

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM
POLÍTICAS PÚBLICAS EM SAÚDE
ESCOLA FIOCRUZ DE GOVERNO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Juliana da Motta Girardi

**MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS NOVAS E EMERGENTES
PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Brasília
2018

Juliana da Motta Girardi

**MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS NOVAS E EMERGENTES
PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de Governo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Políticas Públicas em Saúde na linha de pesquisa Vigilância e Gestão em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Flávia Tavares Silva Elias

Co-orientador: Prof.^o Dr.^o Daniel Savignon Marinho

Brasília
2018

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária: Maria dos Reis Barros Matos,
CRB-1nº1271

G521m Girardi, Juliana da Motta
Monitoramento de tecnologias novas e emergentes para o
tratamento da leishmaniose tegumentar americana. / Juliana
da Motta Girardi. — Brasília, 2018.
164p. il.

Orientadora: Flávia Tavares Silva Elias
Co-orientador: Daniel Savignon Marinho
Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas em Saúde) –
Fundação Oswaldo Cruz. Escola Fiocruz de Governo, 2018.

1. Leishmaniose tegumentar americana. 2. Tecnologias em
Saúde – avaliação. 3. Monitoramento de tecnologias novas e
emergentes. 4. Doenças negligenciadas. I. Título.

CDD:616

Juliana da Motta Girardi

**MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS NOVAS E EMERGENTES
PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR
AMERICANA**

Dissertação apresentada à Escola Fiocruz de
Governo como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Políticas Públicas em
Saúde na linha de pesquisa Vigilância e Gestão
em Saúde.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Flávia Tavares Silva
Elias

Co-orientador: Prof.^o Dr.^o Daniel Savignon
Marinho

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Flávia Tavares Silva Elias Fiocruz Brasília

Prof.^o Dr.^o Gerson Oliveira Penna Fiocruz Brasília

Prof.^o Dr.^o Daniel Savignon Marinho Fiocruz Rio de Janeiro

Prof.^o Dr.^o Ricardo de Godoi Matos Ferreira Fiocruz Rondônia

Prof.^a Dr.^a Erica Tatiane da Silva (Suplente) Fiocruz Brasília

Dedico este Trabalho a comunidade científica, gestores e populações portadoras de qualquer doença negligenciada, com o propósito de tentar diminuir a lacuna existente entre pesquisa e aplicabilidade

AGRADECIMENTO

Primeiramente a minha família, aos meus pais, Roberto e Claudia, aos meus irmãos Daniel e Cristine, por todo apoio, carinho, conselhos, sugestões, correções e incentivo para a realização deste trabalho.

A minha tia, Marcia Motta, pela dedicação, carinho, sugestões, correções, ensinamentos e principalmente apoio e incentivos nas horas difíceis.

À Doutora Flávia Elias, professora, orientadora e chefe, por toda dedicação, ensinamentos valiosos, pelo apoio e amizade e grande incentivadora deste trabalho.

Ao meu coorientador Daniel Marinho, pela paciência, auxílio, apoio e receptividade ao CDTS, contribuindo para meu aprimoramento.

Aos doutores Gerson Penna, Ricardo Godói e Erica Tatiane, por aceitarem fazer parte desta importante etapa em minha vida, contribuindo, com suas experiências e conhecimentos, para o meu aperfeiçoamento.

Aos amigos, em especial a Fernanda Rodrigues pelas horas de descontração, desabafos e conselhos maravilhosos e aos colegas de trabalho Erika Camargo e Marcelo de Jesus, pelo auxílio em importantes etapas deste trabalho.

A equipe do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde por todo aprendizado, paciência, auxílio, momentos de desabafo e apoio.

À todos aqueles que, de forma direta ou indireta contribuíram para a realização e conclusão deste trabalho.

RESUMO

Girardi JM, Elias FTS, Marinho DS. *Monitoramento de tecnologias novas e emergentes para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana* [dissertação]. Brasília: Escola Fiocruz de Governo, Mestrado em Políticas Públicas em Saúde, Fiocruz Brasília 2018.

Introdução: Pacientes com leishmaniose tegumentar americana (LTA) são tratados com medicamentos da década de 1940, de uso intravenoso ou intramuscular necessitando de serviços especializados ou hospitalização. Por ser uma doença de populações negligenciadas, há pouco investimento pela indústria em novos fármacos. Objetivo: desenvolver metodologia que identifique medicamentos novos e emergentes visando auxiliar gestores, pesquisadores e profissionais da saúde no aprimoramento de políticas públicas para o cuidado com as populações afetadas. Métodos: Revisão da literatura para análise de conceitos e métodos de prospecção tecnológica, vigilância tecnológica e inteligência competitiva e monitoramento do horizonte tecnológico. Elaboração e adaptação de guia, voltado para as doenças negligenciadas, utilizando a Leishmaniose tegumentar americana como estudo de caso. Resultados: foi elaborado guia com passo a passo para identificação de novas tecnologias para LTA. Na aplicação do guia foram encontradas seis opções para o tratamento da LTA – Miltefosina, Pentoxifilina, Fluconazol, Azitromicina, Alopurinol e Terbinafina. Apenas os três primeiros têm apresentado evidências com resultados satisfatórios. Os demais precisam ser monitorados em relação à eficácia e associações à outros medicamentos. Os estudos apontam que os tratamentos identificados podem diminuir a recidivas, reduzir dosagens e tempo de tratamento, aumentando também a adesão dos pacientes.

Palavras chave: Leishamiose Tegumentar Americana, Monitoramento do horizonte tecnológico, administração oral, avaliação de tecnologias em saúde.

ABSTRACT

Girardi JM, Elias FTS, Marinho DS. Monitoring of new and emerging technologies for the treatment of American cutaneous leishmaniasis [dissertation]. Brasília: Fiocruz School of Government, Master in Public Policies in Health, Fiocruz Brasilia 2018.

Introduction: Patients with American tegumentary leishmaniasis (ATL) are treated with medicine from the 1940s, via intramuscular or intravenous administration, and need special care or hospitalization. Due to the fact that it is a disease of neglected populations, there is a little investment by the pharmaceutical industry on new medicines. **Objective:** Develop a methodology that identifies new and emerging medicines in order to help health managers, researchers and professionals with the improvement of public policies for the care of affected populations. **Methods:** Literature review for the analysis of concepts and methods of technological prospection, technological surveillance and competitive intelligence, and technological horizon monitoring. The elaboration and adaptation of a guide focused on neglected diseases, using American tegumentary leishmaniasis as a case study. **Results:** A step-by-step guide was elaborated to identify new technologies for ATL. When applying the guide, there were six options for ATL treatment – miltefosine, pentoxifylline, fluconazole, azithromycin, allopurinol and terbinafine. Only miltefosine, pentoxifylline and fluconazole have been showing evidence with satisfactory results. The other drugs must be monitored in relation to efficiency and associations to other medicines. The studies showed that the identified treatments can reduce relapses, dosages and treatment period, increasing also the adherence of patients.

Keywords: American tegumentary leishmaniasis, technological horizon monitoring, oral administration, health technology assessment.

RESUMEN

Girardi JM, Elias FTS, Marina DS. Monitoreo de tecnologías nuevas y emergentes para el tratamiento de la leishmaniosis tegumentar americana [disertación]. Brasilia: Escuela Fiocruz de Gobierno, Maestría en Políticas Públicas en Salud, Fiocruz Brasilia 2018.

Introducción: Los pacientes con leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) son tratados con medicamentos de la década de los años 40, de uso intravenoso o intramuscular, que necesitan servicios especializados u hospitalización. Por ser una enfermedad de poblaciones olvidadas, existe poca inversión de la industria en nuevos fármacos. **Objetivo:** desarrollar una metodología que identifique medicamentos nuevos y emergentes procurando auxiliar a gestores, investigadores y profesionales de la salud en el mejoramiento de las políticas públicas para el cuidado de las poblaciones afectadas. **Métodos:** Revisión de la literatura para el análisis de conceptos y métodos de prospección tecnológica, vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva y monitoreo del horizonte tecnológico. Elaboración y adaptación de una guía, dedicada a las enfermedades olvidadas, utilizando la Leishmaniasis tegumentaria americana como estudio de caso. **Resultados:** fue elaborada una guía con el paso a paso para la identificación de nuevas tecnologías para el tratamiento de LTA. En la aplicación de la guía se encontraron seis opciones para el tratamiento de la LTA – Miltefosina, Pentoxifilina, Fluconazol, Azitromicina, Alopurinol y Terbinafina. Solo los tres primeros han presentado evidencias con resultados satisfactorios. Los demás necesitan ser monitoreados en relación con la eficacia y asociaciones a otros medicamentos. Los estudios señalan que los tratamientos identificados pueden disminuir las recidivas, reducir dosis y tiempo de tratamiento, aumentando también la adhesión de los pacientes.

Palabras clave: leishmaniasis tegumentaria americana, monitoreo del horizonte tecnológico, administración oral, evaluación de tecnologías en salud.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Falhas no processo de desenvolvimento de medicamentos.....	27
Figura 2: Fases do desenvolvimento de uma tecnologia.....	39
Figura 3: Fases do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) segundo a <i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies</i> (EuroScan).....	Erro!
Indicador não definido.	
Artigo 1: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão crítica de métodos para doenças negligenciadas.	
Figura 1: Comparativo dos métodos - prospecção tecnológica, vigilância tecnológica e inteligência competitiva.....	59
Figura 2: Etapas de monitoramento de tecnologias novas e emergentes adaptada para doenças negligenciadas	60
Artigo 2: Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde – SUS.	
Figura 1: Exemplo de informe “Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações.....	82
Artigo 3: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: identificação de medicamentos orais em monoterapia ou associado para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana.	
Figura 1: Estudos clínicos com medicamentos orais para o tratamento da LTA, 2017	92
Figura 2: Fluxograma da seleção dos registros e estudos, 2017	94
Figura 3: Rede de Inventores com registro de patentes, 2017.....	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Quadro síntese dos tipos de leishmaniose de maior prevalência no Continente Americano.	31
Quadro 2: Estratégia de busca por bases de dados.....	43
Artigo 1: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão crítica de métodos para doenças negligenciadas.	
Quadro 1: Caracterização dos estudos de prospecção tecnológica, identificados e utilizados	54
Quadro 2: Caracterização dos estudos de vigilância tecnológica, identificados e utilizados.....	57
Artigo 2: Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde – SUS.	
Quadro 1: Fontes de informação para o monitoramento de novas tecnologias.....	79
Artigo 3: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: identificação de medicamentos orais em monoterapia ou associado para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana.	
Quadro I: Caracterização dos estudos clínicos selecionados com resultados positivos para os medicamentos orais usadas na Leishmaniose tegumentar americana, 2017	102

LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANZHSN	<i>Australia and New Zealand Horizon Scanning Network</i>
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CDTS	Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRD	Centre for Reviews and Disseminations
CTI	Ciência, Tecnologia e Inovação
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DNDi	<i>Drugs for Neglected Disease initiative</i>
EC	Ensaio Clínico
EuroScan	<i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies</i>
FAPEMIG	Fundação de amparo a pesquisa do estado de minas gerais
FDA	Food & Drug Administration
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Inteligência Competitiva
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform search portal of WHO
INCT-IDN	Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas
INHATA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
INPI	Instituto Nacional da Propriedade Industrial
IPC	Classificação Internacional de Patentes
LC	Leishmaniose Cutânea
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LTA	Leishmaniose Tegumentar Americana
MHT	Monitoramento do Horizonte Tecnológico
MS	Ministério da Saúde

MSF	Médicos Sem Fronteiras
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OVTT	Observatório virtual de transferência de tecnologia
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PNCTIS	Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
PNUD	Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas
PT	Prospecção Tecnológica
Sb ⁺⁵	Antimônio Pentavalente
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIQUIM	Sistema de Informação sobre a Indústria Química
SUS	Sistema Único de Saúde
SWOT/F.O.F.A	Forças, fraquezas, oportunidades e ameaças
TDR	<i>Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases</i>
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UFV	Universidade Federal de Viçosa
UNICEF	Fundo das Crianças das Nações Unidas
VT	Vigilância Tecnológica

Sumário

APRESENTAÇÃO.....	32
1.INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. REFERENCIAL TEÓRICO	24
3.1. As doenças de populações negligenciadas e as falhas no desenvolvimento de medicamentos	24
3.2. Iniciativas de investimentos em P&D para leishmaniose	28
3.3. Características da Leishmaniose Tegumentar Americana e os desafios do tratamento	30
3.4. Políticas atuais voltadas para a Leishmaniose Tegumentar Americana	35
4.1. Objetivos gerais	37
4.2. Objetivos específicos:	37
5. MATERIAIS E MÉTODOS	37
6. RESULTADOS DA DISSERTAÇÃO	47
Artigo 1: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão de métodos de prospecção para doenças negligenciadas	49
Resumo.....	49
Introdução.....	50
Métodos.....	51
Resultados	52
Prospecção Tecnológica.....	52
Vigilância Tecnológica e Inteligência Competitiva.....	55
Análise comparativa dos métodos.....	58
Aprimoramento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico.....	60
Discussão.....	63
Conclusão.....	65
Referências Bibliográficas do artigo 1:	66
Artigo 2: Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde - SUS	68
Resumo.	68
Introdução.	69
Método.	70
Resultados.	71
Considerações finais.....	83
Referências do artigo 2.....	84

Artigo 3: Novas alternativas de tratamento oral para Leishmaniose Tegumentar Americana: monitoramento do horizonte tecnológico	85
Resumo:	85
Introdução.....	86
Método	87
Estratégias de busca e critérios de seleção.....	88
Extração e análise dos dados	90
Resultados	91
Formas clínicas da LTA identificadas nos estudos	94
Caracterização dos estudos incluídos	95
Resultados dos estudos de acordo com o medicamento utilizado.....	96
Fluconazol	96
Azitromicina	97
Mitefosina.....	97
Pentoxifilina.....	100
Terbinafina	100
Alopurinol	101
Caracterização dos estudos com resultados positivos	101
Análise das patentes	106
Discussão.....	108
Contribuições da análise da literatura publicada.....	108
Contribuições da análise de patentes	111
Conclusão.....	111
Referências do artigo 3:.....	113
Material suplementar I: Características dos registros e estudos incluídos, parte 2	121
Material suplementar II: Ensaio clínico encontrados nas revisões	133
7. DISCUSSÃO DOS ACHADOS DA DISSERTAÇÃO	134
8. CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO	137
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO TODA	139
Apêndices da dissertação:	146
Apêndice I: Ferramentas de Prospecção Tecnológica identificadas na literatura	147
Apêndice III: Agências de ATS que fazem parte da EuroScan	152
Apêndice IV: Informe "Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações	154
Apresentação	155

Tecnologia ou grupo de tecnologias analisadas	155
População alvo	156
Características da doença.....	157
Registro da tecnologia no mundo	157
Informações sobre eficácia e segurança	158
Panorama da tecnologia para o sus	161
Referências do informe.....	162

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação foi estruturada em oito capítulos: (1) introdução, (2) justificativa (3) referencial teórico, (4) objetivos, (5) material e métodos, (6) resultados, (7) discussão e (8) conclusão.

O primeiro capítulo se refere a introdução, e contém um panorama geral da doença. No segundo capítulo encontra-se a justificativa para o desenvolvimento de uma proposta de monitoramento de tecnologias novas e emergentes para tratamento oral da Leishmaniose Tegumentar Americana. O terceiro capítulo, do referencial teórico, foi apresentado um detalhamento do problema com o desenvolvimento de fármacos para doenças de populações negligenciadas, em específico a leishmaniose. Também foi descrito as características da LTA, as políticas normativas e os tratamentos usuais e suas limitações. No quarto capítulo foram estruturados os objetivos gerais e específicos propostos.

O quinto capítulo, materiais e métodos, contém a descrição detalhada das etapas realizadas para a concretização dos objetivos gerais e específicos propostos.

O sexto capítulo, dos resultados, foi elaborado em forma de artigos, respondendo os objetivos específicos. Portanto, foi dividido em três artigos a saber: 1. Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão de métodos de prospecção para doenças negligenciadas; 2. Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde – SUS e 3. Novas alternativas de tratamento oral para Leishmaniose Tegumentar Americana: monitoramento do horizonte tecnológico.

No sétimo capítulo, da discussão, foi elaborado no sentido de mostrar as inovações, limitações e aplicabilidades do trabalho realizado. No último capítulo, da conclusão, apresenta-se principais contribuições em relação aos objetivos alcançados

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Acomete tanto o homem quanto animais domésticos e silvestres, sendo considerada, portanto, uma Antropozonose (doença primária dos animais e que pode ser transmitida ao homem). A transmissão ocorre através da picada de insetos denominados flebotomíneos, conhecidos popularmente por mosquito palha, birigui e tatuquira. O ciclo da transmissão sucede com a picada da fêmea em reservatórios infectados, e posteriormente, às pessoas. Isso acontece devido ao fato de que somente as fêmeas necessitam de sangue para o desenvolvimento dos ovos. Os reservatórios podem ser tanto espécies de animais silvestres (roedores, marsupiais, edentados e canídeos silvestres), sinantrópicos (roedores), quanto os domésticos (canídeos, felídeos e equídeos) (1)(2).

Existem duas formas mais comuns de leishmaniose: Visceral e Tegumentar Americana. Esta última se manifesta de duas maneiras: cutânea ou mucosa, podendo apresentar diferentes manifestações clínicas (3)(4)(5). A forma visceral, também comumente denominada Calazar ou barriga d'água, é considerada a mais grave devido a sua incidência e principalmente alta letalidade. É uma doença que afeta diversos animais e recentemente vem se expandindo às áreas urbanas, afetando humanos. Quando as manifestações clínicas - que podem variar de leves até graves - não são tratadas, podem levar a óbito (3).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 90% dos casos de Leishmaniose Visceral ocorre em seis países: Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sul do Sudão e Sudão(4). Na América Latina, a doença já foi descrita em pelo menos 12 países, sendo que 90% dos casos ocorrem no Brasil, especialmente na Região Nordeste. A doença é mais freqüente em crianças menores de 10 anos, devido à incipiente resposta do sistema

imunológico. Este fato é agravado pela desnutrição, evento tão comum nas áreas endêmicas. O sexo masculino é proporcionalmente o mais afetado (60%)(2).

A leishmaniose tegumentar americana (LTA), na forma cutânea é a mais comum, sendo considerada uma das doenças dermatológicas que merece maior atenção, pela sua magnitude e o risco de ocorrência de deformidades. Pode se manifestar como lesão única ou múltipla, disseminada atingindo vários segmentos corporais e difusa sendo considerada a forma mais grave, pois evolui lentamente após a má resposta do tratamento de uma lesão única ocorrendo em pacientes cuja resposta imunológica está deficiente. A lesão única necessita de tratamento, mas eventualmente pode ter cura espontânea. As lesões múltiplas e disseminadas necessitam de tratamento específico apresentando uma boa resposta. O tratamento da forma difusa da doença não apresenta resultados satisfatórios (6)(5).

As lesões da LTA surgem em forma de úlceras, nódulos, pápulas e placas nas partes expostas do corpo, como braços, pernas e rosto. A LTA já foi identificada no Afeganistão, Argélia, Colômbia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão, Costa Rica e Peru. No Brasil, apresenta ampla distribuição geográfica, com registro de casos em todas as regiões do país, sendo relatado nos últimos 15 anos, 388.155 casos (7).

A forma mucosa ou mucocutânea da LTA se caracteriza por uma destruição parcial ou total das membranas mucosas da região do nariz, boca e garganta e requerendo um tratamento mais prolongado. Cerca de 90% dos casos foram registrados na Bolívia, Brasil e Peru (1). Assim como a forma cutânea, a mucocutânea também é carregada de forte estigma psicossocial e comportamental, devido às formas avançadas e mutilantes de manifestação da doença (8). De acordo com Cantanhêde. *et al*, (2015), os mecanismos de desenvolvimento de determinada forma da doença ainda são incertos, devido tanto ao tipo de espécie do parasita e vetor, quanto ao sistema imunológico de cada paciente. Entretanto, conforme o Manual de

Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana, na maioria dos casos a forma mucosa surge após tratamento inadequado da forma cutânea ou quando a lesão única evoluiu para cura espontânea. Porém, vale destacar que ainda são incertos os fatores que influenciam o tropismo do protozoário para as regiões mucosas. Essa forma clínica apresenta difícil resposta terapêutica, exigindo doses maiores de drogas. Ademais a porcentagem de recidivas é superior (7,5%) à forma cutânea (4,3%) e mais susceptível às complicações principalmente infecciosas, podendo evoluir para o óbito em 1% dos casos (5)(9).

Atualmente existem quatro normas técnicas para embasar os profissionais de saúde no manejo dos pacientes e na vigilância dos casos humanos de LTA – O Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana (2006), o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (2017), o Guia de Vigilância em Saúde (2014), e o Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV (2011). Estes são documentos que definem as estratégias e diretrizes de prevenção e controle da LTA, auxiliando gestores e profissionais de saúde, a fim de, garantir um melhor cuidado ao paciente desde a identificação, diagnóstico, tratamento, vigilância e controle dos casos de leishmaniose tegumentar americana em humanos, buscando a redução da incidência desta doença no País.

Ao mesmo tempo, um estudo sobre análise de redes, mostrou que o Brasil está entre os países com o maior número de publicações científicas na área de Leishmaniose (10). Apesar disso, poucos avanços têm sido alcançados no sentido de mobilizar soluções para o tratamento de pacientes.

As opções terapêuticas datam, na maioria, da década de 40, baseado em antimoniais pentavalentes, apresentados como: Antimoniato de meglumina e Stibogluconato de

sódio. Ambos são quimicamente similares, sendo que a aplicação pode ser administrada tanto por injeção intramuscular, quanto infusão intravenosa (11).

Outros medicamentos foram acrescentados ao longo do tempo com indicações específicas, como a Amphotericina B desoxicolato, o Isotionato de Pentamidina usualmente administrados por injeções em pacientes hospitalizados, e recentemente Pentoxifilina oral associada ao antimonial pentavalente (11).

A Miltefosina é fármaco utilizado na terapia do câncer, de administração oral registrada no Food & Drug Administration (FDA) para tratamento de leishmaniose cutânea, visceral humana e canina. No Brasil, este medicamento ainda não foi incorporado no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, de acordo com o documento de consulta pública da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) de novembro de 2016, o medicamento constava na lista do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS) em 2017 como opção para LTA. A estimativa era de que o estivesse disponível naquele ano, entretanto não foi introduzido no esquema terapêutico. (11)(12).

