	Taxa de cura em seis meses; taxa de cura em três meses; eventos adversos moderados; eventos adversos graves;
T	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais com grupo controle

Fonte: elaboração própria

Uma vez estabelecida a pergunta PICOT, realizou-se busca em literatura com os descritores “Leishmaniasis Cutaneous”, “miltefosine”, “meglumine”. Foi montada estratégia de busca para cada base de dados (Tabela 2), sendo que foi realizada duas buscas na Cochrane, uma na Cochrane Library e outra na Cochrane via BVS, pois foram encontradas divergências nas buscas. Assim, para garantir a localização do maior número de evidências, decidiu-se por manter ambas as estratégias.

Tabela 2: Estratégia de busca por bases de dados

Fonte de Informação	Termos de busca	Registros encontrados
PubMed	"Leishmaniasis, Cutaneous" [Mesh] AND ("miltefosine" [Supplementary Concept]) AND ("meglumine" [Mesh])	23
BVS	(mh:("leishmaniasis cutanea")) AND (tw:("miltefosina")) AND (tw:("meglumina"))	2
Cochrane Library	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND ("miltefosine" AND "meglumine")	9
Cochrane via BVS	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND "miltefosine" AND "meglumine"	13
Science Direct	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND miltefosine AND meglumine	30
CRD	"Leishmaniasis, Cutaneous"	11

Fonte: elaboração própria

3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Incluiu-se apenas *Leishmania* em Humanos, sendo caracterizado como "Leishmaniose Cutânea", "Mucosa" ou "Mucocutânea" do "Novo Mundo". Excluiu-se LC do "Velho Mundo" e que não utilizava como intervenção a "miltefosina" e como controle a "meglumina" ou o contrário. Não foi aplicado critério de exclusão com relação à linguagem e ao ano de publicação do estudo. As buscas ocorreram entre agosto e setembro de 2015.

4. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ARTIGO

Foram localizados 88 estudos nas bases de dados descritas no tópico acima. Buscou-se também estudos não publicados ou apresentados em eventos científicos por meio do buscador “Google Scholar” utilizando como busca “*Leishmaniasis cutâneas AND miltefosine AND meglumine*”. Contudo, não foi localizado nenhum estudo que se enquadrasse na pergunta de pesquisa diferente das buscas em literatura.

Após remoção de duplicadas, restou um montante de 70 publicações para a leitura de título e resumo. Ao concluir essa etapa, foram selecionados 14 estudos para a leitura completa. Desses, um foi excluído por não possuir texto completo (Minodier *et al.*, 2005), um por ser um estudo descritivo das tecnologias disponíveis para tratamento da LTA (Minodier e Parola, 2007), dois por serem revisões sistemáticas que não utilizava estudos primários com meglumina como comparador (ALMEIDA & SANTOS, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2011) e quatro por serem revisões sistemáticas que utilizaram os mesmos estudos primários que foram localizados na busca (Tuon *et al.*, 2008; González *et al.*, 2009; Almeida e Santos, 2011; Oliveira *et al.*, 2011; Fontenele E Silva *et al.*, 2013; Reveiz *et al.*, 2013; Burden-Teh, Wooton e Williams, 2014). Assim, incluiu-se seis ensaios clínicos (Soto *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2010; Vélez *et al.*, 2010; Chrusciak-Talhari *et al.*, 2011; Rubiano *et al.*, 2012; Garcia *et al.*, 2014). O resultado pode ser conferido na Figura 1.

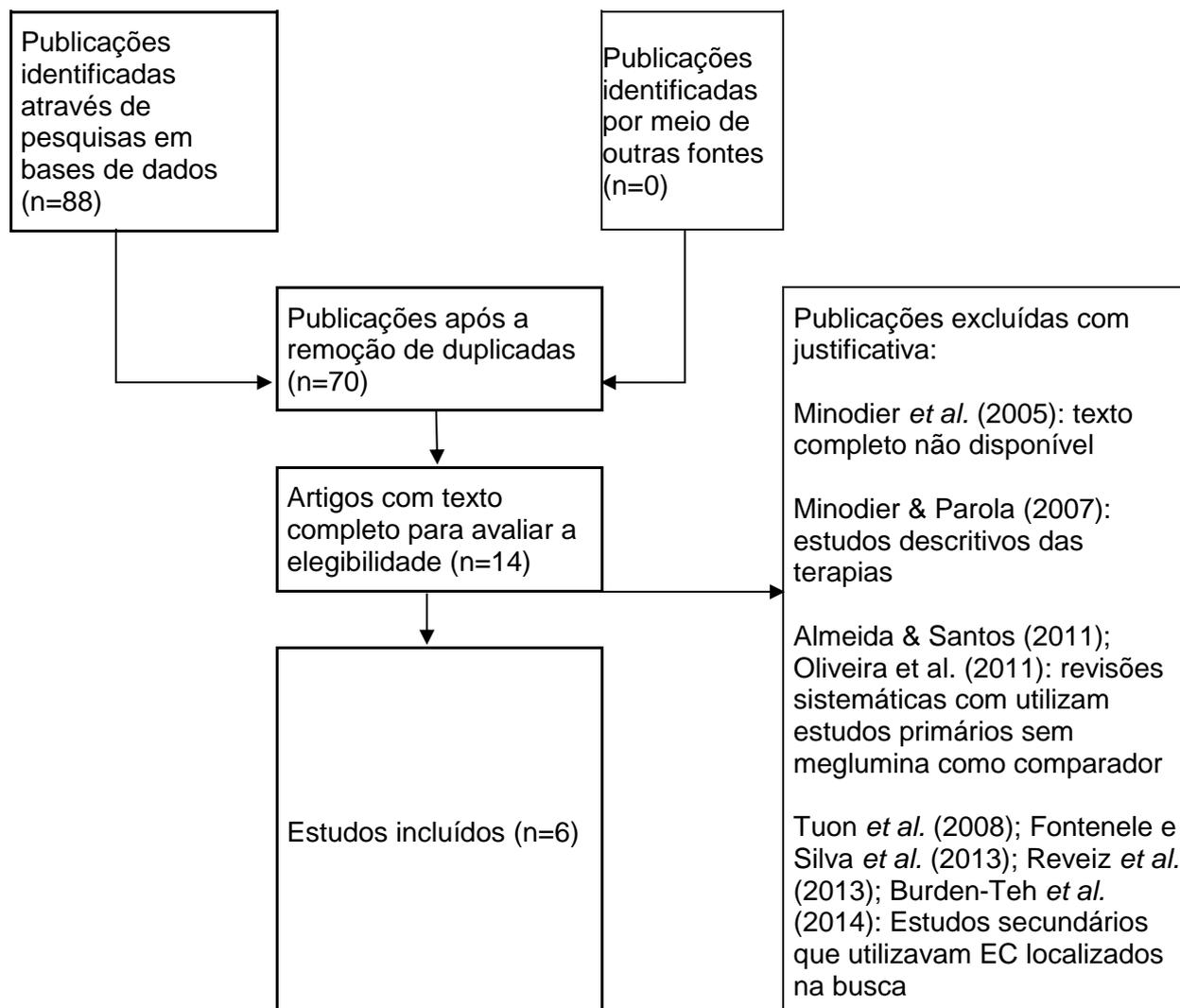


Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos

Fonte: elaboração própria

5. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Dos estudos incluídos, quatro possuíam pacientes com *Leishmania braziliensis*, três com *Leishmania guyanensis*, dois com *Leishmania panamensis* e um com *Leishmania amazonensis*. As características dos estudos incluídos podem ser encontradas em forma sumária na Tabela 3 ou completa no ANEXO A.

Os sete estudos incluídos eram ensaios clínicos randomizados (ECR) utilizando a miltefosina via oral em comparação com a meglumina via parenteral, sendo três ECR de administração intramuscular, um intravenoso e dois não informados.

Tabela 3: Características dos estudos incluídos

	N (MI/ME)	Esquema terapêutico	Desfechos
Soto et al (2008)	62 (44/18)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME IM- 20 mg/kg/d por 20d	Taxa de cura em um mês Taxa de cura em seis meses
Machado et al (2010)	90 (60/30)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME IV - 20 mg Sbv/kg/d por 20d	Taxa de cura em seis meses < 12 anos > 12 anos
Vélez et al (2010)	228 (145/143)	MI - cápsula de 50 mg três vezes ao dia por 28d ME - 20 mg/kg/dia por 20d	Taxa de cura em 3 meses Taxa de cura em 6 meses
Chrusciak- Talhari et al (2011)	90 (60/30)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME parental - 15-20 mg/Sb/kg/d por 20d	Taxa de cura em seis meses < 12 anos > 12 anos
Rubiano et al (2012)	116 (58/58)	MI - 1,8-2,5 mg/kg/d por 28d ME IM - 20 mg Sb/kg/d por 20d	Taxa de falha clínica Taxa de cura em 26 semanas < 7 anos > 7 anos
García Bustos et al (2014)	19 (10/9)	MI - 2,5-3,3 mg/kg/d por 28-35d ME IM - 10-20 mg/kg/d por 28-35d	↓ Score de gravidade + 90% 50-90% N médio de feridas afetas

Fonte: elaboração própria

Nota: MI – miltefosina; ME – meglumina; IM - intramuscular; IV –intravenosa

6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Utilizou-se para avaliação de qualidade da evidência a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane, traduzida e adaptada por Carvalho, Silva e Grande (2013). A avaliação da qualidade é apresentada na Tabela 4. O ANEXO B apresenta de forma detalhada a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.

Foram atribuídos valores para cada avaliação das dimensões, sendo: avaliação de baixo risco de viés = 1; risco de viés incerto = 0; alto risco de viés = -1. A seguir, calculou-se a média e o resultado foi convertido em uma escala de 0 a 1, onde de 0 a 0,33 representa uma avaliação de alto risco de viés, de 0,34 a 0,66 de risco de viés incerto e de 0,67 a 1 de baixo risco de viés.

Observou-se que dos seis estudos incluídos, quatro foram avaliados como “Risco Incerto de Viés”, pois não informavam características essenciais para a avaliação dos mesmos. Nenhum artigo informou como foi realizada a ocultação de alocação, fator que reduziu a avaliação de qualidade de todos os estudos. Como as formas de administração dos medicamentos eram diferentes, oral e parenteral, julgou-se que o não cegamento não interferiria os desfechos avaliados, uma vez que a administração de placebo via parenteral pode ocasionar eventos adversos nos pacientes. Ademais, julgou-se mais importante o cegamento para os avaliadores dos desfechos do que para os pacientes e pesquisadores.