Cada medicamento possui características distintas, porém, a grande maioria é administrada por via parenteral e os eventos adversos podem ser hepatotóxico, cardiotoxico e nefrotóxico. Adicionalmente, a eficácia do tratamento depende do tipo de parasita e da região geográfica que se encontra os pacientes. Por esta razão, as escolhas terapêuticas devem ser realizadas de acordo com a razão risco-benefício de cada paciente. Como aponta a literatura, algumas drogas apresentam resistência (5). Diante desse panorama, o tratamento com medicamentos orais, ou combinações de fármacos podem ser alternativas, tanto para se evitar a resistência medicamentosa, quanto para melhorar a eficácia. Importante também considerar que a maior parte dos casos ocorre em áreas de difícil acesso e o uso de medicamentos orais facilitaria o acesso aos pacientes, como o monitoramento de seus efeitos adversos (11)(12).

Existem algumas iniciativas de organismos não governamentais como a *Drugs for Neglected Disease initiative* (DNDi), que se dedicam para estimular a pesquisa e desenvolvimento de novos produtos, métodos e tratamentos, com a finalidade de melhorar a saúde e qualidade de vida de pessoas que sofrem de doenças negligenciadas, tais como as leishmanioses.

Apesar da relevância da LTA para saúde pública no Brasil, e em que pese ser um País com expressiva produção científica, até o momento os esforços não geraram novos medicamentos que impactem a saúde pública e a vida das pessoas, como por exemplo, serem utilizados em nível de atenção básica.

O monitoramento de drogas novas e emergentes pode auxiliar no conjunto de esforços para identificação e avaliação de novas opções terapêuticas orais em monoterapia ou associação para as formas clínicas da LTA.

2. JUSTIFICATIVA

Nas Américas a leishmaniose tegumentar americana é um problema de saúde pública pela sua magnitude, distribuição geográfica e por produzirem formas clínicas que podem gerar incapacidades físicas, mutilações e sendo capaz, inclusive, de levar o indivíduo a morte. Em 2015, foram registrados no Brasil, 19.395 casos de leishmaniose cutânea e mucosa, sendo que a taxa de detecção no país foi de 9,5/100.000 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 51,1/100.000 habitantes (11).

O tratamento se baseia em medicamentos da década de 1940, de uso intravenoso e provoca eventos adversos. No que tange a leishmaniose cutânea e mucosa, a dificuldade está em obter cura de forma adequada para os pacientes (12). 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 (13). Uma das alternativas para o tratamento da LTA é a miltefosina, medicamento de uso oral, indicado para câncer, porém ainda não incorporado no Brasil (14)(15). As questões que se apresentam com o tratamento da LTA ainda persistem pois conforme outras experiências com doenças infecciosas como tuberculose, hanseníase e malária, talvez o tratamento em monoterapia não seja uma solução para saúde pública (16).

Adicionalmente, a LTA é uma doença de populações negligenciadas pois estão entre aquelas que afetam majoritariamente populações mais pobres e de países em desenvolvimento. Esta condição de fragilidade econômica é considerada uma barreira, no sentido de que populações mais pobres não são potenciais compradores e que, portanto, não representam um mercado viável para geração de novos investimentos em relação a inovação e P&D pela indústria.

Alguns autores destacam a existência de estudos do Sistema de Informação sobre a Indústria Química (SIQUIM) que apontam que várias patentes de grandes laboratórios farmacêuticos, apresentam moléculas que possuíam alguma ação para doenças negligenciadas, porém, as mesmas não são exploradas neste nicho de mercado (17). Adicionalmente, apesar da existência de um grande número de pesquisas científicas voltadas para a biologia, a imunologia, o tratamento e a genética dos parasitas causadores da doença, esses esforços não têm contribuído para a geração de novas abordagens terapêuticas promissoras para melhorar o tratamento para às pessoas afetadas (18).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a leishmaniose está entre as seis mais importantes endemias do mundo, o que lhe confere prioridade no processo de identificação de tecnologias novas e emergentes sobre o tema. O monitoramento dessas tecnologias permitirá um melhor direcionamento de pesquisas, racionalizando tempo e recursos financeiros, além de possibilitar melhorias no tratamento.

O presente estudo propôs o desenvolvimento de um guia descrevendo um método adaptado à realidade brasileira para identificação de novas tecnologias, como parte do “Programa de Pesquisa em Leishmanioses: uma solução para saúde pública” nos componentes “Rede Cooperativa de pesquisa translacional para Leishmanioses fortalecida; Ciência Mercado e Saúde Pública” e “Medicamentos para mercado brasileiro prospectados”. O propósito deste programa é identificar novos medicamentos no tratamento de leishmanioses.

A proposta do presente estudo foi utilizar tanto ferramentas de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), quanto ferramentas de monitoramento de tecnologias novas e emergentes que auxiliem, em longo prazo, a incorporação de novos medicamentos para o tratamento da LTA.

A Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) é um processo contínuo de avaliação que visa o estudo sistemático das implicações clínicas, econômicas, sociais e éticas do desenvolvimento, difusão e utilização das tecnologias novas ou já existentes na saúde(19). Tem o objetivo de auxiliar gestores na tomada de decisão, no que diz respeito a incorporação ou a retirada de uma tecnologia do mercado (20).

Como definido pelo glossário da INHATA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), Tecnologias em Saúde são “qualquer intervenção que pode ser usada para promover e prevenir a saúde, diagnosticar ou tratar a doença ou para a reabilitação ou cuidados de longa duração”. Portanto, são consideradas tecnologias em saúde:

medicamentos, produtos farmacêuticos, dispositivos, procedimentos, sistemas organizacionais e educacionais utilizados na assistência à saúde (20)(21).

No campo da ATS, existem ações para monitorar o horizonte tecnológico de intervenções para doenças e agravos relevantes nos contextos dos países. Essa metodologia é conhecida também como “alerta precoce”, do inglês –“*early warning*”, praticada em países de alta renda, principalmente para doenças crônicas. Esta ferramenta tem o propósito de identificar e monitorar tecnologias, com a finalidade de antecipar aos gestores, de forma sucinta, clara e simples, quais podem ser priorizadas para alocação de recursos e quais os possíveis impactos que podem causar no sistema de saúde (19)(22).

Neste contexto, foram aplicadas ferramentas de monitoramento do horizonte tecnológico para uma doença de populações negligenciadas objetivando responder às seguintes questões: Qual a estratégia metodológica para se identificar novas tecnologias para doenças negligenciadas como a leishmaniose? Quais são as novas possibilidades terapêuticas sem ou com a associação de medicamentos orais que podem ser mais efetivos e seguros no tratamento da leishmaniose tegumentar americana?

A partir dessas perguntas, foi elaborado um guia, com o desenvolvimento de um método para monitorar o horizonte de tecnologias novas e emergentes, que auxiliem no tratamento de pessoas acometidas pela leishmaniose tegumentar americana.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. As doenças de populações negligenciadas e as falhas no desenvolvimento de medicamentos

Recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou as doenças em três grupos: (i) globais ou do tipo I – aquelas que ocorrem no mundo todo, ou que incidem tanto nos países de alta como de baixa renda. Ex: hepatite B, câncer, diabetes e doenças cardiovasculares; (ii) populações negligenciadas ou do tipo II – ocorrem em países de alta e baixa renda, porém, são as mais prevalentes nos países em desenvolvimento e de baixa renda. EX: HIV/AIDS, malária e tuberculose; e (iii) populações extremamente negligenciadas ou do tipo III – são aquelas que atingem exclusiva ou quase que exclusivamente países em desenvolvimento de baixa renda, como a doença do sono africana e cegueira do rio africana, doença de chagas e leishmaniose (23)(24).

O termo “negligenciamento” de uma doença está relacionado ao baixo investimento e ausência ou escassez de produção de medicamentos para determinadas doenças. A falta de interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos para essas doenças, deve-se a baixa lucratividade na sua comercialização. Evoca-se o discurso de segregação e esquecimento de populações vitimadas por determinados agravos, tanto pela indústria farmacêutica, quanto pelos governos e pelos sistemas de saúde. Isto ocorre devido ao o baixo poder de compra dos países em desenvolvimento, aliado ao alto custo de P&D e do registro das drogas. Conseqüentemente, essas populações mais pobres não são vistas como prováveis compradores de novos medicamentos. Com isso, poucos recursos financeiros têm sido financiados (25)(26). Já o “negligenciamento” das populações está correlacionado as populações marginalizadas e à pobreza, fatores que limitam o acesso a intervenções e aos serviços de saúde (27).

As doenças tropicais negligenciadas atingem populações que se encontram mais comumente em ambientes degradados, em precárias condições de moradia e de saneamento básico – características essas que favorecem a proliferação de vetores que contribuem para a transmissão de algumas doenças, dentre elas, a leishmaniose. Ademais, são doenças que, em sua maioria, causam deformidades e cicatrizes profundas e que, além de limitarem a produtividade econômica, destroem oportunidades de vida social (27).

Para manter a lucratividade em níveis esperados, a indústria farmacêutica concentra-se no potencial de lucros dos mercados de consumo, em países como a América do Norte, a Europa e o Japão. Atualmente, o que define as prioridades das agendas de pesquisa, desenvolvimento e inovação em saúde é o poder de compra do Estado e das populações. Assim, fica evidente o enorme desequilíbrio entre as reais necessidades de saúde e a disponibilidade de medicamentos, principalmente em populações mais pobres (28).

Apesar do aumento dos gastos com investimento em P&D globalmente, faltam incentivos voltados à inovação para o tratamento das doenças de populações negligenciadas. De acordo com o DNDi América Latina (2016), entre 1975 e 2004, dos 1.556 fármacos lançados no mercado, somente 21 (1,3%) estavam relacionados as doenças de populações negligenciadas. A comunidade científica mundial denominou o desequilíbrio existente entre mercado e a necessidade de consumo de “10/90 GAP”. Isso significa que, apenas 10% da pesquisa global em saúde são dedicadas aos problemas de 90% da população mundial, demonstrando a existência de um enorme desequilíbrio no direcionamento de P&D (24).

A doença é considerada de populações negligenciadas, quando não há opções de tratamentos, quando as opções existentes são inadequadas, ou quando falta interesse por parte do governo em desenvolver estratégias de controle da doença. Logo, a negligência é resultado de falhas do mercado e da política pública (28).

Segundo Morel (2006), existem algumas “falhas” relacionadas a doenças de populações negligenciadas, que exigem mais pesquisa e inovação. Dentre essas “falhas”, destacam-se (29)(28):

- Falha de ciência, quando os conhecimentos são insuficientes para o controle da doença, o que torna mais difícil para os formuladores de políticas entenderem a extensão do problema e tomarem decisões;
- Falha de mercado, quando os produtos (medicamentos e/ou vacinas) estão disponíveis, mas a um custo proibitivo, o que denota que o mercado está voltado somente para produção de medicamentos geradores de lucro e não para as necessidades;
- Falha de saúde pública ou de políticas públicas, quando apesar da existência de medicamentos mais baratos, esses não são utilizados devido à falta de planejamento, incentivo, investimentos em P&D e atuação do governo nas fases de produção e comercialização dos produtos.

Outra abordagem importante para compreensão de falhas no desenvolvimento de medicamentos para doenças negligenciadas é apontada pelo *Drugs for Neglected Diseases* working group (DND), demonstrado na figura 1.

Figura 1: Falhas no processo de desenvolvimento de medicamentos.



Fonte: *Drugs for Neglected Diseases* working group (DND). O desequilíbrio fatal: A crise em Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas para Doenças Negligenciadas, 2001.

O desenvolvimento de um novo medicamento exige o investimento em pesquisa básica, pré-clínica e clínica. Estas são atividades complexas, que envolvem alto custo e que demandam grande tempo de maturação. As universidades e os institutos de pesquisa são os lócus de desenvolvimento de uma inovação na fase inicial da pesquisa. Entretanto, comumente é o setor privado o responsável pelo chamado “Know How” e pela infra-estrutura para levar essas descobertas ao processo de desenvolvimento e produção, desde a pesquisa pré-clínica até a aprovação pelas autoridades reguladoras. Por esse processo ser tão dependente das indústrias privadas, o desenvolvimento final dos fármacos também fica dependente dos interesses e prioridades desta última. Apesar disso, os governos são responsáveis por assegurar o atendimento das necessidades básicas de saúde dos indivíduos. Eles têm ainda a

responsabilidade de tomar medidas apropriadas quando as forças de mercado deixam de atender essas necessidades, principalmente de populações mais pobres. Desta maneira, o papel do governo é estimular o setor privado por meio de financiamento direto de pesquisas e de políticas que influenciam as atividades do setor privado, bem como, exercer sua participação direta no desenvolvimento de drogas para doenças negligenciadas (28).

3.2. Iniciativas de investimentos em P&D para leishmaniose

Algumas iniciativas procuraram encontrar novas abordagens para estimular a pesquisa em doenças extremamente negligenciadas. Entre essas ações, existem duas da DNDi, com o objetivo de desenvolver novos tratamentos para as Leishmanioses e promover o intercâmbio dessas informações.

Dentre essas iniciativas, encontra-se a Rede Leish, estruturada no Brasil em 2013, que é uma Rede de Pesquisadores e Colaboradores em Leishmanioses que tem por objetivo promover a pesquisa clínica especificamente voltada para a leishmaniose tegumentar americana (LTA), mas também fomentar a pesquisa em leishmaniose visceral, tanto no Brasil como em outros países da América Latina (30).

No âmbito da América Latina, o DNDi criou a estratégia denominada Anfoleish – voltada a pesquisa da leishmaniose cutânea - com objetivo de desenvolver um tratamento tópico com alto nível antiparasitário contendo Anfotericina B, entretanto sem a toxicidade associada a esta.

Cabe destacar aqui algumas recomendações apontadas pelo DND e pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF), no ano de 2001, com o objetivo de suprir a falta de pesquisas e ações em P&D para doenças negligenciadas e extremamente negligenciadas, a saber: a necessidade de se estabelecer uma agenda global de prioridades de pesquisas orientadas

segundo as necessidades de saúde das populações alvo e não pelos interesses de mercado; um incremento no volume de recursos destinados as pesquisas em doenças negligenciadas; a assunção de responsabilidade por parte dos governos na busca de soluções e maiores incentivos para pesquisa e produção de medicamentos; e o aumento do financiamento das pesquisas em doenças negligenciadas e extremamente negligenciadas (28).

Vale à pena destacar também, o trabalho desenvolvido pelo *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases* (TDR) e *Bill & Melinda Gates Foundation*. O TDR é um programa da Organização Mundial da Saúde (OMS), criado em 1974 e financiado pelo Fundo das Crianças das Nações Unidas (UNICEF), pelo Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (PNUD) e pelo o Banco Mundial. Tem por objetivo facilitar, apoiar e influenciar os esforços para combater doenças da pobreza (31). Já a Bill & Melinda Gates Foundation é uma fundação que trabalha para reduzir inequidades, priorizando a melhoria da saúde e redução da pobreza extrema. Em relação a doenças tropicais de populações negligenciadas, visa apoiar esforços no intuito de reduzir a carga dessas doenças e aumentar o controle. Concentram atividades nas áreas de administração em massa de medicamentos, controle vetorial e vigilância em saúde pública (32).

Nas últimas décadas ocorreram duas conferencias de ciência e tecnologia em saúde. A primeira, em 1994, foi importante para se estabelecer o papel do MS na liderança do desenvolvimento científico e tecnológico. A segunda, em 2004, abordou dois instrumentos de política que traduziram de forma prática essa liderança, ou seja, a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e a Agenda de Prioridades de Pesquisa em Saúde. Com base nesses marcos normativos e diretivos foi possível realizar, em conjunto com o CNPq e FINEP, uma série de fomento a pesquisas em doenças de populações negligenciadas, como hanseníase, tuberculose, leishmanioses e doença de chagas. Entre as pesquisas que merecem

destaque estão os ensaios clínicos que subsidiaram a obtenção de registro da miltefosina - droga de uso oral- registrada no FDA graças aos estudos brasileiros (14)(33).

3.3. Características da Leishmaniose Tegumentar Americana e os desafios do tratamento

A história Natural da doença é o nome dado ao processo de saúde-doença em que transcorrem as inter-relações entre o agente, o hospedeiro e o meio ambiente. Por meio do conhecimento desses diferentes fatores, que se alcança maior efetividade no diagnóstico e prevenção, além das melhores opções de tratamento (34). Ressalta-se a importância de se conhecer as diversas formas clínicas que a Leishmaniose apresenta, uma vez que esses conhecimentos são capazes de auxiliar na distinção das espécies, seu ciclo de transmissão e como elas podem causar as variações clínicas, repostas dos tratamentos e descoberta de moléculas mais eficientes (35).

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas somente em animais. No Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia*, que circulam pelo continente americano e outra do subgênero *Leishmania*, que circulam nas Américas, na África, na Ásia e na Europa (caracterizadas no Quadro 1). As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis* e, mais recentemente, as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi*, identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (5)(6).

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à família Psychodidae e à sub-família Phlebotominae, tendo sido descritas mais de 300 espécies. No Velho Mundo (África, Ásia e países da bacia do Mediterrâneo) as espécies pertencem ao gênero *Phlebotomus* e no Novo Mundo pertencem ao gênero *Lutzomyia*. No Brasil, as

principais espécies envolvidas na transmissão da LTA são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei*. A maioria dos flebotomíneos habita o ambiente silvestre, porém, podem atacar os homens e animais que entram em seu habitat natural, ou que moram nas proximidades. Algumas espécies apresentam acentuada antropofilia e domiciliação, os que as tornam importantes vetores na transmissão de doenças (35). Os ciclos de transmissão da LTA variam de acordo com a região geográfica, espécies de parasito, vetores, reservatórios e hospedeiros (5).

Morfologicamente, as espécies de leishmania são quase indistinguíveis entre si. Existem duas formas: a promastigota (flagelada), encontrada no trato intestinal do inseto vetor; e amastigota (ovalada e sem flagelo aparente), intracelular, exclusiva do hospedeiro vertebrado e geralmente é encontrada no interior de macrófagos e outras células fagocíticas, tais como os linfócitos T e B. As espécies de leishmania quando inseridas no hospedeiro são fagocitadas pelos macrófagos. Entretanto, os parasitos apresentam grande resistência à ação microbicida dos macrófagos e células fagocíticas, conseguindo se desenvolver dentro das células. Desta maneira, a evolução da doença depende muito da intensidade e qualidade da resposta imune do hospedeiro, influenciando a evolução da doença ou para cura espontânea, ou para formas auto-limitadas ou até mesmo progressivas (5).

Quadro 1: Quadro síntese dos tipos de leishmaniose de maior prevalência no Continente Americano.

TIPO DE PARASITO	TIPO DE FLEBOTOMÍNEO	REGIÃO ENCONTRADA	FORMA CLÍNICA
Leishmania (Leishmania) amazonenses	<i>L. flaviscutellata</i> , <i>L. reducta</i> e <i>L. olmeca</i> nociva (Amazonas e Rondônia). Estas espécies são pouco antropofílicas,	Áreas de florestas primárias e secundárias da Amazônia Legal (Amazonas, Pará, Rondônia, Tocantins e Maranhão), e também nos estados da Bahia,	Causa úlceras cutâneas localizadas e, ocasionalmente, alguns indivíduos podem desenvolver o quadro clássico da leishmaniose cutânea difusa.

		Minas Gerais, São Paulo, Goiás e Paraná.	
Leishmania (Viannia) guyanensis	L. umbratilis (principal vetor) e L. anduzei - predominam o ciclo silvestre,	Região Norte do Brasil, estendendo-se para Guianas. Encontrado principalmente em florestas de terra firme – áreas que não se alagam no período de chuvas.	Predominantemente lesões ulceradas cutâneas únicas ou múltiplas (conseqüências de picadas simultâneas de vários flebotomos infectados ou metástases linfáticas secundárias). Presente na forma cutânea.
Leishmania (Viannia) braziliensis - primeira espécie descrita e incriminada como agente etiológico da LTA.	L. complexa e L. wellcomei (principal vetor), L. whitmani, L. migonei, L. neivai, L. intermédia	Ampla distribuição, desde a América Central até o norte da Argentina. No Brasil está amplamente distribuída em todo país.	As lesões são normalmente por úlcera cutânea, única ou múltipla. Podem ocorrer em pálpebras ou em áreas normalmente cobertas pelo vestuário, sugerindo que a transmissão com grande frequência ocorre no interior das habitações. (Presente nas formas cutâneas e mucosas)
Leishmania (Viannia) shawi	L. whitmani.	Nordeste e sudeste do Estado do Pará e região oeste do Maranhão.	
Leishmania (Viannia) lainsoni	L. ubiquitalis – considerado flebotomo de baixa antropofilia	Estados do Pará, Rondônia e Acre	
Leishmania (Viannia) naifi	L. ayrozai, L. paraensis e L. squamiventris	Ocorre nos estados do Pará e Amazonas	
Leishmania (Viannia) lindenberg	A espécie provável como vetora é L. antunesi.		Foi descrita de infecções em soldados em treinamento em uma área de reserva florestal no Estado do Pará. Não existe relatos de infecções em animais ou flebotomíneos

Fonte: Manual de Leishmaniose Tegumentar Americana do Ministério da Saúde (MS), 2007.

Elaboração própria.

A leishmaniose é considerada um problema de saúde pública devido ao crescente número de casos, capacidade de produzir deformidades e ampla distribuição geográfica. O seu controle é dificultado pela diversidade de espécies, de reservatórios, hospedeiros e vetores que apresentam diferentes padrões de transmissão. Sua propagação tem crescido assustadoramente devido às interferências nos ecossistemas e adaptação tanto do vetor quanto da resistência do agente etiológico aos fármacos existentes. Além disso, o desenvolvimento das diversas formas clínicas da doença e sua virulência dependem da resposta imunológica de cada paciente. Tais fatos corroboram para a dificuldade em se obter resultados efetivos no tratamento (36).

Os medicamentos usuais para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana são: o Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime ®), a Anfotericina B e a Pentamidina.

O Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime ®) no Brasil é a droga de primeira escolha para o tratamento, cujos efeitos à resposta imunológica aumenta a fagocitose por monócitos e neutrófilos. Possui efeito leishmanicida, e imunomodulador (promove resposta imune mais eficaz). Todavia, os casos de resistência a essa droga têm aumentado, podendo causar disfunção renal, hepática, pancreática ou cardíaca, além de ser de uso intramuscular (IM) e intravenoso (IV) (37).

A Anfotericina B nas suas três formas (desoxicolato, dispersão coloidal e lipossomal), apresenta boa resposta, principalmente aos casos resistentes aos antimonias. A Anfotericina B é um antifúngico de poliestireno extraído da bactéria filamentosa, *Streptomyces nodusus*. É mais comumente utilizado em mulheres grávidas e em pacientes HIV positivos (38). Entretanto, devido aos eventos adversos provocados, tais como toxicidades cardíaca e renal, há a necessidade de internação hospitalar e também de uso intravenoso (37).

A Pentamidina é considerada droga de segunda escolha e mostrou eficácia comparável aos antimoniais com o custo inferior, contudo, foi identificada resistência

parasitária na Índia. Apresenta ainda efeitos adversos importantes como hipoglicemia e hipotensão, e também de uso intravenoso (37).

A nova opção para tratameto é a Miltefosina, pois foi o primeiro medicamento oral reconhecido para o tratamento da Leishmaniose (37), no entanto, ainda não foi disponibilizado pelo Ministério da Saúde no Brasil e não possui registro na ANVISA. A taxa de cura da miltefosina varia de acordo com o tipo de espécie de leishmania e a localização geográfica (39).

O limitado número de medicamentos avaliados existentes, combinado com o fato de apresentarem muitos efeitos adversos e a maneira de administração ser parenteral, são requisitos que implicam em hospitalização. Além disso, é verificada uma grande variação da resposta terapêutica em pacientes em diferentes localidades. Isso ocorre devido à grande diversidade de espécies existentes. Reveiz *et al.*;(2013) apontam para a importância de se realizar mais estudos a fim de se obter um maior esclarecimento e compreensão dessa variedade e outros fatores prognósticos para fazer recomendações baseadas em evidências mais robustas (39).

Entretanto, como mencionado anteriormente, existem falhas da ciência, do mercado e da saúde pública que dificultam o avanço e melhoria na qualidade do tratamento dos pacientes, principalmente aqueles acometidos por doenças negligenciadas. Conforme identificado pelo “Programa de pesquisa em leishmanioses: uma solução para saúde pública” da Fiocruz, existem alguns fatores críticos relacionados à dificuldade em se obter tratamentos mais efetivos e com menores efeitos colaterais, que tragam resultados diretos na saúde da população. Entre esses obstáculos destacam-se, a dificuldade em se identificar tanto novos alvos terapêuticos, quanto associações e disponibilidade na rede de atenção básica.

Deste modo, para se analisar o melhor tratamento para a leishmaniose deve-se levar em consideração os custos, efeitos adversos, experiências e diversidades locais, e disponibilidade de medicamentos. Estudos identificaram algumas lacunas para se alcançar a cura da leishmaniose, entre elas destaca-se a necessidade de aprimorar o conhecimento acerca dos mecanismos de ação dos medicamentos existentes, fato que dificulta a precisão dos tratamentos. Outro aspecto é a demora em se conseguir a cura das lesões e a aplicação da grande maioria dos medicamentos disponíveis serem intramuscular e intravenoso, tornando o tratamento difícil e doloroso (37).

3.4. Políticas atuais voltadas para a Leishmaniose Tegumentar Americana

No Brasil, as políticas de assistência e controle da Leishmaniose Tegumentar Americana incluem o Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana do MS (2006), o Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana do MS (2017), o Guia de Vigilância em Saúde do MS (2014), e o Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV do MS (2011).

O Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana do MS está voltado para orientar condutas frente às diversas e possíveis situações que podem ser observadas, e para capacitação de profissionais de saúde e gestores. Seu foco maior é para o tratamento específico de cada forma da LTA, além de apresentar esquemas alternativos. Orienta e informa quais as medidas preventivas e de controle da doença para o diagnóstico e tratamento (5).

O enfoque do Atlas de Leishmaniose Tegumentar Americana do MS, reside no diagnóstico correto da doença antes de se iniciar o tratamento adequado. Dá ênfase, principalmente, na classificação das espécies de *leishmania* e na imunopatogênese. Aborda as

diferenças existentes entre as espécies de leishmania e a resposta imunológica de cada paciente. Esses são fatores determinantes para a característica da evolução clínica e a dificuldade em se obter uma resposta terapêutica eficaz (40).

O Guia de Vigilância em Saúde do MS trata das regras de notificação e ações de prevenção e controle, voltado para as ações de vigilância epidemiológica, entomológica e de casos humanos, com o objetivo de facilitar o planejamento das ações e definição de prioridades (3).

O Manual de Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV do MS (2011), tem como proposta atender às necessidades do serviço na implantação das ações de vigilância e controle em pacientes coinfectados Leishmania-HIV no Brasil (41).

As ações estão dirigidas para assessorar pesquisadores e gestores para o aperfeiçoamento de ações nos serviços, além de auxiliar no processo de formação e capacitação de recursos humanos. Existem guias de controle que orientam a assistência aos pacientes, no entanto, lidam com tratamentos invasivos que necessitam de atenção especializada, para cuidar de uma população que reside em zona periurbana e rural. As características atuais dificultam acesso a serviços de referência. Outro problema reside em se alcançar tratamentos adequados devido à grande diversidade encontrada dos agentes etiológicos, dos vetores e dos reservatórios nas diferentes localidades geográficas.

Esses documentos definem as estratégias, diretrizes e eixos condutores da política de prevenção e controle da Leishmaniose Tegumentar Americana. São complementares entre si, na medida em que abordam diferentes aspectos nas medidas de detecção, diagnóstico, tratamento e vigilância. Devem ser considerados em seu conjunto para implementação da política de assistência ao paciente e serviços de saúde.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos gerais:

Desenvolver e aplicar metodologia que identifique medicamentos novos e emergentes para o tratamento de Leishmaniose Tegumentar Americana de casos humanos, visando auxiliar gestores, pesquisadores e profissionais da saúde no aprimoramento de políticas públicas e controle das doenças.

4.2. Objetivos específicos:

- Identificar conceitos e metodologias de prospecção, vigilância tecnológica e rastreamento do horizonte de novas tecnologias, propondo um método sistemático de identificação e avaliação de medicamentos novos e emergentes para doenças de populações negligenciadas.
- Desenvolver um guia contendo a descrição das etapas de monitoramento e identificação de tecnologias para controle da LTA, voltado para os profissionais, comunidade científica e gestores de saúde pública.
- Aplicar o método aplicando-o para identificar novas possibilidades terapêuticas de uso oral, sem ou com a associação de medicamentos, que possam ser mais efetivas e seguras no tratamento da leishmaniose tegumentar americana.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

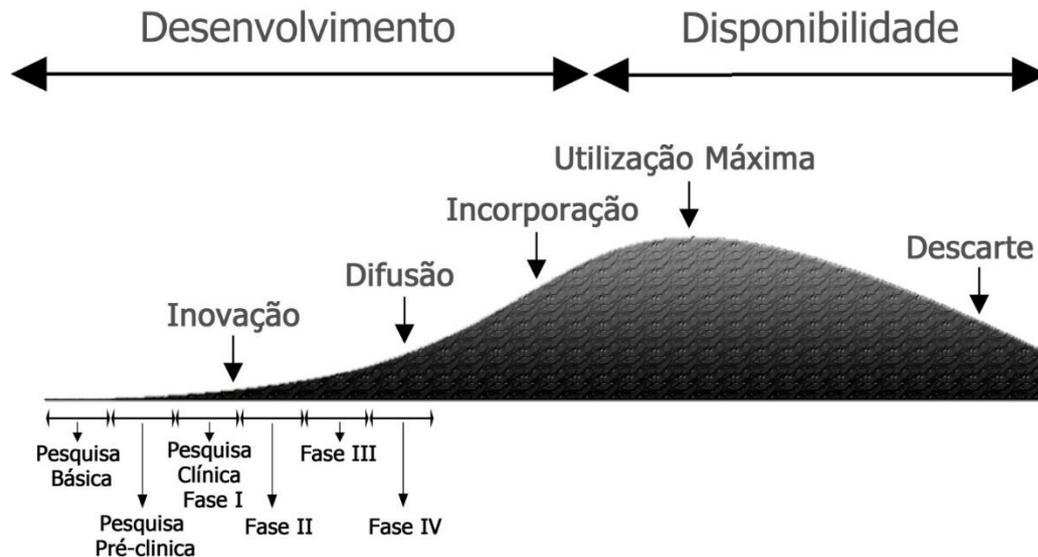
Trata-se de um estudo com triangulação de métodos, fundamentado em revisão da literatura, consulta a especialistas e adaptação de metodologia de monitoramento de horizonte tecnológico.

Foi realizada uma revisão da literatura para análise dos conceitos e dos métodos utilizados para prospecção, vigilância tecnológica e inteligência competitiva. Esta primeira etapa foi realizada para avançar numa gestão de futuro e se pensar nas adaptações para o monitoramento de horizonte tecnológico realizado pelas agencias de avaliação de tecnologias em saúde. Para tanto, a busca foi realizada em sítios eletrônicos internacionais e nacionais identificados no *google acadêmico* com foco em produção técnica científica. Para a busca manual foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “*Technology Foresight*”, “*Forecasting*”, “*Prospective Studies*”, “*Future Research*”, “*Futuribles*”, “*Surveillance technology*”, “*Technological survey*”, “*Technology watch*”; “*Horizon/Scanning/Health*”, “*Emerging/Health/Technology*”.

Com base na revisão da literatura aprimorou-se os métodos usuais de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), abordando-se também as tecnologias em fase de Pesquisa e desenvolvimento (P&D), adaptando-o para identificar novos tratamentos da Leishmaniose Tegumentar Americana. O processo de rastreamento envolve as tecnologias novas, que estão em fase de aprovação ou recém aprovadas por agências reguladoras e no início da comercialização; e as emergentes, que se encontram em fase de pesquisa e desenvolvimento, ou seja, ainda não adotada pelo sistema de saúde. A inclusão das fases de P&D foi realizada para abranger as etapas de como a tecnologia evolui e se difunde no mercado. Essas etapas correspondem ao ciclo de vida das tecnologias, comumente dividido em 4 estágios: introdução, crescimento, maturação e declínio. É na fase P&D que se identifica as tecnologias promissoras para investimento (42). É durante o processo de P&D, que compreende as patentes, as fases de pesquisa básica, pré-clínica e clínica (fases I, II, III e IV), que são testados e desenvolvidos os novos medicamentos, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2: Fases do desenvolvimento de uma tecnologia.

Fases de desenvolvimento de uma tecnologia



Fonte: Adaptado de Garcia, 2001.

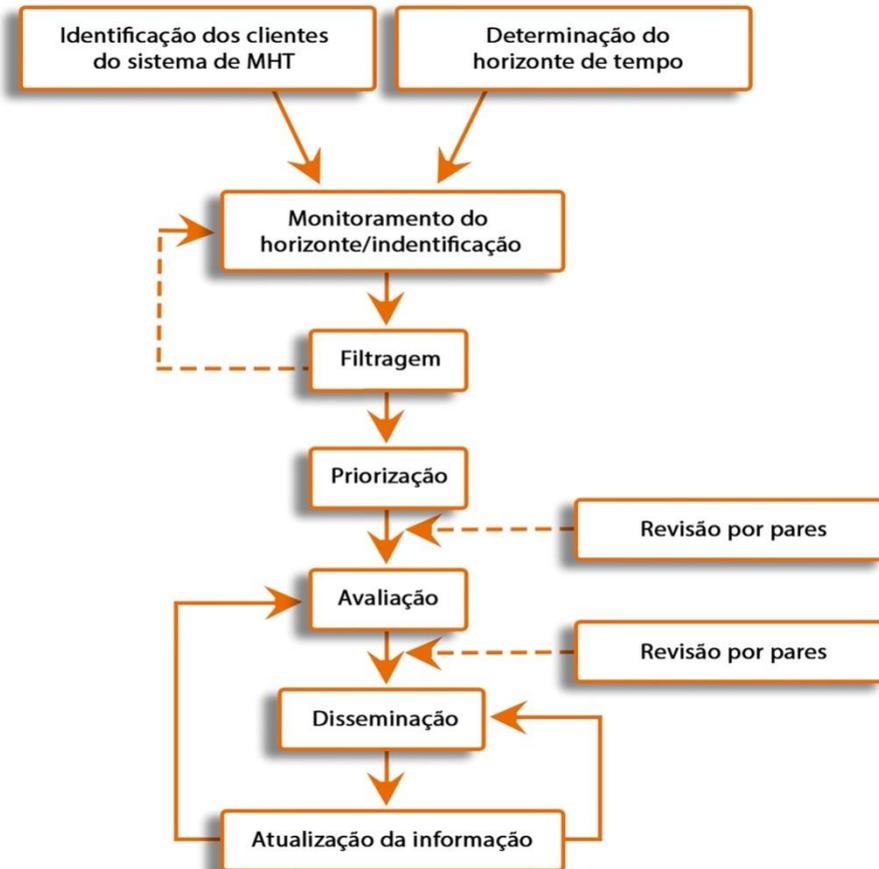
Outras formas utilizadas para aprimorar os métodos usuais do MHT foram os métodos de Vigilância Tecnológica, Inteligência Competitiva e Prospecção Tecnológica. Portanto, com base na Norma UNE: 166002 de Sistemas de Gestão de Qualidade têm-se que a Vigilância Tecnológica é “uma forma organizada, seletiva e permanente de captar informação sobre tecnologia, analisá-la e convertê-la em conhecimento para tomar decisões com menor risco e antecipar-se às mudanças”. A Vigilância Tecnológica busca informação de tecnologias que se encontrem disponíveis e analisa a importância de cada informação, proporcionando a identificação de ameaças e oportunidades. Tem como objetivo principal obter o conhecimento de todos os aspectos relacionados com uma determinada tecnologia visando orientar o processo de investigação (43).

A Inteligência Competitiva (IC) tem um caráter mais ativo ao captar toda a informação adquirida pela vigilância tecnológica, aplica e contextualiza a informação na realidade em que ela será realizada, e apresenta essa informação aos tomadores de decisão de uma maneira mais elaborada, contribuindo para a definição e elaboração das melhores estratégias a serem utilizadas (44)(45). A VT e a IC são duas ferramentas que se completam muito bem e são bastante úteis para antecipar uma tecnologia nova, assim como para melhorar a competitividade de uma organização (43).

A Prospecção Tecnológica pode ser definida como “um instrumento para mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros, delinear e testar visões possíveis visando à construção do conhecimento (46). Entende-se como Prospecção Tecnológica “os estudos que têm por objetivo antecipar e entender as potencialidades, características e efeitos das mudanças tecnológicas, particularmente sua invenção, inovação, adoção e uso”. Ou seja, é uma ferramenta usada para: prever a adoção ou difusão de inovações; compreender e avaliar as conseqüências, as condições das ações e as escolhas; mapear rotas comerciais viáveis para o desenvolvimento da tecnologia; além de planejar, com um olhar no futuro a curto, a médio e a longo prazo (46)(47).

Na Figura 3, estão representadas as etapas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico proposto pela *EuroScan (International Information Network on New and Emerging Health Technologies)*. A *EuroScan* foi estabelecida em 1997 e é formada por agências de ATS com financiamento público, com objetivo de formar uma rede colaborativa para o intercâmbio de experiências e informações sobre métodos, tecnologias novas e emergentes (48). O ponto de partida foi esse modelo, por ser o mais adotado, parcial ou integralmente, pelas agências que desenvolvem trabalhos na área.

Figura 3: Fases do monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) segundo a *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan).



Fonte: Brasil - MS, 2011.

O método do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) consiste em oito fases com o objetivo de se obter um relatório baseado na melhor evidência disponível para auxiliar no processo de decisão. Essas fases compreendem desde a identificação tanto de quem solicitou a avaliação e o tipo de tecnologia a ser avaliada, quanto filtrar e priorizar aquelas mais promissoras para o futuro e disseminar essa informação da melhor maneira para gestores.

Identificação das informações para atender as etapas de MHT

A busca de informações científicas foi efetuada na etapa de identificação da tecnologia. Esse procedimento para identificar os tratamentos de LTA foi realizado em três etapas: Primeiramente buscou-se na base de ensaios clínicos para a identificação das drogas orais que estão sendo testadas. Em seguida utilizou-se essas drogas na estratégia de busca da literatura, com a intenção de verificar efetividade, vantagens e desvantagem de uso de cada droga e quais são promissoras. Por último, foi realizada a busca na em base de patente para identificar quais tecnologias estão sendo desenvolvidas, mapeando os autores e instituições chaves para um posterior monitoramento.

Em relação aos ensaios clínicos, a busca foi realizada na base de dados *International Clinical Trials Registry Platform search portal of WHO* (ICTRP), em junho de 2017, utilizando-se a palavra chave “Cutaneous leishmaniasis”. Essa base foi escolhida por abranger bases de 17 países, dentre eles Austrália, Brasil, China, Índia, Cuba, Japão, Irã, Peru entre outros. Como critério de inclusão foi utilizado o termo leishmaniose cutânea e priorizado os ensaios que envolviam drogas orais em monoterapia ou terapia associada. Foram selecionados todos os estudos registrados na base de dados que envolviam terapia oral, em todas as fases da pesquisa clínica, mesmo aqueles em que o recrutamento ainda não havia sido finalizado. Não foi realizado um recorte temporal.

No que tange a busca na literatura científica publicada, foi utilizada como base a seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as novas possibilidades terapêuticas sem ou com a associação de medicamentos orais que podem ser mais seguras e efetivas no tratamento da leishmaniose tegumentar americana?”. A partir do delineamento da pergunta de pesquisa, realizou-se a busca na literatura com os seguintes descritores: “*Leishmaniasis Cutaneous*”, “*Miltefosine*”, “*Terbinafine*”, “*Fluconazole*”, “*Azythromycin*”, “*Pentoxifylline*”,

“Cimetidine”, “Clofazimine”, “Omeprazole”. Esses medicamentos orais aqui utilizados foram identificados a partir dos ensaios clínicos pesquisados. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York. As estratégias de buscas e a quantidade de estudos encontrados, estão descritos no Quadro 2.

Quadro 2: Estratégia de busca por bases de dados.

Fonte de informação	Termos de busca ou estratégia de busca?	Registos encontrados 2017
PubMed	(("Leishmaniasis, Cutaneous"[Mesh]) AND (("miltefosine" [Supplementary Concept]) OR ("Fluconazole"[Mesh])OR ("Pentoxifylline"[Mesh]) OR ("Cimetidine"[Mesh])OR ("Clofazimine"[Mesh]) OR ("Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor"[Mesh]) OR ("Azithromycin"[Mesh]) OR ("Omeprazole"[Mesh])OR (“terbinafine”))	136
Embase	'skin leishmaniasis'/exp OR (('aden'/exp OR aden) AND ('ulcer'/exp OR ulcer)) OR (aleppo AND boil) OR (bagdad AND sore) OR (borovskii AND ('disease'/exp OR disease)) OR (cafaneous AND ('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis)) OR (chiclero AND ('ulcer'/exp OR ulcer)) OR (chiclero AND ('ulcus'/exp OR ulcus)) OR (cutaneous AND ('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis)) OR (cutaneous AND ('leishmaniosis'/exp OR leishmaniosis)) OR (delhi AND boil) OR (dermal AND ('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis)) OR (epidermic AND ('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis)) OR (('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis) AND cutânea) OR (('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis) AND cútis) OR (('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis) AND nodosa) OR (leishmaniasis, AND cutaneous) OR (leishmaniasis, AND diffuse AND cutaneous) OR (leishmaniasis, AND mucocutaneous) OR (('leishmaniasis'/exp OR leishmaniasis) AND ('skin'/exp OR skin)) OR chiclero) AND ('terbinafine'/exp OR 'fluconazole'/exp OR 'pentoxifylline'/exp OR 'clofazimine'/exp OR 'cimetidine'/exp OR 'granulocyte macrophage colony stimulating factor'/exp OR (('gm'/exp OR gm) AND ('csf'/exp OR csf)) OR 'gmcsf'/exp OR gmcsf OR ('granulocyte macrophage' AND 'colony stimulating' AND fator) OR 'azithromycin'/exp OR 'omeprazole'/exp OR 'miltefosine'/exp) AND [review]/lim AND [humans]/lim AND [clinical study]/lim	81
Cochrane Library	(Leishmaniasis, Cutaneous AND Fluconazole OR Pentoxifylline OR Clofazimine OR Cimetidine OR Granulocyte-Macrophage Colony-	52

	Stimulating Factor OR Azithromycin OR Omeprazole OR miltefosine OR terbinafine)	
LILACS	((Leishmaniasis, Cutaneous) AND ((Fluconazole) OR (Pentoxifylline) OR (Clofazimine) OR (Cimetidine) OR (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) OR (Azithromycin) OR (Omeprazole) OR (miltefosine) OR (terbinafine)))	28
CRD	Cutaneous leishmaniasis	11

Para a organização dos artigos e remoção das duplicidades foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley e, para a seleção dos artigos pela leitura de título e resumo foi utilizado a plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) por dois pesquisadores independentes. As divergências foram resolvidas por consenso.

Na seleção dos estudos foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: medicamentos não orais, estudos *in vitro* de drogas com desfechos mal definidos, estudos de revisão com mais de dez anos e sem resultados clínicos, leishmaniose visceral e post-kala-azar dermal leishmaniasis, leishmaniose do velho mundo e estudos de análise econômica. Como critério de inclusão adotou-se: ser leishmaniose do novo mundo e como intervenção utilizar medicamentos orais em monoterapia ou associação. Em relação a língua e ao ano de publicação do estudo, não foi estipulado um critério de exclusão. As buscas foram realizadas em agosto de 2017.

Para a análise de patentes, realizada em julho de 2017, foi utilizado a base de dados *Orbit*, da empresa *Questel Orbit* e empregados os termos *leishman**, *treat**, *cure*, *therap** e *curing*. Como critérios de inclusão foram adicionados os seguintes filtros da classificação internacional de patentes (IPC): **seção A** – necessidades Humanas; **A61** - ciência médica ou veterinária; higiene; **A61P** - atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; **A61P 17/00** - Fármacos para o tratamento de problemas

dermatológicos; **A61P 31/00** – Anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos; **A61P 33/00** - Agentes antiparasíticos; **A61P 035/00** - Agentes antineoplásicos; **A61P 037/00** - Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos; **A61P 43/00** - Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos.