Tabela 4: Avaliação de qualidade segundo Risco de Viés Cochrane

Dimensão	Soto	Vélez	Machado	Chrusciak-Talhari	Rubiano	García Bustos
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)						
Ocultação de alocação (Viés de seleção)						
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)						
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)						
Desfechos incompletos (Viés de atrito)						
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)						
Outras fontes de viés						

Fonte: elaboração própria

 baixo risco de viés risco de viés incerto alto risco de viés

7. SÍNTESE DOS RESULTADOS POR DESFECHOS

7.1 Taxa de cura

Segundo o encontrado em literatura, a eficácia e a segurança da miltefosina se assemelha à meglumina.

Quando avaliado a taxa de cura em seis meses, Soto *et al.* (2008) encontraram que 87,8% dos pacientes do grupo experimental foram considerados curados (36/41), enquanto que no grupo controle a taxa de cura foi de 93,7% (15/16), porém, não houve diferença estatística entre os grupos. Semelhante aos autores, Vélez *et al.* (2010) encontraram taxa de cura em seis meses de 58,6% no grupo experimental (85/145), comparado a 72,0% ao grupo controle (103/143).

Já Machado *et al.* (2010) encontraram uma taxa de cura de 75% (45/60) e de 53,3% (16/30) no grupo da miltefosina e no da meglumina, respectivamente (diferença de 21,7%, IC95% 0,008% a 42,7%, $p=0,04$), enquanto que Chrusciak-Talhari *et al.* (2011) relataram taxa de 68,3% (41/60) e de 53,3% (16/30), respectivamente ($p=0,05$). Rubiano *et al.* (2012) analisaram a taxa de cura em 26 semanas, sendo de 68,9% (40/58) no grupo controle e 82,7% (48/58) no grupo experimental.

Somente Vélez *et al.* (2010) apontaram taxa de cura em três meses de 67,6% (98/145) no grupo experimental e 78,3% (112/143) no grupo controle. A taxa de cura em um mês foi avaliada por Machado *et al.* (2010), sendo de 81,7% no grupo da miltefosina e de 60% no grupo da meglumina.

Quando estratificado taxa de cura por idade, Rubiano *et al.* (2012) encontraram que em crianças menores de 7 anos, a miltefosina obteve significância estatística quando comparada à meglumina, com 89,9% e 57,1%, respectivamente ($p=0,008$). A resposta da meglumina é mais baixa em grupos de maiores de 7 anos, sendo de 57,1%, enquanto o que a miltefosina é de 80% ($p=0,06$).

A taxa de cura em seis meses em menores de 12 anos foi relatado por Chrusciak-Talhari *et al.* (2011) e por Machado *et al.* (2010). Chrusciak-Talhari *et al.* (2011) reportaram que não houve diferença estatística entre os grupos de 2-12 anos (63,1% [12/19] *versus* 55,5% [5/9], $p=0,65$). Machado *et al.* (2010) encontraram resultado semelhante no mesmo grupo etário, com uma taxa de cura de 68,2% no grupo da miltefosina e de 70% no grupo da meglumina ($p=1,0$).

Vélez *et al.* (2010) foi o único estudo que repostou a taxa de cura entre as espécies *L. panamensis* e *L. braziliensis* com as duas intervenções medicamentosas. Segundo os autores, a taxa de cura no grupo controle foi de 71,9% em *L. panamensis* e de 65,4% em *L. braziliensis*, enquanto no grupo experimental foi de 60% e de 49%, respectivamente. Não foi encontrada associação entre a eficácia do tratamento (meglumina $p=0,5$; miltefosina $p=0,3$) entre espécies de *Leishmania*.

Utilizou-se dos dados do desfecho primário selecionado, taxa de cura em seis meses (Tabela 5) para calcular o risco do tratamento (R(MI)), risco do controle (R(ME)) e o risco relativo (RR) dos estudos selecionados (Tabela 6).

Tabela 5: Cura em seis meses, segundo estudos selecionados

	Miltefosina			Meglumina		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Soto <i>et al.</i> 2008	36	8	44	15	3	18
Machado <i>et al.</i> 2010	45	15	60	16	14	30
Vélez <i>et al.</i> 2010	85	60	145	103	40	143
Chrusciak-Talhari <i>et al.</i> 2011	41	19	60	16	14	30
Rubiano <i>et al.</i> (2012)	48	10	58	40	18	58
Total	255	112	367	190	89	279

Fonte: elaboração própria

Tabela 6: Medidas de associação para taxa de cura em seis meses

	R(MI)	R(ME)	RR	IC
Soto <i>et al.</i> 2008	0,81818	0,83333	0,98182	0,806-1,377
Machado <i>et al.</i> 2010	0,75000	0,53333	1,40625	0,982-2,125
Vélez <i>et al.</i> 2010	0,58621	0,72028	0,81386	0,684-0,974
Chrusciak-Talhari <i>et al.</i> 2011	0,68333	0,53333	1,28125	0,881-1,992
Rubiano <i>et al.</i> 2012	0,82759	0,68966	1,20000	0,955-1,464