O corte temporal estipulado para busca foi de 20 anos (1997- 2017) por ser o tempo de vida da patente. Esse período de corte já foi pensado no período de 18 meses de sigilo patentário no Instituto Nacional de propriedade intelectual (INPI) até sua publicação (49). Na busca foi utilizado o filtro Brasil com o intuito de englobar todas as patentes com proteção no Brasil.

Para conseguir a opinião dos especialistas em leishmaniose, foi elaborado um questionário no *google docs*, contendo seis perguntas e enviado juntamente com o informe de MHT a dezenove informantes chaves sendo, profissionais que atuam com atenção aos pacientes, pesquisadores e gestores do Ministério da Saúde.

Sistematização e análise de dados

A análise dos ensaios clínicos registrados foi para identificar os medicamentos orais que estão sendo testados, visando utilizá-los na busca da literatura.

A sistematização dos dados foi realizada com as seguintes variáveis: autor/ano, país, tipo de estudo, espécie de leishmania, classificação clínica, desfechos, esquema terapêutico, população, comparador, resultados em termos de taxa de cura e lacunas terapêuticas identificadas nos estudos.

Na análise de patentes foi utilizado o software *Gephi* 0.92, com o propósito de facilitar a identificação dos autores e instituições que mais depositam documento de patentes

com proteção no Brasil, bem como identificar o tipo de tecnologia que está sendo mais estudada, com vistas ao seu monitoramento.

Com o objetivo de propiciar uma análise visual da rede de inventores foi construída uma matriz a partir do banco de patentes e posteriormente retiradas as inconsistências. Para a representação da relevância dos inventores foi empregado a medida de centralidade de grau, que mede a quantidade de colaborações de cada autor. Como critério de inclusão explorou-se o número de colaborações nas patentes registradas. Foi elaborado um sóciograma para visualização gráfica da rede.

Disseminação da informação

Como uma das formas de disseminação dos resultados do MHT, foi elaborado um informe, sucinto e de fácil compreensão, com o intuito de apresentar as evidências identificadas nas buscas a especialistas, pesquisadores, profissionais da ponta e gestores, sobre as potencialidades, segurança, efetividade, benefícios, incertezas e barreiras das opções terapêuticas identificadas, com a intenção de selecionar aquelas tecnologias potenciais a serem monitoradas para uma possível introdução no Sistema Unico de Saúde(SUS).

6. RESULTADOS DA DISSERTAÇÃO

Este capítulo foi dividido em três artigos elaborados conforme os 3 objetivos específicos da dissertação. Como parte dos resultados, foram adicionados aos apêndices, os quadros de dois artigos. Os quadros do primeiro artigo foram divididos com o intuito de apresentar todos as ferramentas identificados na literatura de prospecção tecnológica (Apêndice I) e as ferramentas identificadas na literatura de vigilância tecnológica (Apêndice II). Para o terceiro artigo, foi estruturado um quadro (material suplementar I) contendo a caracterização de todos os tipos de estudos encontrados.

O primeiro artigo, “Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão de métodos de prospecção para doenças negligenciadas”, trata-se de uma revisão dos métodos existentes de prospecção tecnológica, vigilância tecnológica, inteligência competitiva em comparação ao monitoramento do horizonte tecnológico, identificando semelhanças e possibilidades de adaptações para doenças negligenciadas.

O segundo artigo, “Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde – SUS”, teve por objetivo descrever as etapas de monitoramento e identificação de tecnologias, voltado para os profissionais, comunidade científica e gestores de saúde pública, utilizando como estudo de caso a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA).

O terceiro artigo, “Novas alternativas de tratamento oral para a Leishmaniose Tegumentar Americana: monitoramento do horizonte tecnológico”, teve como propósito apresentar aos gestores e comunidade científica, quais os medicamentos orais associados ou em monoterapia, que estão sendo testados e quais aqueles mais relevantes e que devem seguir com o monitoramento a fim de serem avaliadas para possível incorporação ao sistema de saúde. Além disso, traz um panorama dos tipos de tecnologias que estão

sendo patenteadas para o tratamento da leishmaniose, quais os inventores e instituições que se destacam com o propósito de continuar com o processo de monitoramento desses mais influentes.

Artigo 1: Monitoramento de tecnologias novas e emergentes: uma revisão de métodos de prospecção para doenças negligenciadas

Fontes de auxílio à pesquisa: Ações para apoio a governança regulatória de produtos sujeitos a vigilância sanitária. Projeto Direb 003 Fio 17.

Resumo

Os métodos de auxílio ao processo de decisão à incorporação de tecnologias aos sistemas de saúde analisam os riscos, incertezas e tendências inerentes ao processo de desenvolvimento tecnológico. O objetivo dessa revisão foi identificar conceitos e métodos que agregassem novos recursos para monitoramento do horizonte de novas tecnologias, destacando os aplicados às doenças classificadas como negligenciadas. Nesse sentido, realizou-se busca manual no *google acadêmico*, com foco nos métodos de Prospecção Tecnológica, Vigilância Tecnológica e Inteligência Competitiva. Como resultado, foram encontrados seis artigos de prospecção e cinco de vigilância e inteligência, onde identificaram-se os conceitos e ferramentas existentes. Elaborou-se uma proposta inicial de um guia para monitorar tecnologias, com foco em doenças negligenciadas, utilizando alguns dos métodos apresentados. Verificou-se que os quatro métodos possuem escopos diferentes, porém meios de aplicação semelhantes. A relevância desta revisão se caracteriza por trazer uma maior gama de informação, realizando uma integração dos diferentes métodos para apoiar gestores e pesquisadores no monitoramento de tecnologias relevantes para os usuários dos sistemas de saúde.

Palavras-chave: Monitoramento de Medicamentos; Prospecção Tecnológica; Vigilância Tecnológica; Inteligência Tecnológica; Doenças Negligenciadas

Introdução

Nos últimos anos o Brasil enfrenta tripla carga de doença, em que persistem agravos transmissíveis, concomitantemente à doenças crônicas e causas externas (1). Essa situação está relacionada ao desenvolvimento socioeconômico, demográfico e ambiental, o que exige padrões tecnológicos adequados para produzir impactos positivos no perfil de morbimortalidade do País (2) e requer inovação e desenvolvimento tecnológico vinculado às necessidades da população (3).

Existem métodos que auxiliam o processo de decisão, analisando os riscos, incertezas e tendências em cenários futuros para um desenvolvimento tecnológico direcionado à doenças e agravos relevantes para serem incorporadas nos sistemas de saúde. No campo da Avaliação de Tecnologias em Saúde – ATS (4), existem ações para monitorar o horizonte tecnológico de intervenções para os contextos principalmente dos países de alta renda. Essa ação é conhecida como “alerta precoce”, do inglês –“*early warning*”, praticada principalmente para doenças crônicas. Esta ferramenta tem o propósito de identificar e monitorar tecnologias, com a finalidade de antecipar aos gestores, de forma sucinta, clara e simples, quais terapias podem ser priorizadas para alocação de recursos e quais os possíveis impactos que podem causar no sistema de saúde (5).

No entanto, essas metodologias não têm sido aplicadas a doenças negligenciadas por estarem relacionadas ao baixo investimento, ausência ou escassez de demanda por produção de medicamentos, provocando uma falta de interesse por parte da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos, devido à baixa comercialização.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, existem 18 doenças tropicais negligenciadas que acometem pessoas em situação de vulnerabilidade em países de baixa e média renda, cujas características são a pobreza, condições de habitação, saneamento e higiene

inadequados e precários, além do incipiente acesso a bens e serviços públicos e o baixo desenvolvimento tecnológico e inovação (6).

A adoção de metodologias de monitoramento do horizonte de novas tecnologias carece de adaptação, tendo em vista a inserção de fases de pesquisa e desenvolvimento (P&D), para análise de longo prazo de novas alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas.

O objetivo dessa revisão foi identificar conceitos e metodologias que agregassem novos recursos de informação para monitoramento do horizonte de novas tecnologias, propondo um método sistemático de identificação e avaliação de medicamentos novos e emergentes para doenças negligenciadas.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura para análise de conceitos, métodos e aplicações de estratégias para mapear produtos e cenários prospectivos. Foram selecionadas metodologias de prospecção tecnológica, vigilância tecnológica e inteligência competitiva por serem formas inovadoras de lidar com volume de informações, cenários e incertezas inerentes ao futuro e exigências de mercado (7). A busca foi realizada em sites internacionais e nacionais identificados no google acadêmico, com foco em produção técnica científica. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves: “Technology Foresight”, “Forecasting”, “Prospective Studies”, “Horizon/Scanning/Health”, “Emerging/Health/Technology”, “Prospecção Tecnológica”, “Vigilância Tecnológica” e “Inteligência Competitiva”

As variáveis selecionadas para análise das metodologias foram: autor, ano, conceitos, abordagens e etapas da metodologia. A partir dessas informações foi elaborada uma matriz comparativa dos métodos e uma proposta de guia para o aprimoramento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) direcionado a doenças negligenciadas.

O MHT consiste em um processo de rastreamento envolvendo as tecnologias novas, que estão em fase de aprovação ou recém aprovadas por agências reguladoras e no início da comercialização; e as emergentes, que se encontram em fase de pesquisa e desenvolvimento, ou seja, ainda não adotada pelo sistema de saúde no País. O modelo proposto pela *EuroScan (International Information Network on New and Emerging Health Technologies)* envolve etapas cujo objetivo é obter um relatório baseado na melhor evidencia disponível para auxiliar no processo de decisão sobre quais tecnologias devem ser rastreadas. Essas fases compreendem a identificação de quem solicitou a avaliação e o tipo de tecnologia a ser avaliada, a filtragem e a priorização daquelas mais promissoras para o futuro e disseminação da informação para gestores (8).

Resultados

Foram encontrados seis referências de prospecção tecnológica e cinco referências de vigilância tecnológica e inteligência competitiva, descritos respectivamente nos quadros 1 e 2.

Prospecção Tecnológica

Prospecção Tecnológica pode ser definida como um instrumento para mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros, delinear e testar visões possíveis visando à construção do conhecimento (9). Entende-se como Prospecção Tecnológica os estudos que têm por objetivo compreender mudanças tecnológicas, relacionadas à invenção, inovação, adoção e uso de alguma tecnologia ou inovação tecnológica visando mapear rotas comerciais viáveis para o desenvolvimento a curto, médio e longo prazo (9)(10).

A prospecção tecnológica engloba contexto econômico e social considerando recursos para produzir, usar, ou comercializar uma tecnologia e, obter aceitação do ambiente social, político, regulatório¹⁰. Sendo assim, a prospecção visa o apoio ao processo decisório, sendo usada particularmente para: maximizar os ganhos e minimizar as perdas; orientar a alocação de recursos; identificar e avaliar tanto oportunidades quanto ameaças no mercado; orientar o planejamento de colaboradores, recursos financeiros e de infra-estrutura; desenvolver planos administrativos, estratégicos e políticos, além de análise de riscos; auxiliar a gestão de P&D e avaliar novos processos e produtos (10).

Pietrobelli e Puppato, 2015, p.118 referem que “*a prospecção tecnológica é um exercício abrangendo uma vasta gama de atividades, incluindo: antecipação, previsão, um olhar sistemático à frente, atividades prospectivas, inteligência estratégica, pesquisa voltada para o futuro, roteiro tecnológico e prognóstico*”(11). É um instrumento empregado tanto para obter um melhor conhecimento da tecnologia, como para compreender como a tecnologia se situa frente a outras no mercado. Serve para minimizar as incertezas, mapear riscos em cenários futuros (12).

Quadro 1: Caracterização dos estudos de prospecção tecnológica.

AUTOR/ANO	ABORDAGEM E ETAPAS DA METODOLOGIA
Coelho, 2003	Traz definições de conceitos de <i>Forecasting, foresighing, futures studies</i> , entre outros. Apresenta diversos métodos de prospecção, os pontos positivos e limitações. Dentre os métodos têm-se: Entrevistas estruturadas; Análises morfológicas; Discussões organizadas sobre questões pré-determinadas; Construção e análise de cenários; Comitês de especialistas em discussões estruturadas (workshops); Técnicas estatísticas. Opinião de especialistas usando-se <i>Delphi</i> ou painel de especialistas.
Amparo; Ribeiro e Guarieiro, 2012	Divide o processo em quatro fases: 1) fase preparatória para definição de objetivos, escopo, abordagem e a metodologia utilizada durante a prospecção; 2) fase pré-prospectiva, na qual é realizado o detalhamento da metodologia, bem como o levantamento da fonte de dados; 3) fase prospectiva, que se refere à coleta, ao tratamento e à análise dos dados, obtidos durante a fase pré-prospectiva; 4) fase pós-prospectiva, que é a etapa final do processo e inclui a comunicação dos resultados, bem como a implementação das ações e o monitoramento
Unido technology foresight manual – Organization and Methods – Volume 1, 2005	Classifica os métodos de prospecção em qualitativos, quantitativos, exploratórios e normativos. Discute que a escolha de cada um ou sua triangulação depende do propósito da prospecção e do conhecimento específico do assunto. Apresenta uma análise de diversas técnicas para envolvimento de informantes chaves: <i>Environmental Scanning, issue surveys, SWOT, Trend extrapolation, Simulation modelling, Genius forecasting, Delphi, Brainstorming, Expert panels, Critical Technologies, Road mapping e Cross-impact analysis</i> .
Quintella et al., 2011	Apresenta os diversos objetivos do processo de prospecção tecnológica, referindo a necessidade de mapeamento de todas as tecnologias existentes, identificando o estágio de maturidade no mercado, o papel na sociedade, as tecnologias concorrentes e as lacunas para transformar o processo de produção competitivo.
Pietrobelli e Puppato, 2015	Cita um conjunto de programas de prospecção tecnológica para estudar planos e prioridades de inovação para prever, moldar e orientar a futura orientação da mudança tecnológica.
Parreiras e Antunes, 2012	Apresenta conceitos e técnicas como: 1) SWOT, utilizada para analisar alinhamento entre a estratégia da organização e suas capacidades internas e externas. Também conhecida como F.O.F.A. em português, onde se mapeia forças e fraquezas internas ao problema ou questão, e identifica-se oportunidades e ameaças externas; 2) análises de patentes, usadas para identificar novas tecnologias, informações, atores e empresas, 3) perfil dos competidores, usada para auxiliar no processo da tomada de decisão por possibilitar a comparação de desempenho e relevância da competitividade da tecnologia avaliada, 4) <i>Foresight</i> , estudos prospectivos que permitem a construção de visões de longo prazo, por meio de cenários, <i>roadmaps</i> , painéis de especialistas, pesquisa <i>Delphi</i> com informantes chaves.

Fonte: Elaboração própria a partir dos autores citados

Vigilância Tecnológica e Inteligência Competitiva

A Vigilância Tecnológica (VT) e a Inteligência Competitiva (IC) se estruturam na busca da informação, tratamento e validação dos dados com o intuito de auxiliar na tomada de decisão. São duas ferramentas que se complementam visando antecipar uma tecnologia nova e melhorar a competitividade de uma organização (13).

De acordo com Gimenez, 2012, a Inteligência Competitiva possui um caráter mais ativo ao realizar a recopilación de toda informação aplicando-a ao com foco em ações para o curto prazo, centrado nas organizações concorrentes, na tecnologia avaliada, nos atores e nas tendências de competitividade do mercado (12).

A Vigilância Tecnológica difere por ser processo mais contínuo de busca informação, através de uma observação sistemática, identificando as evoluções e mudanças tecnológicas, tendo como objetivo principal obter o conhecimento de todos os aspectos relacionados com uma determinada tecnologia visando orientar o processo de investigação e implementação desde o projeto até o lançamento da tecnologia no mercado (13)(14)(15). Abrange informações comerciais e mercadológicas, custos, uso do produto, possíveis impactos relacionados a mudanças tecnológicas para o desenvolvimento de novos produtos ou processos.

Os autores Alzate; Giraldo; Barbosa, 2012, citando Sánchez y Palop, 2002, p.254-255(16), referem cinco etapas essenciais para um sistema de vigilância tecnológica e inteligência competitiva: 1.Planejamento: Compreende a identificação das necessidades e das fontes de informação; 2.Busca e Captação: Identificar e determinar os recursos disponíveis. Nessa etapa é necessário observar, buscar, detectar, coletar e captar as informações; 3.Análise e Organização: Após a busca das informações é necessário analisar, tratar e armazenar as informações pertinentes; 4.Inteligência: Se agrega “valor” à informação ao tentar empregar-la a estratégia da organização e 5.Comunicação: Disseminar a informação tanto para os tomadores

de decisão, quanto para os colaboradores da organização. Nessa etapa, se tem como estratégico a utilização da IC, para uma melhor estruturação das informações.

Quadro 2: Caracterização dos estudos de vigilância tecnológica e inteligência competitiva.

AUTOR/ANO	ABORDAGEM E ETAPAS DA METODOLOGIA
Alexandrine, 2017	<p>Referem quatro etapas da vigilância tecnológica: busca, detecção, análise e comunicação de informações sobre ameaças e oportunidades externas no âmbito da ciência e tecnologia para os dirigentes das empresas.</p> <p>Refere que trata-se de um sistema organizado de observação e análise permanente de fatos observados e posterior utilização pela empresa, envolvendo sistematização, priorização de objetivos, delimitação de fatores passíveis de vigilância, identificação de recursos informacionais internos, definição do plano de vigilância tecnológica, formação de pessoas e implementação que garanta o funcionamento.</p>
Alzate; Giraldo e Barbosa, 2012	Referem que a vigilância tecnológica tem por objetivo identificar as áreas e os objetivos para atuação, assegurar a disponibilidade de recursos de informação, realizar mediação e análise do processo e tomar medidas para alcançar os resultados para a competitividade das organizações.
Gimenez, 2012	Citam diversas técnicas para a prática da vigilância tecnológica, como SWOT; Inteligencia baseada no modelo de decisão do Executivo; “After Action Reviews” (AAR); Modelo Libertad de acción; Key Intelligence Topic Format; Análisis de Iaposition competitiva; Opciones de Matriz Estratégica; La matriz de crecimiento; Modelo de evaluación de Iacompetência; Strategic Position and Action Evaluation (SPACE); Data Mining; Sistema de Gestão do Conhecimento; Balanced Scorecard (BSC); Perfíles de lá competência; Análisis del entorno; Análise de contexto Político, Económico, Social e Tecnológico (PEST)..
OVTT –Observatorio Virtual de transferencia de tecnologia.Promovido pela Universidade de Alicante	Apresenta as etapas do ciclo de vida da Vigilância tecnológica e inteligência competitiva, a saber:1. Identificar; 2.Buscar; 3.Analisar; 4.Valorizar; 5.Difundir e 6.Orientar
Ramirez; Rua e Alzate, 2012	Compara vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva, referindo que o objetivo da VT, é obter todas as informações referentes a uma determinada tecnologia, a fim de, analizar a importancia dessas informações e identificar ameaças e oportunidades em relação a tecnologia em estudo visando melhorar a competitividade da organização. Já a IC é um processo mais de curto prazo, de captura da informação, análise dos resultados e disseminação aos responsáveis pela tomada de decisão.

Fonte: Elaboração própria a partir dos autores citados

Vale a pena destacar, que ao se analisar as ferramentas de Prospecção Tecnológica, Vigilância Tecnológica e Inteligência Competitiva, notou-se uma similaridade na utilização de algumas abordagens, tais como *SWOT*, análise de patentes, perfil dos competidores e planificação de cenários. A Vigilância Tecnológica e a Inteligência Competitiva são complementares e bastante similares, podendo existir confusão tanto de conceitos, quanto de operacionalidade. A diferença entre esses dois conceitos é que, a VT capta toda informação referente à instituição ou tecnologia, identificando tendências, riscos e oportunidades. Já a IC trata os dados extraídos de maneira mais ordenada e realiza a análise mais profunda dos resultados obtidos trazendo maior competitividade às instituições (14). Verificou-se também que no MHT e na prospecção tecnológica, há um maior envolvimento de especialistas, provavelmente por ambas ferramentas terem um olhar mais de futuro e a longo prazo.

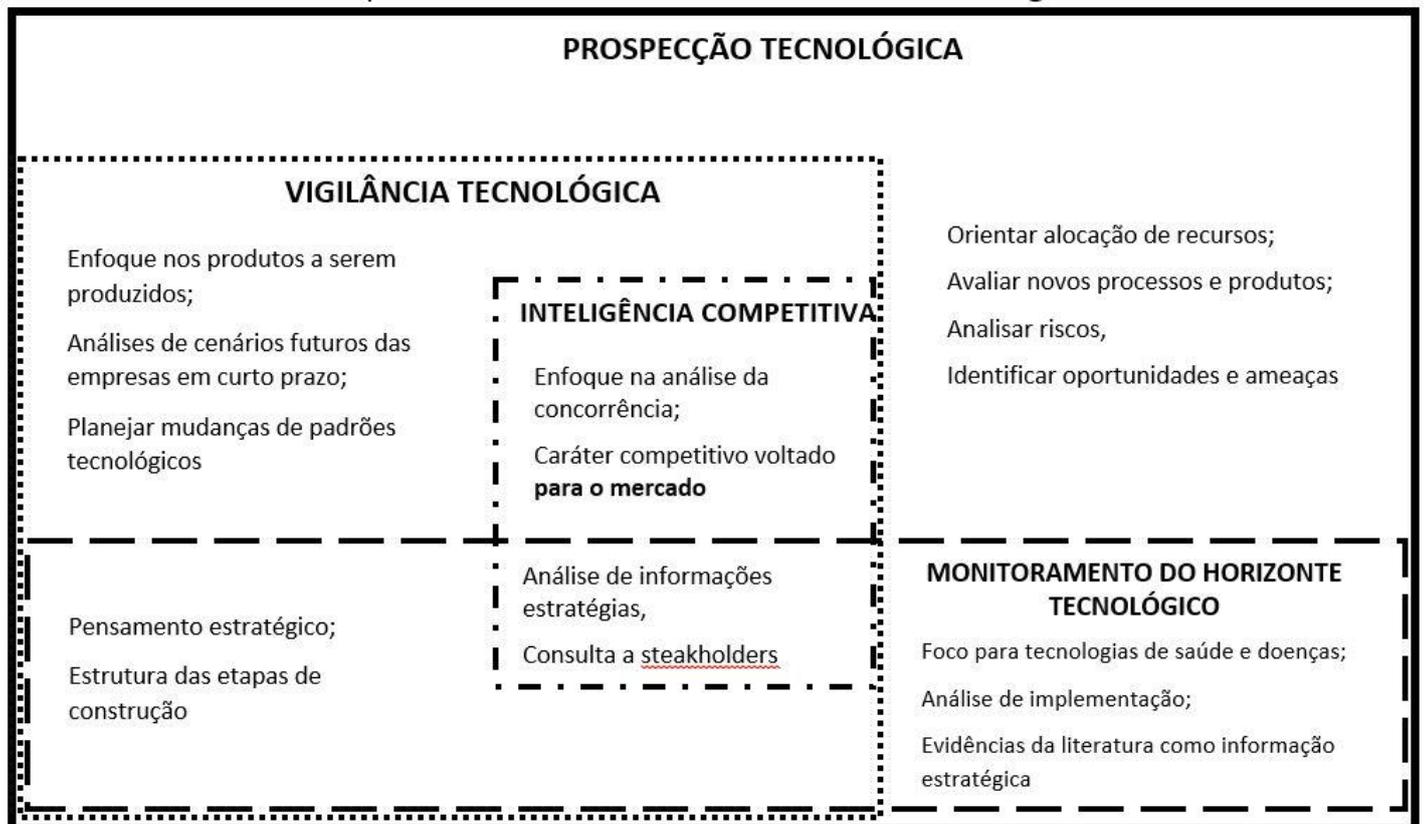
Análise comparativa dos métodos

A principal diferença entre os métodos seria o escopo da ação, sendo que a prospecção tecnológica, a vigilância tecnológica e a inteligência competitiva possuem uma perspectiva mais mercadológica e industrial, enquanto que o monitoramento do horizonte tecnológico tem um enfoque no desenvolvimento da saúde. Entretanto todos os quatro métodos possuem algumas estratégias de aplicação e ferramentas semelhantes e, principalmente, todos têm por objetivo final fornecer informações confiáveis aos tomadores de decisão. Outra diferença refere-se à intensidade de envolvimento de especialistas e informantes chaves, sendo esta maior na prospecção tecnológica e no MHT. A figura 1 representa as diferenças e algumas semelhanças, tais com a estrutura das etapas metodológicas e como a prospecção tecnológica acaba englobando todas as ferramentas.