Fonte: elaboração própria

Notas: RR - risco relativo; R(MI) – risco miltefosina; R(ME) – risco meglumina

Negrito – estudos com baixo risco de viés, segundo avaliação

Cálculo realizado com a ferramenta “Calculator EBEM”

7.2 Falha clínica

O desfecho de falha clínica foi relatado por Rubiano *et al.* (2012), onde os autores apontaram uma porcentagem de falha clínica de 17,2% (IC98%: 5,7-28,7%) no grupo experimental e de 31% (IC98%: 16,9-45,2%) no grupo controle. A diferença entre os dois grupos foi de 13,8% (IC98%: 4,5-32%). Os autores também avaliaram a porcentagem de falha clínica quanto à espécie de *Leishmania*, onde para a *L. panamensis* a porcentagem de falha clínica foi mais alta no grupo controle, com 36,8%, do que no grupo experimental, com 8,3% ($p=0,02$). Segundo os autores, há uma possível associação entre espécie e eficácia, porém, sem significância no teste Mantel-Haenszel de homogeneidade.

7.3 Score de gravidade

Garcia *et al.* (2014) estudaram como desfecho primário o score de gravidade das lesões, calculado a partir da redução do tamanho das lesões. No grupo experimental houve uma diminuição de mais de 90% do score de gravidade das lesões mucosas em 5/8 pacientes (62,5%) e diminuição entre 50-90% em 2/8 pacientes (25%). No grupo controle, houve diminuição de mais de 90% em 5/10 (50%) e entre 50-90% em 3/10 pacientes (33,3%). O número médio de feridas afetadas foi de 3,3 ($\pm 1,2$) no grupo experimental e de 3,7 ($\pm 0,7$) no grupo controle.

7.4 Eventos adversos

No grupo tratado com miltefosina, Soto *et al.* (2008) relataram que os sintomas gastrointestinais (SGI) foram os eventos adversos primários mais comuns, com queixa em 61% dos pacientes (27/44) e média de 3 dias de duração (1-10 dias). Machado *et al.* (2010) reportaram incidência de 78,3% dos pacientes com algum tipo de evento adverso, sendo que 41,7% dos pacientes tiveram ocorrência de vômito, 40% de náuseas e 23,3% de dor abdominal.

Vélez *et al.* (2010) afirmou haver associação da miltefosina com vômito e náuseas (73/129 e 97/129, respectivamente; $p<0,001$), entretanto, ela foi associada à dor abdominal ($p<0,05$) apenas ao término do tratamento (9/129). Segundo achados de Chrusciak-Talhari *et al.* (2011), o evento adverso mais relatado foi vômito, reportado por 28/58 pacientes (48,3%). Desses, 41% (7/17) com CTC grau 1 e 45,5%

(5/11) CTC grau 2. Na segunda semana de tratamento, dois pacientes desenvolveram inchaço testicular doloroso. Disfunções renais foram incomuns e transitórias. Creatinina e níveis BUN estavam acima dos valores de referência em 4 pacientes (três com CTC grau 1 e um com CTC grau 2) e voltaram aos níveis normais após duas semanas do término do tratamento. A elevação média a moderada de enzimas do fígado foram detectadas em seis pacientes e normalizadas após o tratamento.

Chrusciak-Tahari *et al.* (2011) trazem ainda as médias dos valores dos exames laboratoriais no início e no término do tratamento \pm a diferença média (intervalo), sendo: 1) Ureia) média do início do tratamento $23,5 \pm 7,3$ (6-41), média ao término do tratamento $28,5 \pm 9,3$ (11-55); 2) Creatinina: média do início do tratamento $0,72 \pm 0,26$ (0,3-1,4), média ao término do tratamento $0,95 \pm 0,51$ (0,2-3,6); 3) Aspartato aminotransferase (AST): média do início do tratamento $28,2 \pm 11$ (16-71), média ao término do tratamento $32,8 \pm 24$ (13-187); e, 4) Alanina aminotransferase (ALT): média do início do tratamento $38,1 \pm 11,5$ (24-86), média ao término do tratamento $48,1 \pm 26$ (3-152).

No estudo de Rubiano *et al.* (2012) 48 dos 57 pacientes reportaram efeitos adversos. O aumento dos níveis de enzimas hepáticas AST ocorreu em 5/57 pacientes e ALT em 2/57. Sintomas gastrointestinais foram mais frequentes nesse grupo, incluindo náuseas (9/57; $p=0,02$) e vômito (15/57; $p<0,001$).

Segundo Garcia *et al.* (2014), 8/9 pacientes tratados com miltefosina apresentaram sintomas gastrointestinais, 5 dos nove apresentaram vômito e 2 náuseas, epigastralgia, distensão epigástrica, sensação de saciedade precoce e plenitude pós-prandial. Um paciente apresentou aumento de uremia e amilasemia ao final da primeira semana.

No grupo tratado com meglumina, Soto *et al.* (2008), identificaram que 13 relatos de artralguas e/ou dor no local da injeção dos 18 pacientes, com a média de 7 dias (5-14 dias) de sintomas. Machado *et al.* (2010), demonstraram que 76,7% dos pacientes tratados com meglumina reportaram algum evento adverso, sendo que 20,7% se queixaram de artralgia, 20,7% de mialgias e 23,3% de febre.