Em relação ao Monitoramento do Horizonte tecnológico, as semelhanças estão no uso de fontes de informação, como publicações e artigos científicos, grupos de investigação, feiras tecnológicas, congressos, projetos inovadores e de boas práticas, uso de contatos externos e colaboradores. Outras semelhanças são entre as etapas metodológicas, sendo: identificação de clientes/objetivos, levantamento/busca das fontes de dados e informações, coleta e análise dos dados e por fim a valorização das informações coletadas e disseminação, por meio de boletins ou informes de prospectivas e tendências; a difusão e comunicação de resultados para aqueles que irão tomar uma decisão e a orientação do processo de tomada de decisão que objetiva promover a reflexão sobre as implicações dos resultados.

Figura 1: Comparativo dos métodos de prospecção, vigilância tecnológica, inteligência competitiva e MHT

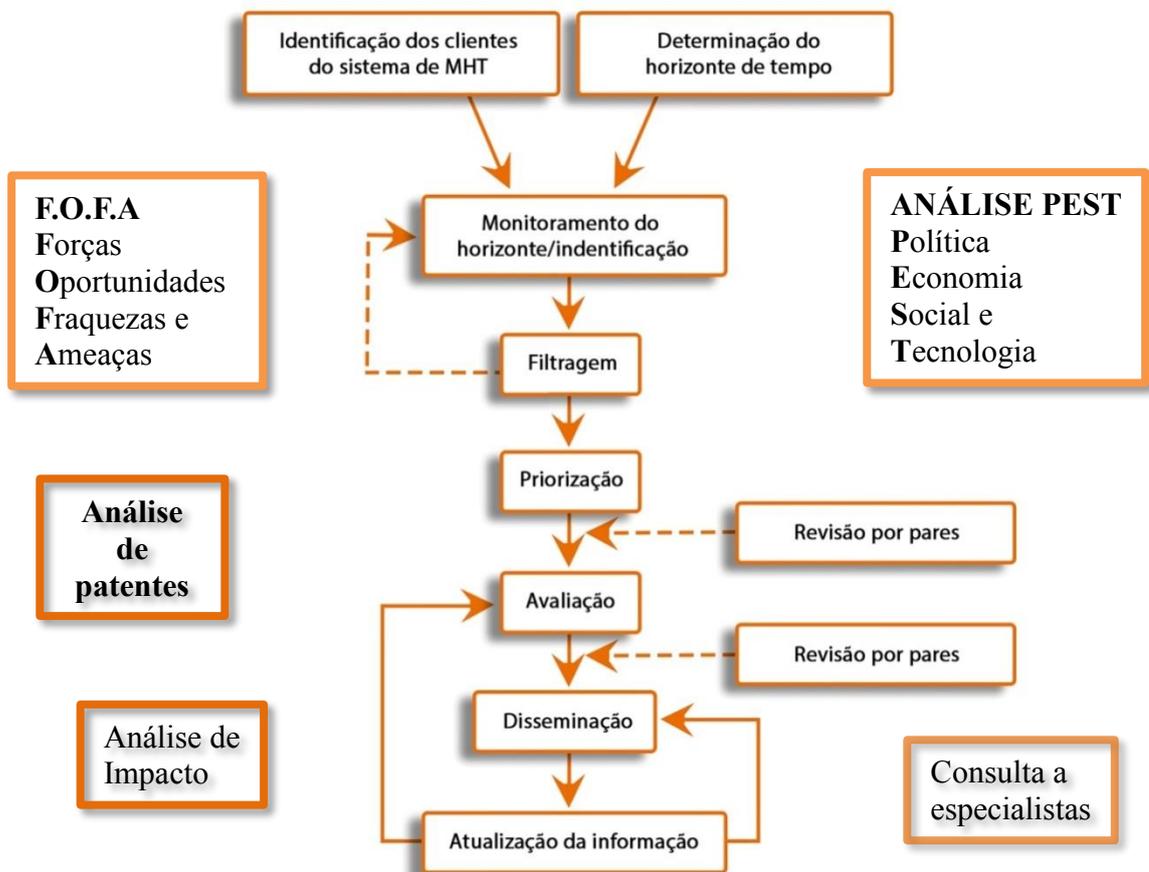
Modelo Comparativo sobre Prospecção Tecnológica, Vigilância Tecnológica, Inteligência Competitiva e Monitoramento do Horizonte Tecnológico



Aprimoramento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico

A Figura 2 apresenta as agregações possíveis ao método de MHT para tecnologias terapêuticas em doenças de populações negligenciadas, em que algumas técnicas podem ser adicionadas, de acordo com o escopo, tempo e recursos financeiros, tais como a aplicação de análise de patentes e processos organizados de consulta a especialistas.

Figura 2: Etapas de monitoramento de tecnologias novas e emergentes adaptada para doenças de populações negligenciadas e possíveis ferramentas, a serem adicionadas, de prospecção, vigilância e inteligência competitiva.



Fonte: Adaptado de Brasil - MS, 2011

Conforme demonstrado na Figura 2, a proposta inicial do presente guia, é caracterizar as etapas específicas do MHT quais aportes metodológicos foram adicionados e como pode ser a aplicação para doenças negligenciadas. No MHT **a identificação dos clientes se caracteriza** em distinguir aqueles que solicitarão e receberão a avaliação da tecnologia. Nesse procedimento inicial é relevante identificar os informantes-chaves utilizados para agregar valor ao processo de monitoramento. Identificar, portanto o perfil de cada um e em que parte do processo eles irão ser relevantes. **A aplicação para doenças de populações negligenciadas refere-se** ao envolvimento de profissionais de saúde, pesquisadores e gestores. Os clientes beneficiários são a população acometida pela doença. E os informantes-chaves são aqueles ligados à pesquisa básica, ao mercado farmacêutico e à implementação de políticas públicas.

Para a determinação do horizonte do tempo, no MHT se identifica a fase do desenvolvimento em que a tecnologia se encontra (fase de pesquisa e desenvolvimento, comercialização, incorporação e utilização). **A aplicação para doença negligenciada** requer análise de patentes, de ensaios clínicos e literatura científica.

Na etapa de identificação da tecnologia, o MHT define que tipo de tecnologia deve ser avaliada (medicamentos, equipamento, procedimento, vacinas, testes diagnósticos), a relevância para o sistema de saúde, e as fontes de informação. Para aplicação nas doenças negligenciadas existem sítios eletrônicos da *Drugs for Neglected Diseases initiative - DNDi*, do *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases -TDR* da OMS e outras redes de colaborações de pesquisa para doenças específicas. Entre as fontes destaca-se também International Clinical Trials Registry Platform search portal da Organização Mundial da Saúde - OMS (ICTRP) para a busca de ensaios clínicos, *Orbit* da empresa Questel Orbit (base privada) e *Derwent innovations index* (gratuito) para buscas de patentes, além de relatórios técnicos e de

pesquisa, publicações governamentais e literatura originada de encontros científicos como os anais de congressos e relatórios de agências de ATS, tais como a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*” (INHATA) e à *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EUROSCAN).

A etapa da filtragem no MHT fundamenta-se na seleção inicial das tecnologias consideradas relevantes para darem continuidade ao procedimento de monitoramento, o qual inclui alguns critérios, tais como a importância desta para o sistema de saúde; a fase do ciclo de vida, potenciais benefícios; e tipo de população a ser beneficiada. **O aporte metodológico para doença negligenciada pode ser realizado** por meio de questionário e entrevistas com especialistas.

No MHT, para a realização da priorização, que é uma etapa onde se realiza uma seleção mais refinada das tecnologias, é importante a definição e identificação dos clientes – seja o paciente, pesquisadores, profissionais da saúde e gestores, aplicando-se critérios tais como: a existência de potencial para causar impactos positivos tanto para o sistema de saúde, quanto para a população envolvida; ser potencialmente mais efetiva que as tecnologias já existentes; e causar impacto econômico, se largamente difundida. **Os aportes metodológicos para doenças negligenciadas** podem vir das técnicas de prospecção tecnológica com o uso do de Análise de impacto, utilizada para analisar as possíveis consequências dos avanços tecnológicos projetados ou até mesmo determinar áreas para quais os esforços deveriam ser direcionados. É uma técnica que combina o pensamento emocional e o racional para projetar impactos de tendências, decisões e eventos. Também pode ser empregado a **avaliação Individual, como** entrevistas pessoais obtidas por telefone, correio eletrônico e/ou encontro presencial e até mesmo um painel de especialistas, podendo incluir perspectivas mais em longo prazo.

Na etapa de avaliação, o MHT produz relatórios com o objetivo de apresentar características relevantes sobre a tecnologia e antecipar o seu impacto ao ser introduzida nos serviços de saúde. **Os aportes adicionados para esta etapa dirigidos para doenças negligenciadas podem ser o uso das técnicas de vigilância tecnológica SWOT** (Forças e oportunidades, fraquezas e ameaças – F.O.F.A. em português) e da Análise do contexto Político, Econômico, Social e Tecnológico (PEST).

No MHT, a etapa da disseminação equivale ao modo como a informação será disponibilizada para alcançar a audiência correta no tempo certo, e como será atualizada. Podem ser realizadas através de publicações impressas, eletrônicas, ou até mesmo por seminários, dependendo do público alvo e de recursos financeiros. **A aplicação para doenças negligenciadas envolveria** informes dirigidos a diferentes públicos alvos, mensagem chave em meio eletrônico, apresentações em congressos disseminação nas redes de especialistas e órgãos de governo.

Discussão

Nessa revisão se identificou formas para aprimorar os métodos usuais do MHT usando-se recursos relativos aos conceitos e métodos de Vigilância Tecnológica, Inteligência Competitiva e Prospecção Tecnológica. Estas são ferramentas utilizadas para obter o máximo de informação possível, tanto do ambiente interno, quanto do ambiente externo de uma empresa/instituição e assim, traduzir esse conhecimento e apresentar, de uma forma mais estratégica, aos tomadores de decisão (13). Além disso, possuem uma característica tanto de curto, quanto de longo prazo, visando testar possíveis cenários futuros, referentes a possíveis mudanças tecnológicas e científicas, com o objetivo de antecipar e entender as potencialidades, características e efeitos das mudanças (9).

A importância desses achados para nosso contexto está relacionada à expansão do atual modelo de MHT adotado na Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) (17), que limita-se à realizar buscas na literatura científica sem considerar as fases anteriores de pesquisa e desenvolvimento.

Essa revisão não pretendeu explorar de forma completa a literatura sobre o tema, na medida em que o objetivo foi aprimorar processos utilizados no campo da avaliação de tecnologias em saúde, podendo ser uma limitação dos estudos.

Os achados da revisão mostram que estudo prospectivo tem como escopo avaliar o desenvolvimento de uma tecnologia, conforme afirma Santos *et al*, 2004. Do mesmo modo, servem tanto como base para a elaboração de políticas públicas, como para a estruturação de rumos e oportunidades futuras, e identificação de atores que podem ser acompanhados pela sua expertise na área (18).

A adoção dessas ferramentas depende do problema ou questão específica em análise, dos recursos disponíveis e dos objetivos que se espera no curto ou longo prazo. No campo das doenças negligenciadas, algumas experiências envolvem a cooperação entre novos atores, identificando ligações entre academia, formuladores de políticas e o setor produtivo, como acontece com estratégias como o *Drugs for Neglected Diseases* DNDi (19).

Nessa perspectiva, há uma ampla gama de ferramentas para se realizar prospecção tecnológica, vigilância e inteligência, cujo propósito é monitorar e antecipar sinais e tendências, buscando identificar oportunidades de futuro em relação a uma tecnologia ou uma necessidade de saúde, como soluções terapêuticas para doenças negligenciadas. Foram identificadas diversas metodologias que incluem processos criativos de interação entre pesquisadores e gestores (20), ferramentas de busca na literatura especializada e de opiniões de especialistas (11)(12).

Conclusão

Esta revisão abordou os conceitos de MHT, Prospecção Tecnológica, Vigilância Tecnológica e Inteligência Competitiva, identificando algumas semelhanças e diferenças entre os métodos utilizados. A escolha desses métodos depende da disponibilidade de tempo e recurso financeiro.

Os quatro métodos possuem escopos diferentes, porém seus meios de aplicação são muito semelhantes utilizando estratégias de busca de informação especializada, processos de interação entre setor produtivo, academia e gestores e consulta a especialistas. A utilização das ferramentas em conjunto pode trazer uma visão mais estratégica e uma busca mais sensível no sentido de captar uma maior gama de informação, realizando uma integração dos diferentes níveis de conhecimento, e assim, obter competitividade no mercado.

Os dados se tornam mais úteis, quando podem ser integrados, pois assim, auxiliam a responder questões científicas em um tempo relativamente mais curto, com baixo custo, podendo ainda superar limites impostos por outras abordagens. Portanto, os exercícios de prospecção, vigilância, inteligência e o MHT, ajudam os gestores/atores a melhor aproveitar ou enfrentar as oportunidades ou ameaças futuras, com vistas a construir um futuro desejável.

As implicações práticas podem ser adotadas para doenças de populações negligenciadas visando ajudar os gestores a identificar novas tecnologias para o tratamento de doenças negligenciadas, para diminuir a lacuna existente entre o conhecimento e sua aplicação.

Referências Bibliográficas do artigo 1:

1. Mendes J, Schramm DA. Burden of disease in Brazil and its regions, 2008. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008. Carga de enfermedad en Brasil y sus regiones, 2008. Cad Saúde Pública [Internet]. 2015;31(7):1–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2015000701551&script=sci_arttext&tlng=en.
2. Barbosa J. Doenças Transmissíveis, Endemias, Epidemias e Pandemias. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário. volume 2. Rio de Janeiro; 2013. 123-176 p.
3. Fundação Oswaldo Cruz/Ipea, Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. A saúde no Brasil em 2030. Diretrizes para prospecção estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro. A Dinâmica de Inovação e as Perspectivas do Complexo Econômico-Industrial da Saúde para a Sustentabilidade do Sistema de Saúde. Rio de Janeiro; 2012. 324 p.
4. Vidal AT, Nascimento A, Aragão ER, Petramale CA, Almeida RT. O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira. 1980;14:171–8.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no Âmbito da Rebrats - Proposta Preliminar. Brasília; 2011. 52 pag.
6. OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde. Relatório da OMS informa progressos sem precedentes contra doenças tropicais negligenciadas. [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5401:relatorio-da-oms-informa-progressos-sem-precedentes-contradoencas-tropicais-negligenciadas&Itemid=812
7. Tigre PB, Nascimento CVF do. Teorias da inovação e trajetórias tecnológicas na saúde. In: Saúde, Desenvolvimento e Inovação - Volume 2. 1a ed. Rio de Janeiro; 2015. p. 359.
8. EuroScan. International Network. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. Birmingham: 2014.
9. Amparo KK dos S, Ribeiro M do CO, Guarieiro LLN. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. Perspect em Ciência da Informação [Internet]. 2012;17(4):195–209. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/pci/v17n4/12.pdf>.
10. Coelho G. Instituto Nacional de Tecnologia. Nota Técnica - 14. Prospecção Tecnológica: Metodologias e Experiências Nacionais e Internacionais. Proj CTPetro Tendências Tecnológicas Nota Técnica. 2003;105.
11. Pietrobelli C, Puppato F. technology foresight and industrial strategy in Developing Countries. Maastricht; 2015.
12. Parreiras VMA, Antunes AM de S. Aplicação de Foresight e Inteligência Competitiva em um Centro de P&D Empresarial por meio de um Observatório de Tendências: desafios e benefícios. Rev Gestão Conex. 2013;1(1).
13. Ramírez MI, Rua DE, Alzate BA. Vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva. Universidad de Santiago de Chile. Gestión Tecnológica: Ensayo. Rev GPT Gestión las Pers y Tecnol / Edición N° 13.

14. Alexandroni LAM. Vigilância Tecnológica e algumas aplicações mercadológicas no âmbito nacional e internacional. Rev Pensar [Internet]:15 paginas. Available from:
http://www.revistapensar.com.br/comunicacao/pasta_upload/artigos/a125.pdf
15. Gimenez CT, Ruipérez JAO, Malea EO. Aplicación de la inteligencia competitiva y la vigilancia tecnológica en la Universidad Politécnica de Valencia : creación de un modelo de vigilancia tecnológica en el Centro de Apoyo a la Innovación, la Investigación y la Transferencia de Tecnología. Es. 2012.
16. Alzate BA, Giraldo LT, Barbosa AF. Vigilancia Tecnológica: Metodologías y Aplicaciones. Tecnología : Ensayo. Rev GESTIÓN LAS Pers Y Tecnol - ISSN 0718. 2012; EDICIÓN No (Ic):250–61.
17. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Metodológicas - Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento. 2016; 23. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf.
18. Lopes E da SS. Monitoramento científico e tecnológico no setor saúde: testes para triagem laboratorial do vírus da hepatite b em hemoterapia. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) — Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento. 2011.
19. DNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative - Doenças Negligenciadas - Leishmanioses - Estratégia da DNDi e estratégias da DNDi América Latina. 2016. p. <http://www.dndial.org/pt/dndi-na-america-latina.ht>.
20. Sampaio RB, Elias FTS, Roitman C, Ferreira R de GM, Morel CM, Neto MB, *et al.* Mobilização para um Programa de Pesquisa Translacional em Leishmanioses: uma Solução para Saúde Pública. 2015;9(3):249–67.

Artigo 2: Monitoramento de novas tecnologias em saúde: um guia para gestores do Sistema Único de Saúde - SUS

Resumo.

O monitoramento do horizonte de novas tecnologias acontece principalmente em países de alta renda e voltado, prioritariamente, para doenças crônicas. No campo das doenças de populações negligenciadas, que afetam populações mais pobres e de países em desenvolvimento, não há um método disponível que permita a identificação de novas tecnologias. O objetivo foi desenvolver um guia contendo a descrição das etapas de monitoramento e identificação de tecnologias novas e emergentes, voltado para os profissionais, comunidade científica e gestores de saúde pública, utilizando como estudo de caso a Leishmaniose Tegumentar Americana. Como resultado e forma de disseminação para gestores, foi elaborado um informe contendo as principais informações referente ao processo de monitoramento de medicamentos orais para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Associado à opinião de especialistas, identificou-se que a Miltefosina é a mais promissora para uma possível incorporação no sistema de saúde e recentemente a pentoxifilina tem sido utilizada em associação com o antimoniato de meglumina.

Palavras-chave. Monitoramento do horizonte tecnológico, leishmaniose tegumentar americana, guia prático e tecnologias em saúde.

Introdução.

O processo de rastreamento de novas tecnologias é uma prática comum entre redes internacionais, tais como a *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan)* e *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA)*. O objetivo dessas redes é trocar, avaliar e divulgar informações, além de compartilhar métodos voltados para identificação, priorização e avaliação de tecnologias novas (1).

De modo geral as experiências e produções para monitorar o horizonte de novas tecnologias acontecem principalmente em países de alta renda e voltado para doenças crônicas (2). No Brasil, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – Rebrats, iniciou, em 2008, atividades de monitoramento de novas tecnologias, a partir do desenvolvimento de uma proposta preliminar de “Monitoramento do Horizonte Tecnológico no âmbito da Rebrats”(3).

No campo das doenças de populações negligenciadas, que são aquelas que afetam majoritariamente populações mais pobres e de países em desenvolvimento, não há um método disponível que permita a identificação de novas tecnologias. Isto ocorre devido ao baixo investimento por parte das indústrias, por se tratar de uma população economicamente frágil, não geradora de lucro e que conseqüentemente não representam um mercado viável para geração de novos investimentos em relação a inovação e Pesquisa e Desenvolvimento pela indústria (4)(5) .

Até o presente momento, no Sistema Único de Saúde (SUS) são indicados para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), somente medicamentos injetáveis e que requerem administração sob acompanhamento clínico e laboratorial por serem cardiotoxícos, hepatotóxicos e nefrotóxicos (6).

Sendo assim, as políticas públicas brasileiras necessitam abordar o problema para identificar novas alternativas terapêuticas, que envolvam custos menores, maior efetividade, menos eventos adversos e melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos pela LTA.