Segundo Vélez *et al.* (2010), com exceção dos sintomas gastrointestinais, os eventos adversos são, em geral, mais frequentes e mais graves no grupo controle, de meglumina. A frequência de eventos adversos como febre, mialgia, artralgia e cefaleia

são maiores nesse grupo. Ademais, ao final do tratamento, a avaliação dos efeitos adversos pode ser associada ao grupo controle ($p < 0,001$).

Chrusciak-Talhari *et al.* (2011) relataram que foi detectada uma transição rápida dos níveis de enzimas hepáticas em dois pacientes e a artralgia foi reportada em 33% dos pacientes tratados com meglumina (10/30). Eles também afirmaram que alterações renais, hepáticas, pancreáticas e hematológicas foram mais frequentes nesse grupo do meio para o final do tratamento. Ao final da avaliação, foi encontrada associação entre a meglumina e o incremento dos níveis de amilase ($p < 0,05$), sendo que em alguns casos, chegou ao grau 3. Os autores trazem ainda as médias dos valores dos exames laboratoriais no início e no término do tratamento \pm a diferença média (intervalo), sendo: 1) Ureia) média do início do tratamento $23,9 \pm 6,6$ (8-40), média ao término do tratamento $21,9 \pm 7,5$ (12,38); 2) Creatinina: média do início do tratamento $0,70 \pm 0,22$ (0,3-1,1), média ao término do tratamento $0,78 \pm 0,29$ (0,3-1,3); 3) Aspartato aminotransferase (AST): média do início do tratamento $30,9 \pm 17,2$ (17-95), média ao término do tratamento $44,3 \pm 28,7$ (24-166); e, 4) Alanina aminotransferase (ALT): média do início do tratamento $41,5 \pm 19,3$ (25-120), média ao término do tratamento $58,6 \pm 56,1$ (28-318).

Para Rubiano *et al.* (2012), 43/57 pacientes que fizeram uso da meglumina se queixaram de algum efeito adverso. O aumento dos níveis de enzimas hepáticas AST ocorreu em 16 dos 57 pacientes e ALT em 10/57. Febre e perda de apetite foram mais frequentes no grupo da meglumina em comparação à miltefosina, porém, sem significância estatística.

No estudo de Garcia *et al.* (2014), 3 dos 10 pacientes da meglumina apresentaram astenia, artralgia local e generalizada e cefaleia, 2 tiveram dor no local da injeção, febre e mialgia local e generalizada. Um paciente apresentou *rash* cutâneo generalizado autolimitado de 24h de duração e outro apresentou alterações cardiográficas na última semana de tratamento.

Quanto aos eventos adversos graves, quatro pacientes apresentaram eventos adversos graves, sendo três não relacionadas ao tratamento (duas mortes em serviço militar e uma punhalada) no estudo de Vélez *et al.* (2010). Desses, um voluntário para o grupo da miltefosina apresentou hematêmese, que foi tratado clinicamente até a sua recuperação.

8. DISCUSSÃO

A melhor evidência disponível em literatura é uma revisão sistemática com metanálise de Reveiz *et al.* (2013) que demonstra que para o desfecho taxa de cura em seis meses o RR encontrado foi de 1,12, favorável à miltefosina, variando entre 0,85 a 1,47 ($p=0,42$). Verifica-se que a miltefosina apresenta uma sutil melhora na eficácia do tratamento, embora não seja estatisticamente significativa.

Estudo de não inferioridade (Rubiano *et al.*, 2012) demonstrou mesmo padrão de falha clínica da miltefosina comparada à meglumina em crianças. Tal evidência é de suma importância para esta faixa etária, uma vez que o sistema imunológico infantil ainda está em fase de desenvolvimento. A LTA normalmente apresenta quadros de lesão única e pode ter cura espontânea em função da atuação do sistema imunológico do paciente.

As evidências encontradas quanto à segurança também não apresentam grandes diferenças entre as formas de tratamento. A miltefosina apresentou uma incidência maior de sintomas gastrointestinais, enquanto para a meglumina os sintomas de dor articular e/ou muscular e elevação das enzimas hepáticas foram mais incidentes.

Fontenele e Silva *et al.* (2013) realizaram uma síntese de evidência para tratamento da LTA em grupos específicos. Embora o restrito número de estudos publicados, rebaixando o nível da evidência, os achados indicam que a miltefosina é recomendada para o tratamento de crianças, doentes renais e cardíacos (Fontenele e Silva *et al.*, 2013).

8.1 Implicações para o contexto

Uma vez que a eficácia e segurança das drogas são semelhantes, uma informação relevante para a incorporação do medicamento seria a avaliação econômica para o uso da miltefosina no tratamento de LTA. Desta forma, recomenda-se a realização de um estudo econômico completo.

Tendo em vista as evidências encontradas nesse PTC, um dos fatores que auxiliariam na tomada de decisão da incorporação ou não da miltefosina é a forma de administração do fármaco. Visto que a grande maioria dos casos de LTA foi notificada

na Amazônia Legal, a opção por um fármaco oral tem uma relevância ainda maior para a gestão. Outra O Norte e o Nordeste do país são as regiões que apresentam maiores assimetrias com relação às redes de atenção à saúde e à oferta de serviços. Além do problema quanto à alocação de profissionais de saúde, especialmente médicos, esses estados enfrentam problemas estruturais e logísticos que dificultam o acesso do paciente ao serviço de saúde. As iniquidades em saúde nessas regiões são visivelmente maiores do que no restante do país.

Atualmente, o tratamento com a meglumina necessita de cuidados médico-hospitalares devido a sua cardio, hepato e nefrotoxicidade. Sendo o Norte a região com menor número de médicos por habitantes (1/1.000 habitantes (Cremesp, 2013) o menor número de serviços de saúde para a população (6,72%), ter a opção de tratamento com uma droga oral e que poderia ser acompanhada na Atenção Básica seria de fundamental importância para o tratamento da doença (CREMESP, 2013, p. 33,119).

Além da milfetosina, encontramos na literatura ECR que estudavam outras drogas orais, como o allopurinol, cetoconazol, itraconazol e a pentoxifilina. Em revisão sistemática realizada por (González *et al.*, 2009)), o allupurinol apresentou boa eficácia comparada à meglumina IV. Estudos futuros devem ser realizados para verificar a eficácia e a segurança dos demais fármacos orais. Os ECR encontrados foram delineados com baixo número de pacientes e fragilidades metodológicas.

Houve pioneirismo brasileiro e de outros países da América Latina para o estudo da milfetosina para tratamento da Leishmaniose Cutânea. Como resultado, no último ano, o FDA utilizou de estudos brasileiros para a aprovação da droga no tratamento de LTA. E vale uma reflexão: os EUA possuem incidência de LTA ínfima comparada à brasileira. Ainda assim, o Impavido® foi aprovado para comercialização. No Brasil, entretanto, o medicamento não possui nem registro da Agência Regulatória. Ressalta-se que em 2010 a OMS já indicava a inclusão da milfetosina na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais.

8.2 Implicações para pesquisas transnacionais

Em 2003 foi fundada a *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) que tem por objetivo investigar, desenvolver e disponibilizar novas terapias para pacientes que

sofrem de alguma enfermidade negligenciada. A única organização latino-americana participante da DNDi é a Fundação Oswaldo Cruz. Em outubro, a DNDi recebeu verba de US\$ 2,34 Milhões para projeto voltado às Leishmanioses⁶. A iniciativa busca evidenciar a viabilidade de novos mecanismos para incentivo e otimização da pesquisa e desenvolvimento para as leishmanioses. Espera-se que em alguns anos exista uma alternativa mais eficiente e segura para tratamento da LTA.

Outra iniciativa foi a criação do Programa de Pesquisa em Leishmanioses: Uma solução para Saúde Pública. Trata-se de uma cooperação de diversas instituições e especialistas, liderada por unidades regionais da Fiocruz para identificar novos fármacos e realizar novos ensaios clínicos de boa qualidade para fármacos orais.

8.3 Limitações

A maior limitação deste PTC é a quantidade limitada de estudos primários disponível em literatura para tratamento de LC, movimento contrário à crescente produção de conhecimento científico. Uma das causas pode ser a falta de interesse das indústrias farmacêuticas em desenvolver medicamentos para doenças infecciosas e parasitárias.

⁶ Notícia disponível em <<http://www.dndial.org/pt/centro-de-documentacao/pres-releases/694-dndirecebeverbade2milhoesparaleish.html>>

9. RECOMENDAÇÕES

As evidências da miltefosina para tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana indicam uma relativa efetividade comparada à meglumina para o desfecho de taxa de cura em seis meses (RR = 1,02). Elas indicam ainda que a miltefosina apresenta efeitos adversos em menor gravidade, sendo a maior frequência os sintomas gastrointestinais.

A forma de administração do medicamento deve ser levada em consideração pois o tratamento oral para LTA favoreceria municípios com maiores assimetrias em saúde, como os municípios da Amazônia Legal, região mais afetada pela doença.

Recomenda-se, assim, o uso da miltefosina para tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana conforme já deliberado na CITEC em 2010, sendo necessária a elaboração de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

Considerando que se trata de doença de populações negligenciadas e aspectos incertos e/ou não incluídos que poderiam impactar no risco de viés, mais ensaios clínicos bem delineados, incluindo outras drogas de administração oral, precisam ser realizados. Ressalta-se ainda a importância de uma avaliação econômica para a miltefosina no tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, O. L.; SANTOS, J. B. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. **An Bras Dermatol**, v. 86, n. 3, p. 497-506, May-Jun 2011. ISSN 0365-0596.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8ª. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BURDEN-TEH, E.; WOOTON, C. I.; WILLIAMS, H. C. Can a simple outpatient-based treatment be used to treat cutaneous leishmaniasis in young children? A critically appraised topic. **British Journal of Dermatology**: epub p. 2014.

CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

CHRUSCIAK-TALHARI, A. et al. Randomized controlled clinical trial to assess efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 84, p. 255-60, 2011.

CREMESP. **Demografia Médica no Brasil**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Conselho Federal de Medicina, 2013. Disponível em: <
<http://www.cremesp.org.br/pdfs/DemografiaMedicaBrasilVol2.pdf>>.