Portanto o objetivo deste artigo foi desenvolver um guia contendo a descrição das etapas de monitoramento e identificação de tecnologias novas e emergentes, voltado para os profissionais, comunidade científica e gestores de saúde pública, utilizando como estudo de caso a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), com a finalidade de melhorar a qualidade do tratamento desses pacientes.

Método.

Trata-se de uma proposta de metodologia na qual se utilizou como base o método do Monitoramento do Horizonte Tecnológico – MHT, da *EuroScan* (7), que consiste em um processo de rastreamento de tecnologias novas, que estão em fase de aprovação ou recém aprovadas; e as emergentes, que ainda não foram adotadas pelo sistema de saúde no País, e tem por objetivo alertar os tomadores de decisão quanto à existência e potenciais consequências da incorporação das tecnologias para o sistema de saúde, prevenindo uma introdução desorganizada (8). Este modelo é amplamente utilizado, parcial ou integralmente, por diversas redes de Avaliação de tecnologias em saúde (ATS), membros da *EuroScan* e envolve etapas cujo objetivo é obter um relatório baseado na melhor evidencia disponível para auxiliar no processo de decisão de rastreamento, incorporação ou retirada de tecnologias.

Para construir esse guia, foram mesclados os métodos descritos tanto pela *EuroScan*, quanto da proposta preliminar elaborada pela Rebrats, inserindo alguns dos métodos de prospecção tecnológica (PT), vigilância tecnológica (VT) e inteligência competitiva (IC). Este guia teve por finalidade integrar diferentes abordagens com o intuito de ampliar o escopo

dos métodos existentes e assim possibilitar visões de curto e longo prazo do ambiente em análise, em diversas dimensões – social, econômica, política e tecnológica – proporcionando uma análise mais completa em relação aos processos já existentes.

As fases de construção do presente guia foram elaboradas, a saber: 1. Realização de revisão da literatura dos conceitos e métodos das ferramentas de PT, VT, IC e MHT; 2. Elaboração de uma proposta de guia voltada para doenças de populações negligenciadas; 3. Descrição do passo a passo do guia, explicando cada etapa e utilizando como estudo de caso, a leishmaniose tegumentar americana.

Resultados.

A proposta do presente guia, é caracterizar as etapas específicas do MHT de acordo com o guia da *EuroScan* e Rebrats e, quais aportes metodológicos podem ser adicionados (de acordo com o escopo e recursos financeiros e humanos) e como foi a aplicação para leishmaniose tegumentar americana.

O guia foi estruturado por meio de perguntas norteadoras tendo como base diretrizes de execução das oito etapas de MHT definidas pela *EuroScan*, tais como: Identificação dos clientes; Determinação do Horizonte de tempo; Identificação, Filtragem; Priorização; Avaliação; Disseminação e Atualização da informação. Adicionou-se alguns possíveis métodos de PT, VT e IC a fim de realizar um monitoramento mais completo.

Importante ressaltar que as primeiras três etapas iniciais são essenciais, pois definem quais estratégias devem ser seguidas. Isso ocorre devido ao tipo de cenário, de tecnologia, do ciclo de vida em que a tecnologia se encontra e do tipo de cliente a ser envolvido no processo de MHT (9).

Identificação dos clientes: quais são as partes interessadas?

No MHT a identificação dos clientes **se caracteriza** em distinguir aqueles que solicitarão e receberão a avaliação da tecnologia. Desta maneira o foco das atividades a serem desenvolvidas será direcionando a esse público alvo. Nesse procedimento inicial é relevante identificar os informantes-chaves utilizados para agregar valor ao processo de monitoramento. Identificar o perfil de cada um e em que parte do processo eles irão ser relevantes. **A aplicação para a LTA** em relação à identificação dos clientes **refere-se** aos profissionais de saúde, pesquisadores e gestores especialistas no tema. **Os clientes beneficiários** seriam a população acometida pela leishmaniose tegumentar americana. E os informantes-chaves foram aqueles ligados à área de leishmaniose direcionados para a comunidade científica, quanto para os profissionais de saúde e voltados para as políticas públicas.

Determinação do horizonte de tempo: em que fase do ciclo de vida a tecnologia se encontra e qual é a perspectiva de futuro em curto e longo prazo?

Para a determinação do horizonte do tempo, no MHT se identifica a fase do desenvolvimento em que a tecnologia se encontra (fase de P&D – fases de pesquisa I, II, III e IV, comercialização, incorporação e utilização no sistema de saúde), direcionando o processo para as etapas seguintes.

A aplicação para LTA na fase da determinação do horizonte de tempo se determina pela pesquisa de fármacos nas fases de P&D, patentes, ensaios clínicos e início de comercialização (para medicamentos orais em monoterapia ou associação de medicamentos já existentes) nas bases de dados específicas determinadas mais adiante. As fases de P&D a serem analisadas consistem em: fases I, II, III e IV em que são testados e desenvolvidos os novos medicamentos. Na pesquisa clínica Fase I, verifica-se a tolerância e metabolismo do

medicamento, ajustando a dosagem e posologia em um pequeno grupo de voluntários. A fase II analisa segurança e eficácia do princípio ativo em curto prazo em um grupo pequeno. A fase III, também avalia eficácia e segurança, porém em um grupo maior de pacientes. Essa avaliação também contempla as análises de risco-benefício, eventos adversos, interações medicamentosas e fatores modificadores do efeito. A fase IV, acontece quando a droga é registrada e lançada no mercado. Caracteriza-se pela farmacovigilância pós-comercialização – verifica efeitos raros não identificados e novas indicações de uso.

Identificação da tecnologia: quais informações estão disponíveis sobre as tecnologias novas e emergentes?

Na etapa de identificação da tecnologia, o MHT define que tipo de tecnologia deve ser avaliada (medicamentos, equipamento, procedimento, vacina, teste diagnóstico, sistemas informatizados e organizacionais), se a mesma é relevante para o sistema de saúde, e assim, determinar quais serão as fontes de informação utilizadas para a realização da etapa da busca. As fontes de informação são classificadas como: primárias, relacionadas às fases de desenvolvimento da tecnologia; secundárias, referente a perspectivas de profissionais e terciárias advindas de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Alguns exemplos de bases de dados que podem ser utilizadas são: de desenvolvimento comercial, de registros de ensaios clínicos, de aplicações de patentes, da mídia comercial e médica, de conferências, de jornais científicos, de autoridades científicas, de especialistas e de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Os aportes inseridos foram alguns conceitos adaptados de VT e PT, no sentido de coletar todas as informações existentes sobre a tecnologia em análise e tentar obter uma visualização de tendências em relação aos resultados encontrados. As ferramentas utilizadas

foram as bases de dados patentes, como a base Orbit da empresa Questel Orbit, utilizado a coleção FamPat (privada), através da colaboração do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças de populações Negligenciadas (INCT-IDN79), do CDTS/Fiocruz. A escolha de utilização de uma base privada foi devido a abrangência, pois engloba documentos de patentes de 87 escritórios nacionais e 6 escritórios regionais e, portanto, foi possível recuperar uma gama maior de documentos de patentes. Entretanto, pode-se utilizar a base *Derwent Innovations Index* que é gratuita. Para a busca de ensaios clínicos utilizou-se a base *International Clinical Trials Registry Platform search portal of WHO* (ICTRP), pois é uma base que abrange bases de ensaios clínicos de 17 países. Para a busca da literatura científica utilizou-se as bases PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs e CRD. Entretanto, existem diversas bases que podem ser utilizadas de acordo com o tipo de tecnologia a ser monitorada, conforme exemplificado no quadro 1. Ademais foi realizada uma busca em bases da literatura cinzenta, tais como bancos de teses e dissertações. Entre as agências de ATS encontram-se *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA)* e *EUROSCAN International Network, Health PACT (formerly Australia and New Zealand Horizon Scanning Network [ANZHSN])*, entre outras.

A aplicação para a LTA consiste em identificar novos medicamentos orais ou em associações. Nessa etapa, foi realizada uma busca relacionada ao desenvolvimento dos medicamentos, em agências de registros de ensaios clínicos e patentes e bases de dados específicas. Por último, verificou-se entre as agências de ATS, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA)* e *EUROSCAN International Network, HealthPACT (formerly Australia and New Zealand Horizon Scanning Network [ANZHSN])*, se existia alguma pesquisa semelhante sendo realizada e o que vem sendo pesquisado, porém não foi possível identificar, pois há a necessidade de ser membro para conseguir acessar os

bancos de dados de cada agência. Para uma melhor extração dos dados encontrados foram utilizados o Excell e o software Vantage Point para tabulação dos dados dos documentos de patentes.

Filtragem: como realizar a seleção inicial de potenciais tecnologias?

A etapa da filtragem no MHT fundamenta-se na seleção inicial das tecnologias a serem avaliadas, segundo alguns critérios de relevância, tais como: importância para o sistema de saúde; tipo de tecnologia e a fase em que se encontra; se apresenta potenciais benefícios; e a que tipo de população será aplicada. Desse modo a finalidade é de identificar, mais consistentemente, aquelas tecnologias que causarão maior impacto positivo para o sistema de saúde e população alvo. Assim, filtra-se as tecnologias mais promissoras para a continuidade do monitoramento. Neste momento é importante a participação de especialistas. Há várias formas de se captar a opinião de especialistas, como por exemplo utilizado o método de VT, empregando os conceitos da ferramenta *Planificación de escenarios, tecnologias críticas, Delphi* entre outras, visando à construção das perguntas a serem aplicadas aos informantes-chave. Desta maneira, o intuito destas ferramentas é auxiliar a realização de um planejamento de longo prazo. Este processo permite a execução de uma simulação de um caso real de futuro, com o objetivo de antecipar situações indesejáveis. Os critérios de filtragem, podem variar de acordo com o objetivo do MHT, mas de modo geral são: a tecnologia não pode ter sido avaliada; deve ser emergente ou suscetível a emergir dentro do horizonte de tempo pré-estabelecido (a *EuroScan* recomenda o período de 3 anos); ser uma tecnologia nova e em estágios próximos de adoção; deve ter preocupação com segurança; ser uma tecnologia aplicável a uma grande população; e ser uma tecnologia aplicável a uma pequena população, mas com grandes benefícios.

A aplicação para a LTA foi avaliar as condições relacionadas aos potenciais medicamentos a serem monitorados. Assim, as perguntas norteadoras aplicadas foram: **1.** O medicamento é relevante para o sistema de saúde? Possui razão custo benefício favorável? **2.** A terapêutica em análise é nova, equivalente a que já existe ou é estabelecida para uma nova indicação? **3.** É aplicável a uma grande população? **4.** É aplicável a uma pequena população, porém com grandes benefícios? **5.** É um medicamento seguro? **6.** Tem potencial de causar impactos positivos para o sistema de saúde, tais como benefícios clínicos, custo-benefício e segurança?.

Importante destacar nesse processo, que caso as informações obtidas sejam limitadas, ainda assim é possível determinar se uma tecnologia possui potencial impacto, segurança, custo benefício para seguir para as próximas etapas de análise. Segundo a *EuroScan*, há alguns passos a serem seguidos para conseguir realizar a etapa de filtragem com pouca informação: Primeiro, analisa se a tecnologia identificada é inovativa. Se for, ela encontra-se no horizonte de tempo desejável? Se sim, causa impacto significativo tanto para população quanto para o sistema de saúde? Caso em alguma etapa, a resposta seja não ou não sei, recomenda-se buscar a opinião de especialistas.

Priorização: como priorizar as tecnologias mais relevantes a fim de continuar o processo de monitoramento?

No MHT, para a realização da priorização, consiste em priorizar as tecnologias mais relevantes para serem avaliadas com maior profundidade. **É importante** a definição e identificação dos clientes – seja o público alvo, informantes chaves e demandantes, pois é uma condição que influencia muito a escolha de qual tecnologia irá se priorizar dentre aquelas já filtradas. A *EuroScan*, define alguns critérios de priorização, tais como: a existência de

potencial para causar impactos positivos tanto para o sistema de saúde, quanto para a população envolvida; ser potencialmente mais efetiva que as tecnologias já existentes; e causar impacto econômico, se largamente difundida. Os critérios normalmente utilizados para avaliar uma tecnologia são: Apresentar incertezas significativas quanto ao benefício à saúde ou custo-efetividade; qual o número de pacientes ou grupos que irá beneficiar; quais são os potenciais impactos referentes a morbidade, mortalidade, segurança e qualidade de vida que o paciente irá ter ao adquirir a nova tecnologia; causar benefícios à saúde no caso da tecnologia se difundir amplamente; ser terapia ou diagnóstico inovador para a doença sem tratamento ou diagnóstico; Ser uma terapia nova e potencialmente mais efetiva que o tratamento padrão; Ser um tratamento com efeitos adversos menores que o tratamento padrão; Causar impacto econômico considerável se for largamente difundida devido a custos unitários e/ou número de pacientes e/ou necessidade de reorganização de serviços; Ter potencial para difusão inapropriada ou uso inadequado; Ter possibilidade de causar outros impactos significativos como necessidade de capacitação, ou reorganização de serviços, ou questões legais, éticas, políticas, ambientais ou sociais importantes associadas ao uso da tecnologia; Ter potencial para causar um impacto epidemiológico da doença; Relevância para as políticas de saúde nacionais.

Os aportes metodológicos que podem ser aplicados são: As Tecnologias Críticas; Avaliação Individual; Análise de Impacto. Estas ferramentas auxiliarão na escolha mais racional, avaliando a criticidade das terapêuticas e os avanços tecnológicos projetados. **A ferramenta análise de impacto** é utilizada para avaliar as possíveis consequências dos avanços tecnológicos projetados ou até mesmo determinar áreas para quais os esforços deveriam ser direcionados. É uma técnica que combina o pensamento emocional e o racional para projetar impactos de tendências, decisões e eventos. Os resultados são qualitativos. Já a ferramenta **Tecnologias Críticas** utiliza de um conjunto de critérios racionais com o objetivo de avaliar a

importância ou criticidade da tecnologia estudada. Um exemplo é o *Benchmarking* que é usado para fazer comparações com outros países. A **Avaliação Individual** pode ser realizada através de entrevistas pessoais, que podem ser estruturadas, não estruturadas ou focadas, podendo ser obtidas por telefone ou correio eletrônico. Diferentes abordagens podem ser aplicadas nessa etapa e na filtragem, porém suas escolhas dependem da disponibilidade de tempo, recursos financeiros e humanos.

Para a aplicação para a LTA foi desenvolvido um informe, contendo um resumo das informações e enviado por e-mail juntamente com um questionário à 19 informantes chaves, entre pesquisadores, gestores e profissionais da saúde, a fim de obter informações referente aos benefícios, incertezas e barreiras de implementação das tecnologias mais relevantes de acordo com as evidências apresentadas. As questões selecionadas foram: 1. Quais as drogas que merecem ser monitoradas quanto a sua eficácia, segurança e efetividade para fins de incorporação no SUS? 2. Existe potencial benefício para os pacientes? 3. Há potencial benefício em caso de difusão ampla nos serviços? 4. Quais as incertezas no uso das drogas identificadas? 5. Quais as barreiras de implementação na adoção das drogas listadas para os níveis de saúde abaixo? 6. Deixe seu comentário geral e sugestões sobre o informe.

Avaliação: quais são os formatos para melhor apresentar os resultados do MHT?

Na etapa de avaliação, o MHT produz relatórios com o objetivo de apresentar características relevantes sobre a tecnologia e antecipar o seu impacto ao ser introduzida nos serviços de saúde. Importante destacar a necessidade de se proceder à revisão por pares para que se mantenha um padrão de qualidade de avaliação.

A aplicação para a LTA foi a elaboração de um informe com conteúdo referente aos medicamentos identificados e os possíveis impactos na saúde. Revisão por pares foi realizada por especialistas em Leishmaniose, efetuando recomendações para melhoria do informe.

Atualização da informação: Quando atualizar as informações e como criar uma atualização sistematizada?

No MHT a fase da atualização da informação deverá ser realizada dependendo da tecnologia avaliada, e em que fase a mesma se encontra. **A aplicação para a LTA** será manter a sistematização das informações referente ao ciclo de vida da tecnologia, caso surjam aspectos novos relacionados aos medicamentos, ou até mesmo para aqueles que ainda não aprovados. Em alguns casos, será necessário a atualização das buscas. Na grande maioria das bases de dados (QUADRO 1), consegue-se criar alertas para serem enviados ao e-mail de estudos novos sobre o tema. Cada base tem sua especificidade para o alerta. Na grande maioria das bases, ao se efetivar o cadastro, é possível realizar uma marcação dos temas a serem enviados constantemente ao e-mail cadastrado, fazendo um monitoramento automatizado do tema em estudo.

Quadro 1: Fontes de informação para o monitoramento de novas tecnologias.

FONTE	WEBSITE	ACESSO RESTRITO
<i>HORIZON SCANNING WEBSITES & DATABASES</i>		
<i>HSRIC 'in-house' technology database</i>	<i>Not online</i>	✓
<i>ECRI Institute</i>	http://www.ecri.org	
<i>HealthPACT (formerly Australia and New Zealand Horizon Scanning Network [ANZHSN])</i>	http://www.health.qld.gov.au/healthpact/html/tech-evaluated.asp	
<i>EuroScan International Network</i>	www.euroscan.org	✓

<i>CADTH</i>	https://www.cadth.ca	
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov	
<i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA)</i>	http://www.inahta.org/	✓
MEDTECH INDUSTRY NEWS SITES		
<i>Clinica MedTech</i>	http://www.clinica.co.uk/	
<i>Global Data Medical</i>	http://www.globaldata.com/	
<i>Medical News Today</i>	http://www.medicalnewstoday.com/	
<i>MedGadget</i>	http://www.medgadget.com/	
<i>Fierce Network – Fierce Diagnostics: Medical Imaging</i>	http://www.fiercediagnostics.com/topics/medical-imaging	
CLINICAL TRIAL REGISTRIES		
<i>ClinicalTrials.gov</i>	http://clinicaltrials.gov/	
<i>WHO International Clinical Trials registry platform (ICRTP)</i>	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx	
<i>Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC)</i>	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/	
BIBLIOGRAPHIC DATABASES		
<i>MEDLINE In-process & Other Non indexed Citations; MEDLINE; EMBASE (OVID)</i>	http://www.elibrary.bham.ac.uk/	
<i>Scopus</i>	https://www.scopus.com/	
<i>Embase</i>	https://www.embase.com	✓
<i>Cochrane Library</i>	http://www.cochranelibrary.com/	✓
<i>Web of Science – entrar pelo periódico da CAPES</i>	http://appswebofknowledge.ez68.periodicos.capes.gov.br	✓
<i>Bancos de teses e dissertações da UNB</i>	http://repositorio.unb.br/community-list ;	
<i>Bancos de teses e dissertações da UNICAMP</i>	http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/list.php?tid=7 ;	
<i>Bancos de teses e dissertações da USP</i>	http://www.teses.usp.br/	
<i>ZETOC database - British Library Database</i>	http://zetoc.jisc.ac.uk/	
LICENSING BODIES		
<i>US Food and Drug Administration</i>	http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/	
<i>EMA – European Medicines Agency</i>	http://www.ema.europa.eu/ema/	
<i>Therapeutics Goods Administration – Australian Government Department of Health</i>	http://www.tga.gov.au/	
GENERAL INTERNET		

Google	https://www.google.co.uk/	
--------	---	--

Fonte: Adaptado de University of Birmingham. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre - New and emerging technologies for hearing loss, 2017

Disseminação: como e onde pode-se disseminar as informações adquiridas?

No MHT, a etapa da disseminação equivale ao modo como a informação será disponibilizada para os clientes. Esta etapa é de vital importância, pois a maneira correta tanto de apresentação, quanto da estratégia e disseminação, pode alcançar a audiência correta no tempo certo, e desta maneira, obter os objetivos propostos. Podem ser realizadas através de publicações impressas, eletrônicas, ou até mesmo por seminários, dependendo do público alvo e de recursos financeiros.

A aplicação para a LTA foi disseminar o informe em meio eletrônico (Figura 1) para a rede Rebrats e parceiros da Conitec, órgãos do Ministério da Saúde, rede de especialistas em leishmaniose e Conselho Nacional em Saúde, além da publicação de artigo.

Figura 1: Informe “Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações”.

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações.	Fevereiro 2018
--	--	----------------



Este documento tem por propósito informar aos gestores e comunidade científica quais as drogas orais que estão sendo utilizadas para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), quais os principais benefícios e incertezas para monitoramento do horizonte tecnológico.

Autores: Juliana da Motta Girardi¹; Daniel Savignon Marinho²; Flávia Tavares Silva Elias¹

1. Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz – Brasília, Brasil.
2. Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

A Fiocruz Brasília é um órgão da Presidência da Fiocruz e tem suas atividades norteadas por um conjunto de três eixos de atuação: Integração, Inteligência e Formação, que orientam as atividades de todas as áreas da Fiocruz Brasília. O Estudo de MHT é parte do programa de pesquisa em Leishmanioses: uma solução para saúde pública e recebeu financiamento do projeto ANVISA, Ações para apoio a governança regulatória de produtos sujeitos a vigilância sanitária. Projeto [Direb](#) 003 Fio 17.

Endereço para correspondência: Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde Fundação Oswaldo Cruz. Endereço - Avenida L3 Norte, S/N - Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília - DF, 70910-900. Telefone: 3329-4720. E-mail: juliana.girardi86@gmail.com

Período do início do monitoramento: De [Abril](#) à Fevereiro de 2018.

Potenciais conflitos de interesse: Todos os autores atuam no setor público de saúde.

Agradecimentos aos informantes chave consultados

Considerações finais.

Apresentou-se um guia com a descrição de oito etapas para realização de monitoramento de tecnologias novas para Leishmaniose Tegumentar Americana. Um sistema de monitoramento pode gerar impactos consideráveis, se bem realizado. A incorporação de novas tecnologias aos sistemas de saúde pode gerar conseqüências tais como mudanças na conduta clínica, ao levar à alteração dos processos de rastreamento, diagnóstico e tratamento, e mudanças na própria organização dos serviços de saúde (8).

Deste modo, espera-se que o guia proposto, constituídos de perguntas norteadoras, possa contribuir para a redução da lacuna existente entre pesquisa e a prática de cuidados para doenças negligenciadas. Esse guia será editado em formato interativo para melhor utilização pelas partes interessadas.

Referências do artigo 2

1. INAHTA. International Network of Agencies for Health Technology Assessment.(Canadá) Early Awareness & Alert Systems (EAAS). [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 17]. Available from: <http://www.inahta.org/hta-tools-resources/eaas/>
2. EuroScan. The Internation Network. About EuroScan [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 4]. Available from: <https://www.euroscan.org/about-us/>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e, Tecnologia. Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no Âmbito da Rebrats - Proposta Preliminar. Brasília; 2011. 52 pag.
4. De Araujo IS, Moreira ADL, Aguiar R. &Doenças negligenciadas, comunicação negligenciada. Apontamentos para uma pauta política e de pesquisa; – DOI: 10.3395/reciis.v6i4.Sup1.738pt. Reciis [Internet]. 2013;6(4). Available from: <http://www.recis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/738/1402>
5. Schramm JMDA, Oliveira AF de, Leite I da CIDC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008 [Internet]. Vol. 31, Cad Saude Publica. 2015. 897-908 p. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&%5Cnpid=S0102-311X2015000701551
6. Junior JB da S. Antimoniato de meglumina - Relatório Técnico. Rev Soc Bras Med Trop. 2001;34(1):103–5.
7. EuroScan. International Network. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. Birmingham.; 2014.
8. Nascimento A. Metodologia de monitoramento do horizonte tecnológico para o Sistema Único de Saúde - Medicamentos Oncológicos. 2016.

Artigo 3: Novas alternativas de tratamento oral para Leishmaniose Tegumentar Americana: monitoramento do horizonte tecnológico

Resumo:

Objetivo: O presente estudo objetivou validar o método do Monitoramento do Horizonte Tecnológico, aplicando-o para identificar novas terapêuticas potencialmente mais efetivas e seguras no tratamento da leishmaniose tegumentar americana.

Método: As buscas foram divididas em três blocos: ensaios clínicos por meio do *Clinical Trials Registry Platform* no portal de busca da OMS; buscas nas bases PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD); e busca por patentes na base *Orbit*. As buscas objetivaram a identificação de medicamentos e fármacos, autores, instituições e classes terapêuticas com vistas há um prosseguimento do monitoramento.

Resultados: Foram encontrados 197 estudos e selecionados 33 na região das Américas. Desses, dezessete (51%) investigaram a Miltefosina, seis (18%) a Azitromicina, quatro (12%) o Fluconazol, dois (6%) a Pentoxifilina, dois (6%) o Alopurinol e um (3%) a Terbinafina. Dos vinte e seis estudos clínicos, doze apresentaram resultados positivos para os medicamentos orais, sendo seis relacionados a miltefosina, dois ao fluconazol, dois a pentoxifilina, um a azitromicina e um ao alopurinol. Pela análise de patentes, foram identificados 35 documentos que envolvem 32 instituições e 134 inventores. Das 32 instituições que registraram documentos de patentes somente seis (19%) depositaram mais de um documento, sendo que a Novartis é a que mais registrou e possui o maior número de inventores. A classe de tecnologia mais desenvolvida foram os fármacos (60%).

Conclusão: A Miltefosina está em fase de incorporação no sistema de saúde, avaliando seu desempenho e efetividade nos serviços. A Pentoxifilina e o Fluconazol apresentaram resultados positivos, no entanto com pequeno número de pacientes e os desfechos incertos. Recomenda-se a realização de mais pesquisas direcionadas à associação de drogas, pois os estudos apontam a possibilidade de diminuição de ocorrência de recidivas, de dosagens e o tempo de tratamento, aumentando a adesão ao tratamento.

Introdução

O termo “negligenciamento” de uma doença está relacionado ao baixo investimento, ausência ou escassez de produção de medicamentos. Em geral, a falta de interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de medicamentos para certas doenças está relacionada à baixa lucratividade na sua comercialização. O termo também está relacionado à populações marginalizadas e à pobreza, fatores que limitam o acesso a intervenções e aos serviços de saúde(1). A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é considerada uma doença extremamente negligenciada por atingir exclusiva ou quase que exclusivamente países de média e baixa renda (2)(3).

A LTA é considerada um problema de saúde pública pela sua magnitude, distribuição geográfica e por produzir formas clínicas que podem gerar incapacidades físicas e mutilações, sendo capaz, inclusive, de levar o indivíduo a morte. Nas Américas, a leishmaniose cutânea e mucosa ocorre em 20 países, sendo endêmica em 18 deles e apresentando intensidade de casos e respostas terapêuticas distintas. Segundo a OPAS/OMS, foram reportados 843.931 casos novos de leishmaniose cutânea e mucosa no período de 2001 a 2015 na região, com uma média de 56.262 casos por ano (4)(5). No Brasil, ocorreram 19.395 novos casos no ano de 2015, destes, 18.324 (94,5%) são cutâneas e 1.071 (5,5%) atinge a mucosa. A taxa de detecção no País foi de 9,5/100.000 habitantes e as ocorrências são maiores região Norte (51,1/100.000 hab.)(6).

O tratamento usual se baseia em medicamentos de uso intravenoso da década de 1940 e provoca eventos adversos, tendo como primeira escolha os antimoniais pentavalentes que requerem acompanhamento clínico e laboratorial em ambiente hospitalar, sendo, atualmente, a única alternativa disponível em larga escala no SUS (7).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) recomendam desde 2011 a utilização de medicamentos orais para o tratamento da leishmaniose cutânea e mucosa nas américas (8). No entanto, no Brasil, o Ministério da Saúde ainda prioriza a utilização de medicamentos de uso parenteral, em detrimento de novas alternativas orais. Atualmente, no País o único medicamento oral disponível é voltado exclusivamente para o tratamento da leishmaniose em cães (9).

É inquestionável a importância da adoção de medicamentos orais no tratamento da LTA, devido a fácil operacionalização e possível melhora na adesão dos pacientes. Ademais, a identificação e monitoramento de novos medicamentos orais em monoterapia ou associações pode auxiliar tanto na diminuição de custos, quanto na melhoria da qualidade de vida do paciente submetido ao tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA).

O monitoramento do horizonte tecnológico (MHT) direcionado para medicamentos orais pode se caracterizar como uma importante ferramenta para auxiliar o tratamento das doenças negligenciadas. O objetivo do presente estudo foi aplicar o método MHT modificado por Girardi et al, aplicando-o para identificar novas possibilidades terapêuticas, sem ou com a associação de medicamentos, que podem ser mais efetivas e seguras no tratamento da leishmaniose tegumentar americana.

Método

Trata-se de um estudo de monitoramento do horizonte tecnológico que busca identificar medicamentos para a Leishmaniose Tegumentar Americana, usados por via oral em monoterapia ou associações. As fontes de informação utilizadas foram divididas por componentes de busca: ensaios clínicos, literatura científica publicada e patentes.

O MHT é um método validado pela *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan) que tem por objetivo acompanhar o surgimento de tecnologias novas e emergentes, estabelecer prioridades e produzir informações relevantes para os gestores da área da saúde. A aplicação do método ocorre em oito fases e tem por finalidade produzir um relatório, baseado na melhor evidência disponível, capaz de auxiliar o processo de tomada de decisão. Essas fases compreendem: a identificação de quem solicitou a avaliação, o tipo de tecnologia a ser avaliada, a filtragem e priorização daquelas mais promissoras para o futuro e a tradução e disseminação da informação para os gestores (10).

Estratégias de busca e critérios de seleção

Em relação aos ensaios clínicos, a busca foi realizada na base de dados *International Clinical Trials Registry Platform* no portal da Organização Mundial da Saúde (ICTRP), em junho de 2017, utilizando-se a palavra chave “Cutaneous leishmaniasis”. Como critério de inclusão foi utilizado o termo leishmaniose cutânea e priorizado os ensaios que envolviam medicamentos orais em monoterapia ou terapia associada. Foram selecionados todos os estudos registrados na base de dados que envolviam terapia oral, em todas as fases da pesquisa clínica, mesmo aqueles em que o recrutamento ainda não havia sido finalizado. Não foi realizado um recorte temporal.

No que tange a busca na literatura científica publicada, foi utilizada como base a seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as novas possibilidades terapêuticas sem ou com a associação de medicamentos orais que podem ser mais efetivas e seguras no tratamento da leishmaniose tegumentar americana?”. A partir do delineamento da pergunta de pesquisa, realizou-se a busca na literatura com os seguintes descritores: “*Leishmaniasis Cutaneous*”, “*Miltefosine*”, “*Terbinafine*”, “*Fluconazole*”, “*Azythromycin*”, “*Pentoxifylline*”,

“*Cimetidine*”, “*Clofazimine*”, “*Omeprazole*”. Esses medicamentos orais foram identificados a partir dos ensaios clínicos pesquisados. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Lilacs e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York.

Na seleção dos estudos foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: medicamentos de uso não oral, estudos *in vitro* de medicamentos com desfechos mal definidos, estudos de revisão com mais de dez anos e sem resultados clínicos, leishmaniose visceral e post-kala-azar dermal leishmaniasis, leishmaniose do velho mundo e estudos de análise econômica. Em relação a língua e ao ano de publicação do estudo, não foi estipulado um critério de exclusão. Os critérios de inclusão foram: medicamentos orais, com ou sem associação e ser leishmaniose tegumentar americana nas Américas. As buscas foram realizadas em agosto de 2017.

Para a análise de patentes, realizada em julho de 2017, foi utilizado a base de dados *Orbit*, da empresa Questel Orbit e empregados os termos *leishman**, *treat**, *cure*, *therap** e *curing*. Como critérios de inclusão foram adicionados os seguintes filtros da classificação internacional de patentes (IPC): **seção A** – necessidades Humanas; **A61** - ciência médica ou veterinária; higiene; **A61P** - atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; **A61P 17/00** - Fármacos para o tratamento de problemas dermatológicos; **A61P 31/00** – Anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, quimioterapêuticos; **A61P 33/00** - Agentes antiparasíticos; **A61P 035/00** - Agentes antineoplásicos; **A61P 037/00** - Fármacos para o tratamento de distúrbios imunológicos ou alérgicos; **A61P 43/00** - Fármacos para fins específicos, não previstos nos grupos.

O corte temporal estipulado para busca foi de 20 anos (1997- 2017) por ser o tempo de vida da patente. Esse período de corte incorporou o período de 18 meses de sigilo patentário

no Instituto Nacional de propriedade intelectual (INPI) até sua publicação(11). Na busca foi utilizado o filtro Brasil com o intuito de englobar todas as patentes com proteção no Brasil.

Extração e análise dos dados

O objetivo da análise dos ensaios clínicos foi, principalmente, identificar os medicamentos orais que estão sendo testados, visando utilizá-los na busca da literatura.

A análise dos artigos publicados considerou as variáveis autor/ano, país, tipo de estudo, espécie de leishmania, classificação clínica, desfechos, esquema terapêutico, população, comparador, resultados e lacunas identificadas.

Para a organização dos resultados obtidos e remoção das duplicidades foi utilizado o gerenciador de referências Mendeley e, para a seleção dos artigos pela leitura de título e resumo foi utilizado a plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) por dois pesquisadores independentes. As divergências foram resolvidas por consenso.

Na análise de patentes foi utilizado o software *Gephi* 0.92, com o propósito de facilitar a identificação dos autores e instituições que mais depositam documento de patentes com proteção no Brasil, bem como identificar o tipo de tecnologia que está sendo mais estudada, com vistas ao seu monitoramento.

Com o objetivo de propiciar uma análise visual da rede de inventores foi construída uma matriz a partir do banco de patentes e posteriormente retiradas as inconsistências. Para a representação da relevância dos inventores foi empregado a medida de centralidade de grau, que mede a quantidade de colaborações de cada autor. Como critério de inclusão explorou-se o número de colaborações nas patentes registradas. Foi elaborado um sócioograma para visualização gráfica da rede.

Resultados

Na busca da literatura foram encontrados 197 estudos e selecionados 33 na região das Américas para integrarem o presente estudo, conforme Figura 1. Desses, 9 foram no Brasil, 10 em outros países e ainda, 12 envolveram a *L.brasiliensis*, que é a espécie mais prevalente no Brasil. Desses estudos, os mais robustos (6, correspondendo a 18%), ou seja, com maior amostra, cinco foram realizados na Colômbia e Guatemala e somente um realizado no Brasil.

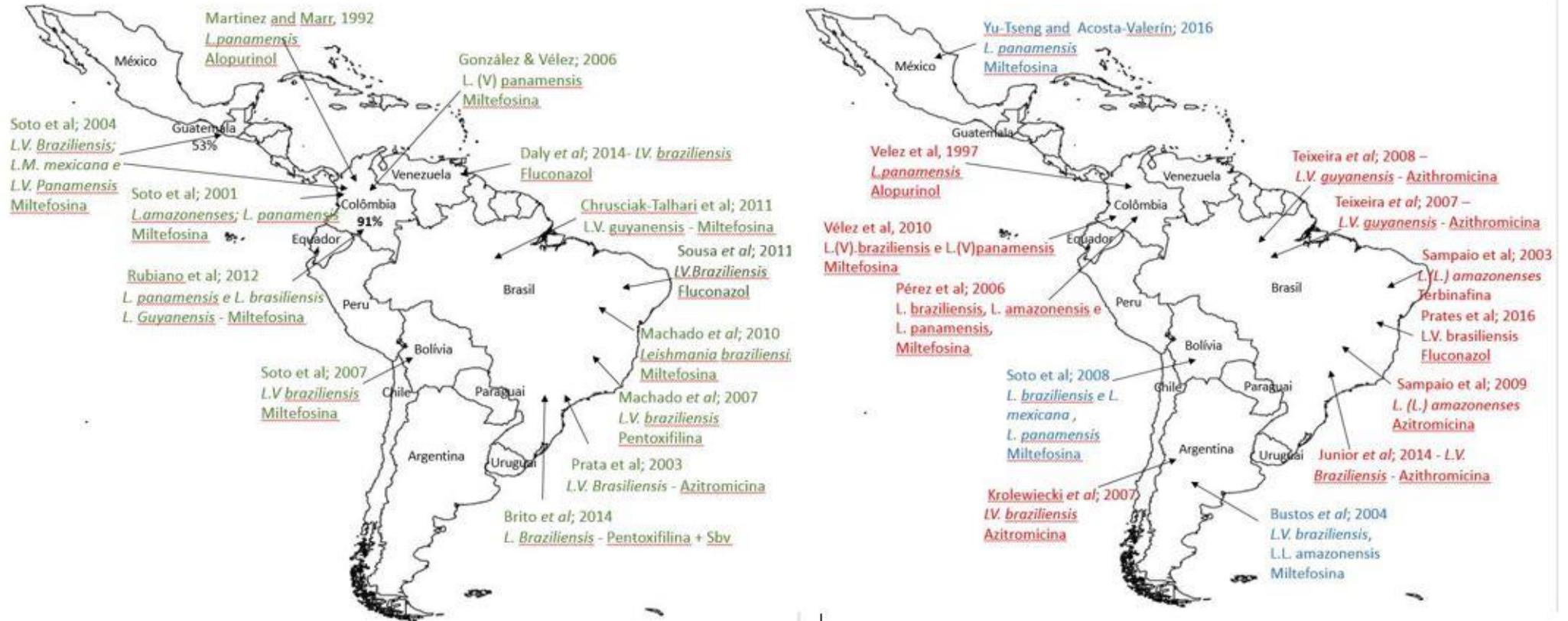


Figura 1 – Estudos clínicos com medicamentos orais para o tratamento da LTA.

Legenda: A esquerda está representado os estudos com resultados positivos, e a direita os estudos com resultados negativos ou inconclusivos

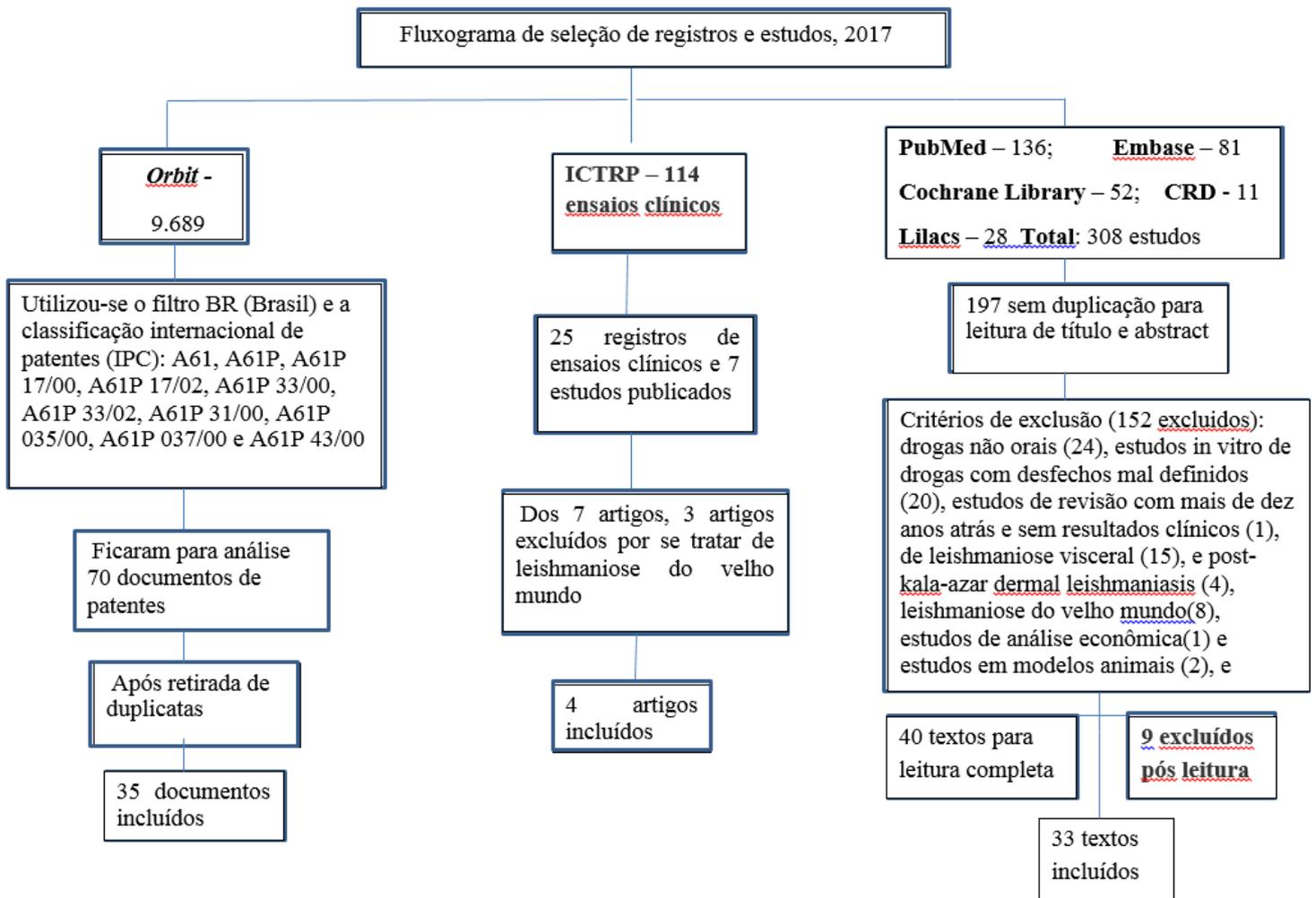
Fonte: Elaboração própria, adaptado de Tuon *et al*, 2008.

Dos 33 estudos selecionados, 20 são ensaios clínicos, 4 revisões, 3 revisões sistemáticas, 4 estudos de caso, 2 estudos in vivo. Foram excluídos 161 estudos por se tratarem de medicamentos não orais, estudos in vitro de medicamentos com desfechos mal definidos, estudos de revisão com mais de dez anos e sem resultados clínicos, estudos de leishmaniose visceral e post-kala-azar, leishmaniose do velho mundo, estudos de análise econômica, conforme detalhado na Figura 2.

A caracterização dos 33 estudos selecionados está descrita no material suplementar I, sendo que os estudos que apresentaram resultados positivos estão destacados no quadro I. Cabe mencionar que dentre os 33 estudos foram considerados dois ensaios clínicos que não foram incluídos de início, tendo sido acrescentados após análise das revisões, caracterizados no material suplementar II.

Na busca dos ensaios clínicos foram encontrados 25 registros sobre medicamentos orais sendo quatro incluídos. Na busca de patentes foram detectados 9.689 documentos, sendo 35 deles selecionados para análise, conforme apresentado na Figura 2.

Os medicamentos orais em monoterapia ou associadas para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana identificados nas buscas foram: Miltefosina, Pentoxifilina, Fluconazol, Azitromicina, Terbinafina e Alopurinol.

Figura 2: Fluxograma da seleção dos registros e estudos

Fonte: Elaboração própria

Formas clínicas da LTA identificadas nos estudos

Foram identificados quatro ensaios clínicos realizados na Região das Américas envolvendo pacientes com a forma clínica da LTA que acomete as mucosas, especificamente, no Brasil, na Argentina, no México e na Bolívia. As espécies mencionadas nesses estudos foram *L. brasiliensis*, *L. amazonensis* e *L. panamensis*. Somente em dois ensaios foi relatado um resultado positivo. No primeiro, realizado na Bolívia, no qual foi utilizada a Miltefosina em monoterapia, relatou-se que 71% dos pacientes foram considerados curados (12) e, no segundo,

realizado no Brasil, no qual foi testado a associação do Antimoniato de Meglumina com a Pentoxifilina, 82% dos pacientes foram curados em 90 dias (13).

Somente três estudos trataram das formas clínicas difusa e disseminada. Destes, dois eram estudos de caso que tiveram que testar diversas drogas até se alcançar a melhora clínica (14)(15). Somente o estudo de González & Vélez; 2006 mencionou cura com a Miltefosina e no estudo de Pérez *et al*; 2006 o paciente manteve o controle da doença com Glucantime.

A forma clínica cutânea foi a mais estudada nas Américas, sendo que dos 33 estudos vinte e seis (79%) tratavam da forma cutânea. Destes, doze foram realizados no Brasil, dez na Colômbia, sendo que dois deles em conjunto com a Guatemala, um na Argentina, um na Venezuela, um na Bolívia e uma revisão realizada nos Estados Unidos. Dezesete dos trinta e três estudos (51%) investigaram a Miltefosina, seis (18%) a Azitromicina, quatro (12%) o Fluconazol, dois (6%) a Pentoxifilina, dois (6%) o Alopurinol e um (3%) a Terbinafina.