FONTENELE E SILVA, J. S. et al. Treatment of American tegumentary leishmaniasis in special populations: a summary of evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 46, p. 669-677, 2013.

GARCIA, B. M. et al. [Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis]. **Medicina**, v. 74, p. 371-7, 2014.

GONZÁLEZ, U. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2009.

MACHADO, P. R. et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 4, n. 12, 2010. Disponível em: <

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79952554233&partnerID=40&md5=6813d1fee03bf98cd715c8262d9f1847> >.

MINODIER, P. et al. Management of cutaneous leishmaniasis in adults and children. **Médecine tropicale : revue du Corps de santé colonial.**, v. 65, n. 5, p. 487-495, 2005. Disponível em: <
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33644862163&partnerID=40&md5=bc9f8dfb22a1a1b01bbcc4b9409d7b0f> >.

MINODIER, P.; PAROLA, P. Cutaneous leishmaniasis treatment. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 3, p. 150-158, 5// 2007. ISSN 1477-8939. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893906001025> >.

OLIVEIRA, L. F. *et al.* Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. **Acta Tropica**, v. 118, n. 2, p. 87-96, 5// 2011. ISSN 0001-706X. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X11000325> >.

REVEIZ, L. *et al.* Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **Plos One**, v. 8, n. 4, p. e61843, 2013. Disponível em: <
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12013024379> >.

RUBIANO, L. C. *et al.* Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. **Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 4, p. 684-692, 2012. Disponível em: <
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84856241410&partnerID=40&md5=9a26eb77027c7544db300a264440dd61> >.

SILVA JUNIOR, J. B. D. Antimoniato de meglumina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p. 103-5, 2001. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822001000100017&lng=pt&tlng=pt >.

SOTO, J. *et al.* Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 78, p. 210-1, 2008.

TUON, F. F. *et al.* Treatment of New World cutaneous leishmaniasis: a systematic review with a meta-analysis. **International Journal of Dermatology**, v. 47, n. 2, p. 109-124, 2008. Disponível em: <
<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12008102784> >.

VÉLEZ, I. *et al.* Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 83, p. 351-6, 2010.

WHO. **Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases**. 949, T. R. S. Geneva 2010.

WHO [internet]. **Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported. Data by country**. 2015.

ANEXO A

Tabela A: Caracterização detalhada dos estudos incluídos

(Soto et al., 2008)
<p>Leishmania Leishmania braziliensis</p> <p>População (grupo experimental/grupo controle) 62 (44/18)</p> <p>Grupo experimental - posologia miltefosina - 2,5 mg/kg/dia por 28 dias</p> <p>Grupo controle - posologia meglumina intramuscular - 20 mg/kg/dia por 20 dias</p> <p>Desfechos Taxa de cura em um mês; Taxa de cura em seis meses</p> <p>Resultados Taxa de cura em um mês: MI: 70,45% ME: 88,89% Taxa de cura em seis meses: MI: 87,80% ME: 94,11%</p> <p>Desfechos Eventos Adversos</p> <p>Resultados MI: sintomas gastrointestinais relatados por 61,36% dos pacientes ME: 72,22% relataram artralgias e/ou dor no local da injeção</p>
(Machado et al., 2010)
<p>Leishmania L. (V.) braziliensis; L. (V.) guyanensis</p> <p>População (grupo experimental/grupo controle) 90 (60/30)</p> <p>Grupo experimental - posologia miltefosina - 2,5 mg/kg/dia por 28 dias</p> <p>Grupo controle - posologia meglumina intravascular - 20 mg Sbv/kg/dia por 20 dias</p> <p>Desfechos Taxa de cura em dois meses; Taxa de cura em seis meses; Taxa de cura em menores de 12 anos</p> <p>Resultados Taxa de cura em dois meses: MI: 60% ME: 81,7% Taxa de cura em seis meses por intenção de tratar: MI: 53,3% ME: 75% Diferença de 21,7%, IC95% 0,008% a 42,7%, p=0,04 Taxa de cura em menores de 12 anos</p>

MI: 68,2%

ME: 70%

p=1,0

Desfechos

Eventos Adversos

Resultados

MI: 78,3%; vômito = 41,7%, náuseas = 40% e dor abdominal = 23,3%

ME: 76,7%; artralgia = 20,7%, mialgias = 20,7% e febre = 23,3%

(Vélez *et al.*, 2010)

Leishmania

L. (V.) panamensis e L. (V.) braziliensis

População

(grupo experimental/grupo controle)

228 (145/143)

Grupo experimental - posologia

miltefosina - cápsula de 50 mg três vezes ao dia por 28 dias

Grupo controle - posologia

meglumina - 20 mg/kg/dia por 20 dias

Desfechos

Taxa de cura em 3 meses, Taxa de cura em 6 meses

Resultados

Taxa de cura em 3 meses:

MI: 67,59%

ME: 78,32%

Taxa de cura em seis meses por intenção de tratar:

MI: 58,62%

ME: 72,02%

Taxa de cura em seis meses por protocolo:

MI: 75,89%

ME: 85,12%

Taxa de cura em L. panamensis:

MI: 60%

ME: 71,9%

Taxa de cura em L. braziliensis:

MI: 49%

ME: 65,4%

Desfechos

Eventos Adversos

Resultados

MI: sintomas gastrointestinais, vômito, náuseas e dor abdominal

ME: febre, mialgia, artralgia e cefaleia

(Chrusciak-Talhari *et al.*, 2011)

Leishmania

Leishmania (Viannia) guyanensis

População

(grupo experimental/grupo controle)

90 (60/30)

Grupo experimental - posologia

miltefosina - 2,5 mg/kg/dia por 28 dias

Grupo controle - posologia

meglumina parental - 15-20 mg/Sb/kg/dia por 20 dias

Desfechos

Taxa de cura em seis meses

Resultados

Taxa de cura em 6 meses:

MI: 71,42%

ME: 53,57%

p=0,05

Taxa de cura em menores de 12 anos:

MI: 63,15%

ME: 55,55%

Desfechos

Eventos Adversos

Resultados

MI: vômito = 48,27%; inchaço testicular doloroso; disfunções renais transitórias; elevação média a moderada de enzimas do fígado

ME: artralgia = 33,33%; transição rápida dos níveis de enzimas hepáticas

(Rubiano *et al.*, 2012)

Leishmania

Leishmania panamensis; Leishmania guyanensis

População

(grupo experimental/grupo controle)

116 (58/58)

Grupo experimental - posologia

miltefosina - 1,8-2,5 mg/kg/dia por 28 dias

Grupo controle - posologia

meglumina intramuscular - 20 mg Sb/kg/dia por 20 dias

Desfechos

Taxa de falha clínica; Cura definitiva em 26 semanas.

Resultados

Taxa de falha clínica por intenção de tratar:

MI: 17,2% (IC98%: 5,7%-28,7%)

ME: 31% (IC98%: 16,9-45,2%)

Diferença entre os dois grupos:13,8% (IC98% 4,5-32%)

Cura definitiva em 26 semanas:

MI: 48/58

ME: 40/58

Cura definitiva em menores de 7 anos:

MI: 89,9%

ME: 57,1%

p= 0,008

Cura definitiva em maiores de 7 anos

MI: 80%

ME: 57,1%

p=0,06

Desfechos

Eventos Adversos

Resultados

MI: 84,21%; sintomas gastrointestinais, náuseas; vômito e dor abdominal

ME: 75,43%; aumento dos níveis de enzimas hepáticas AST e ALT; febre e perda de apetite

(Garcia *et al.*, 2014)

Leishmania

L. (V.) braziliensis, L. (L.) amazonensis

População

(grupo experimental/grupo controle)

19 (10/9)

Grupo experimental - posologia

miltefosina - 2,5-3,3 mg/kg/dia por 28-35 dias

Grupo controle - posologia

meglumina intramuscular - 10-20 mg/kg/dia por 28-35 dias

Desfechos

Score de gravidade das lesões mucosas; Número médio de feridas afetadas

Resultados

Redução do Score de gravidade das lesões mucosas em mais de 90%:

MI: 62,50%

ME: 50%

Redução do Score de gravidade das lesões mucosas em 50- 90%:

MI: 25%

ME: 30%

Número médio de feridas afetadas:

MI: 3,3 (\pm 1,2)

ME: 3,7 (\pm 0,7)

Desfechos

Eventos Adversos

Resultados

MI: sintomas gastrointestinais = 8/9; vômito = 5/9; náuseas = 2/9

ME: astenia, artralgia local e generalizada e cefaleia = 2/10; rash cutâneo generalizado autolimitado de 24h de duração = 1; alterações cardiográficas = 1

Fonte: elaboração própria

Nota: MI – miltefosina; ME - meglumina

ANEXO B

Tabela B: Avaliação de qualidade detalhada segundo Risco de Viés Cochrane

(Soto et al., 2008)		
Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento o julgamento
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Baixo risco	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgaram que o desfecho não se altera pela falta de cegamento
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Risco incerto	O estudo não relata esta informação
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Baixo risco	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés
<i>Risco de viés incerto</i>		
(Machado et al., 2010)		
Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Baixo risco	Geração de números randômicos por computador
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Risco incerto	O estudo não relata esta informação
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Risco incerto	O estudo não relata esta informação

Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Baixo risco	Não houve perda de dados dos desfechos
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

Risco de viés incerto

(Vélez et al., 2010)

Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Baixo risco	Geração de números randômicos por computador
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Baixo risco	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Risco incerto	O estudo não relata esta informação
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Alto risco	Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

Risco de viés incerto

(Chrusciak-Talhari et al., 2011)

Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Baixo risco	Geração de números randômicos por computador;
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento

Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Baixo risco	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Risco incerto	O estudo não relata esta informação
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Baixo risco	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

Baixo risco de viés

(Rubiano et al., 2012)

Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Baixo risco	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Baixo risco	Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Baixo risco	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Baixo risco	O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

Baixo risco de viés

(Garcia et al., 2014)

Viés	Julgamento do autor	Critério para julgamento
-------------	----------------------------	---------------------------------

Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	Baixo risco	Geração de números randômicos por computador
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Risco incerto	Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir o julgamento
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Baixo risco	Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Baixo risco	O estudo não relata esta informação
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Baixo risco	Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Alto risco	O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo
Outras fontes de viés	Baixo risco	O estudo parece estar livre de outras fontes de viés

Risco de viés incerto

Fonte: elaboração própria