Caracterização dos estudos incluídos

Dos trinta e três estudos incluídos, sete são de revisão, sendo três revisões sistemáticas e quatro narrativas. Nessas revisões foram encontrados sete ensaios clínicos já contemplados na busca realizada no presente estudo e seis ensaios clínicos novos, os quais citaram os seguintes medicamentos orais: Alopurinol, Cetoconazol, Miltefosina, Albendazol, Ivermectina e Praziquante, conforme o material suplementar II. Dessas seis drogas, três delas, Albendazol, Ivermectina e Praziquante, foram descartadas por não se tratarem de medicamentos orais para leishmaniose. Esses medicamentos eram anti-helmínticos testados em associação ao Glucantime intravenoso para avaliar pacientes com a forma cutânea e com infecções causadas

por vermes. Verificou-se que a resposta com antiparasitários não trouxe resultados significativos para a cicatrização da ferida (16).

Os medicamentos Alopurinol e Miltefosina por serem de administração oral voltadas para o tratamento da Leishmaniose cutânea foram discutidas no item “**Resultados dos estudos de acordo com o medicamento utilizado**”. Em relação ao estudo que avaliou a aplicação do Cetoconazol, o mesmo não foi utilizado, devido a impossibilidade de extração do artigo.

Resultados dos estudos de acordo com o medicamento utilizado

Fluconazol

Quatro estudos utilizaram o Fluconazol a uma dosagem variando de 5 a 8mg/kg/dia. O estudo de Sousa *et al*; 2011 comprovou que as dosagens de 5mg/kg e 8mg/kg por 4 semanas, possuem uma taxa de cura elevada, de 75% e 100%, respectivamente. O estudo de caso de Daly *et al*; 2014, após várias tentativas de tratamento com outros medicamentos, obteve sucesso somente com 5mg/kg/dia por 12 dias de Fluconazol. Ambos os estudos utilizaram o Fluconazol em monoterapia e obtiveram resultados positivos. Uma revisão realizada nos Estados Unidos apontou que o Fluconazol a 400 mg/dia quando comparado com 200 mg/dia, ambos durante 30 dias, resultou em maior cura das lesões em 6 semanas. Sinalizou ainda que o Ketoconazol é mais efetivo em dosagem de 600 mg/dia por 30 dias para LC referente as espécies *L. mexicana*, *L. panamensis* e *L. major* (17). Entretanto, o estudo de Prates *et al*; 2016 que analisou o Fluconazol (6.6-8mg/kg/dia por 28 dias), associado a Meglumina (20 mg/kg/dia por 20 dias), reportou que não houve diferença entre os dois grupo cuja taxa de cura permaneceu igual (18).

Azitromicina

Dos seis estudos que avaliaram a eficácia da Azitromicina, cinco deles foram realizados no Brasil e um na Argentina, sendo que em cinco o resultado foi negativo para a Azitromicina.

Dos cinco estudos com resultados negativos, quatro compararam a Azitromicina (500mg/dia, sendo dois estudos por 20 dias e um por 28 dias) com o Antimoniato de Meglumina (um estudo a 15mg/kg/dia por 20 dias, outro a 20mg/kg/dia por 20dias e o terceiro a 10mg/kg/dia por 28 dias) (19)(20)(21). Um estudo foi conduzido em camundongos, associando a Azitromicina (200mg/kg/dia) com o N-metil-glucamina (400mgSbV/kg/dia) durante 20 dias (22) e um estudos utilizou a Azitromicina em dose única diária de 500 mg por 25 dias (23)

O único estudo com resultado positivo foi o de Prata *et al*; 2003 que realizou um escalonamento das doses da Azitromicina em monoterapia no Brasil (500 mg/dia por 3 dias, 500 mg/dia/5 dias, 500 mg/dia/10 dias e 1000 mg/dia for 2 dias), em que 17/20 (85%) pacientes foram considerados curados.

Mitefosina

Dos 17 estudos selecionados com Miltefosina, três são em monoterapia, sete comparam a Miltefosina com o Antimoniato de Meglumina, três comparando Miltefosina com placebo, três são estudos de caso que utilizaram a Miltefosina depois de tentativas com outros medicamentos e um estudo de revisão que considerou dois ensaios clínicos, os quais estão incluídos nos dezessete estudos selecionados.

Três estudos analisaram a Miltefosina em monoterapia, sendo que o primeiro foi um estudo de caso, utilizando a Miltefosina a cada 12 horas por um período de 2 meses, cujo

paciente apresentava enfermidades que contraindicavam o uso do Glucantime, entretanto não foi reportado melhoras clínicas (24). O segundo testou dosagens, reportando um resultado satisfatório para dosagem de 2,5 mg/kg por 28 dias (25) e o último utilizou a Miltefosina em cápsulas de 50-mg, administrada em dosagens de 2.5–3.3 mg/kg/dia por 28 dias, em que 96% dos pacientes demonstraram resolução completa dos sinais clínicos (12).

Dos sete estudos que compararam a Miltefosina com o Antimoniato de Meglumina, três apresentaram a taxa de cura semelhante, ou seja, diferenças não significativas, para os dois medicamentos, sendo caracterizados como resultado inconclusivo (26)(27)(28), um relatou resultados inferiores para a Miltefosina (14)(29) e três apresentaram resultados superiores da Miltefosina em relação ao antimoniato (30)(31)(32).

Dos três estudos comparando a Miltefosina com placebo, todos utilizaram a Miltefosina a 2,5 mg/kg/dia por 28 dias e os resultados foram positivos (33)(34)(35).

Dos três estudos de casos que testaram várias drogas, o primeiro utilizou a Miltefosina a 2,5 mg/kg/dia por 52 dias, porém o paciente teve recidiva e o tratamento concluiu com o Glucantime (36). O segundo tentou o tratamento primeiramente com o Glucantime sem obter melhora, após utilizou a Anfotericina B com resposta parcial e por fim utilizou a Miltefosina e as lesões desapareceram (37). O terceiro estudo, mostrou o caso de um paciente que tratou com Glucantime, stibogluconato de sódio, Pentamidina, Itraconazol, Mefloquina e por último, obtendo melhora com a Miltefosina (15).

Destaca-se o estudo coordenado por Machado *et al*; 2010 o qual demonstrou que o grupo tratado com Miltefosina obteve uma taxa de cura maior em relação ao Antimoniato de Meglumina (75% versus 53%) e em menos tempo (73 versus 75 dias). Sendo importante relatar que a taxa de falha terapêutica é maior nas infecções cutâneas causadas pela espécie *L. braziliensis* quando comparada às outras espécies de *Leishmania* (30).

Outros três ensaios clínicos compararam Miltefosina com antimoniato de Meglumina em duas faixas etárias (2-12 e 13-65 anos) tendo por desfechos taxas de cura em 3 ou 6 meses de tratamento. Os estudos realizados no Brasil (Chrusciak-Talhari e Machado), tiveram resultados semelhantes. Chrusciak-Talhari *et al*; 2011 identificou que não houve diferença significativa entre a Miltefosina e a Meglumina entre o grupo de 2 a 12 anos (63% versus 55% respectivamente), mas para o grupo de 13 a 65 anos, a taxa de cura foi maior para a Miltefosina (75% versus 52%). Já Machado *et al*; 2010 apresentou que as taxas de cura para Miltefosina e Stibocluconato (Sbv) foram semelhantes para as crianças e muito maior para os adultos (68,2% versus 70% e 78,9% versus 45% respectivamente). Rubiano *et al*; 2012, comparou a Miltefosina versus Meglumina em crianças menores de 7 anos e de 7 a 12 anos. Demonstrou que, em crianças menores de 7 anos a resposta terapêutica da Miltefosina foi maior do que no grupo de crianças maiores de 7 anos em relação a Meglumina. Entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística. Com isso, percebe-se que a Miltefosina possui uma efetividade maior em crianças menores de 7 anos e no grupo etário maior de 13 anos, mesmo em locais distintos e tipos de leishmania diferentes.

Dos 17 estudos realizados com Miltefosina, cinco (29%) tiveram resultados inconclusivos, ou seja, ou não foi reportada melhora clínica do paciente ou as taxas de cura não foram significativamente diferentes. Em nove estudos (53%) foi reportado um resultado satisfatório da Miltefosina, sendo que, uma revisão (6%) tratou tanto da Miltefosina, quanto da Pentoxifilina, reportando resultado positivo para ambos os medicamentos, e dois estudos (12%) apresentaram um resultado negativo para a Miltefosina.

Pentoxifilina

Foram identificados três estudos utilizando a Pentoxifilina em combinação com antimoniato. Em todos eles a dosagem de Pentoxifilina foi de 400mg, três vezes ao dia, dois deles por 30 dias e um por 20 dias. Os estudos revelaram que, tanto para leishmaniose cutânea, quanto para a mucosa, essa associação é mais eficaz do que o antimoniato de Meglumina em monoterapia, reduz o tempo de cura das lesões e não apresenta recidiva. As espécies utilizadas foram *L.braziliensis*, *L.mexicana* e *L.panamensi*. Dois dos estudos foram realizados no Brasil e o outro é uma revisão sistemática (38)(39)(13).

O relatório de recomendação da CONITEC de 2015, recomenda o uso da Pentoxifilina oral em associação com os Antimoniais Pentavalentes no tratamento da forma mucosa, nos casos em que tenha ocorrido falha terapêutica ou em situações especiais (40). A Organização Pan-Americana de saúde também recomenda o uso da Pentoxifilina como coadjuvante no tratamento da leishmaniose. Entretanto, a qualidade das evidências analisadas são baixas (8).

Em 2015 o medicamento foi incluído como opção terapêutica associado ao antimonial pentavalente com a portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015 (40).

Terbinafina

Foi identificado apenas um estudo com Terbinafina em fase pré-clínica. Sampaio *et al*; 2003, comparou em camundongos a terbinafina oral (100mg/kg/dia) com o Stibogluconato de sódio (400mg/kg/dia por via subcutânea), utilizando uma solução salina no grupo controle. Todos os tratamentos tiveram a duração de 20 dias. Os resultados revelaram que a Terbinafina não é eficaz *in vivo* para *L.(L)amazonenses*, pois não apresenta diferença em relação a solução

salina, mas em relação ao Stibogluconato de sódio foi reportada uma diferença significativa quanto ao tamanho das lesões (41).

Alopurinol

Foram identificados três estudos com o Alopurinol, sendo que, diferentemente dos outros estudos, nenhum deles foi localizado durante a busca na base de dados de ensaios clínicos. Esses estudos foram detectados nas revisões, por ocasião da busca na literatura científica. Na sequência, apresenta-se os resultados de dois deles, já o terceiro não foi possível sua extração.

O primeiro estudo, realizado por Velez *et al*, 1997, na Colômbia, comparou o Alopurinol em comprimidos de 100mg com placebo, ambos administrados 4x ao dia por 28 dias, verificando que o Alopurinol em monoterapia não foi efetivo contra a LC (42).

O segundo estudo, de Martines e Marr, 1992, também realizado na Colômbia, comparou o Alopurinol em monoterapia (20mg/kg/dia, dividido em 4 doses durante 15 dias) com o Glucantime em monoterapia, (20mg/kg/dia por 15 dias), e com o Alopurinol em associação com o Glucantime, demonstrando que as terapias associadas são mais efetivas. Ambos os estudos tratavam da espécie *L.panamensis* (43).

Caracterização dos estudos com resultados positivos

Dos vinte e seis estudos clínicos, doze apresentaram resultados positivos para os medicamentos orais (Quadro I). Destes, seis são relacionados a miltefosina, dois ao fluconazol, dois a pentoxifilina, um a azitromicina e um ao alopurinol.

QUADRO I: Caracterização dos estudos clínicos selecionados com resultados positivos para as drogas orais usadas na Leishmaniose tegumentar americana, 2017

Estudos clínicos com resultados positivos para as drogas orais usadas na Leishmaniose tegumentar americana, 2017				
Autor/ Ano	População	Intervenção	Comparador	Desfechos
Sousa <i>et al</i> ; 2011	Total pacientes: 28, mulheres: 15 (60%) homens: 13 (40%) Forma clínica: Leishmaniose cutânea	Fluconazol de 5 mg/kg por dia e dose de 8mg/kg por dia. A duração da terapia varia de 4 a 12 semanas, com uma média de duração de 6 semanas.	Comparação entre dosagens (escalonamento).	25 (89%) dos pacientes foram curados; os 3 pacientes restantes não responderam ao Fluconazol. A duração da terapia variou de 4 a 12 semanas, com uma duração mediana de 6 semanas. Conforme o aumento da dosagem do Fluconazol, aumentou se a taxa de cura, enquanto que o tempo de cura diminuiu. Na dose de 5 mg/kg por dia, 75% dos pacientes obtiveram cura das lesões em uma média de 7.5 semanas. Já na dose de 8 mg/kg por dia, a taxa de cura aumentou para 100% e o tempo de cura diminuiu para 4 semanas. O Fluconazol foi bem tolerado em todos os pacientes.
Daly <i>et al</i> ; 2014	Total pacientes: 1 (estudo de caso) mulheres: 1 homens: Forma clínica: ILC	Fluconazol oral 200 mg por dia (5 mg / kg / dia) por 12 dias.	1º foi submetida a um EC com miltefosina a 50mg 2x ao dia por 71 dias. Após tratou com Glucantime a 20 mg/kg/day.	Com o tratamento da Miltefosina, houve resposta parcial, apresentando severa dor abdominal entre outros efeitos adversos. Já com o Glucantime, o tratamento foi interrompido com 13º dia, devido ao desenvolvimento de uma erupção cutânea dolorosa. Com o Fluconazol, as lesões começaram a re-epitelizar com 48h e a infiltração diminuiu substancialmente. O paciente não sofreu nenhum efeito colateral.
Prata <i>et al</i> ; 2003	Total pacientes: 24 4 pacientes excluídos mulheres: 8 (40%) homens: 12 (60%) Forma clínica: Leishmaniose cutânea	Azitromicina (Zitromax®) administrada por via oral em 4 esquemas: 500 mg/dia durante 3 dias; 500 mg/dia/5 dias; 500 mg/dia/10 dias e 1000 mg/dia por 2 dias. As mesmas doses foram repetidas mensalmente até a cura completa da lesão.	Comparação entre dosagens	Os pacientes foram avaliados mensalmente com base na induração da borda da ferida, presença de eritema, secreção, infiltração e tamanho da lesão. A reepitelização total foi definida como critério de cura clínica. 17/20 (85%) pacientes foram considerados curados. Os pacientes relataram melhora do aspecto da lesão desde os primeiros dias de tratamento, com redução da hiperemia e secreção. 17 pacientes apresentaram uma substancial modificação das características das lesões (20-40%), no desaparecimento do eritema e de secreção, e redução de induração da borda e do diâmetro e profundidade das ulcerações. Dos 24 pacientes que iniciaram o tratamento, 7 (29%) não foram considerados curados, 4 por abandono e 3 por falha.

Machado <i>et al</i> ; 2007	Total pacientes: 23 mulheres: homens: Forma clínica: leishmaniose mucosa	Terapia combinada de Sbv na dosagem de 20 mg por kg por dia, mais Pentoxifilina oral na dosagem de 400 mg 3 vezes ao dia por 30 dias.	Terapia combinada de Sbv na dosagem de 20 mg por kg por dia, mais pílulas de placebo oral, idênticas a Pentoxifilina 3x ao dia por 30 dias.	No grupo Pentoxifilina, 9/11 (82%) pacientes foram curados dentro de 90 dias após o início da terapia. No mesmo período, apenas 5/12 (41,6%) pacientes no grupo placebo foram curados. No grupo da Pentoxifilina, a avaliação no dia 120 e dia 150 após o início do tratamento não apresentaram casos de doença ativa, enquanto que 5 pacientes no grupo placebo não conseguiram cura e exigiu um segundo curso de Sbv (P=.037). Os pacientes que foram tratados com Pentoxifilina + Sbv curaram significativamente mais rápido que os pacientes tratados com placebo + Sbv (média 83+/-36 e 145 +/-99 (P=.049)). Nenhuma recaída foi documentada durante o período de seguimento de pelo menos 2 anos após o tratamento
Brito <i>et al</i> ; 2014	Total pacientes: 36 mulheres: homens: 71% Forma clínica: Leishmaniose cutânea	Sbv (Glucantime) 20 mg/kg por dia + Pentoxifilina 400 mg (grupo controle)	Sbv + placebo 3x ao dia por 20 dias (grupo controle).	Cura ou falha foi determinada no dia 90. A cura foi definida como cura completa das lesões com reepitelização da pele. A falha foi definida como persistência de ulceração ou bordas infiltradas. A porcentagem de supressão da produção de TNF-a no grupo de placebo + Sbv foi de 48%, enquanto que em pacientes que receberam Sbv + Pentoxifilina, a supressão foi da ordem de 84% (P <0,0001).
Machado <i>et al</i> ; 2010	Total pacientes: 90 mulheres: 29 homens: 61 Forma clínica: Leishmaniose cutânea	Miltefosina fornecida em cápsulas de 10mg ou 50 mg em uma dose diária de 2.5 mg/kg (dose máxima diária de 150 mg) por 28 dias consecutivos em dois grupos (2-12 anos e 13-65 anos).	Antimoniato de Meglumina (Glucantime) 20 mg Sbv/kg/dia por 20 dias consecutivos (dose máxima de 3 ampolas ou 1215 mg/Sbv em dois grupos (2-12 anos e 13-65 anos).	Dois meses após o término do tratamento, 60% (18/30) dos pacientes do grupo Sbv tiveram lesões curadas, em comparação com 81,7% (49/60) no grupo da Miltefosina. As taxas de cura em 6 meses de foi de 53,3% (16/30) no grupo Sbv e 75% (45/60) no grupo da Miltefosina (p = 0,04). A diferença foi de 21,7% (IC 95%: 0,08% para 42,7%). O tempo de cura para o grupo Sbv foi de 75615 dias no grupo da Miltefosina foi de 73617 dias (p = 0,63). Nas faixas etárias de 2-12 anos e 13-65 anos de idade, as taxas de cura de 6 meses para Miltefosina e Sbv foram 68,2% (15/22) versus 70% (7/10) (p = 1,0) e 78,9% (30/38) versus 45% (9/20) (p = 0,02), respectivamente.
Soto <i>et al</i> ; 2001	Total pacientes: 72 mulheres: - homens: 72 Forma clínica: leishmaniose cutânea	Miltefosina na dose de 50–100 mg/dia por 3 semanas (para 32 pacientes) ou na dosagem de 133–150 mg/dia por 3–4 semanas (para 32 pacientes)	Esquema de dosagens divididos em 3 grupos	No grupo I, 9/14 (64%) dos pacientes foram curados, 2 tiveram falha aos 3 meses. No grupo II, 12/18 (67%) dos pacientes foram curados, 2 apresentaram insuficiência de lesão a 2 semanas, 4 tiveram falha aos 3 meses (um aumento de tamanho da lesão, uma recaída e uma lesão sem modificações). No Grupo III Todos os 14 pacientes avaliáveis foram curados. No grupo IV, 89% dos pacientes avaliados foram curados.

Chrusciak-Talhari <i>et al</i> ; 2011	<p>Total pacientes: 90 mulheres: 22 (24%) homens: 68 (76%) Forma clínica: leishmaniose cutânea</p>	<p>Miltefosina oral por 28 dias consecutivos: Pacientes \leq 14 kg – dose total de 30 mg/dia Pacientes \geq 15 kg e \leq 29 kg – dose total de 50 mg/dia Pacientes \geq 30 kg e \leq 45 kg – dose total de 100 mg/dia Pacientes \geq 46 kg – dose total de 150 mg/dia</p>	<p>Glucantime, 20 mg Sb⁺⁵/kg/dia (grupo de 13–65 anos) e 15 mg Sb +5 /kg/ dia (grupo de 2–12 anos) por 20 dias consecutivos (dose máxima de 3 ampolas por dia)</p>	<p>Taxas de cura aos 6 meses (cura definitiva) foram 71,4% (40/56) e 53,6% (15/28) (P = 0,05) para Miltefosina e Antimônioato, respectivamente. Não houve nenhuma diferença nas taxas de cura na faixa etária entre 2-12 anos entre os braços de tratamento (63,1% [12/19] versus 55,5% [5/9], P = 0,65). No entanto, a cura na faixa etária 13-65anos foi maior no braço de tratamento com Miltefosina (75,7% [28/37] versus 52,6% [10/19], P = 0,04, intervalo de confiança de 95% [CI] = 55,8-88,2). Entre os 14 pacientes classificados como falhas clínicas no grupo com Miltefosina, 3 (21,4%) pacientes nunca curaram as lesões e 11 (78,6%) apresentaram epitelização completa, mas recaídas depois (cura aparente com recidiva cutis). Dentro o grupo do antimônio, 4 (33,3%) dos 12 pacientes classificados como as falhas clínicas nunca curaram e 8 (66,7%) apresentaram epitelização completa, mas também recaída depois.</p>
González & Vélez; 2006	<p>Total pacientes: 1 mulheres: homens: 1 Forma clínica: LC disseminada</p>	<p>1.intervenção:Glucantime, 20 mg Sb⁵/kg por dia durante um período de 20 dias. 2. Segundo ciclo de Glucantime® na mesma dose, sem qualquer melhoria. 3. iniciou o tratamento hospitalar com Anfotericina B, 1 mg/kg de IM por dia durante nove dias, com resposta parcial, mas o tratamento</p>	<p>Por último, iniciou-se a administração de Miltefosine®, em uma dose de 150 mg/dia durante 28 dias.</p>	<p>Com o Glucantime, o paciente não apresentou melhora e ainda surgiram multiplas lesões pelo corpo todo. Depois com o tratamento com Anfotericina B obteve-se resposta parcial, sendo suspenso devido a toxicidade renal. Já o tratamento com a Miltefosina o paciente não apresentou reação adversa grave ou complicações durante o tratamento. O seguimento clínico foi realizado aos 45 dias, 4 meses e dois anos após o final do tratamento O paciente não apresentou recaídas e as lesões foram completamente curadas.</p>
Rubiano <i>et al</i> ; 2012	<p>Total pacientes: 116 crianças mulheres: homens: 55 (47%) Forma clínica: leishmaniose mucosa</p>	<p>Miltefosina (10 mg de Miltefosina/cápsula) 1,5 a 2,5 mg/kg /dia por via oral durante 28 dias consecutivos, dividido em 2 ou 3 doses diárias em crianças de 2–12 anos.</p>	<p>Meglumine antimoniato (81 mg Sb/mL) a 20 mg Sb/kg/dia, intramuscular em 20 dias consecutivos</p>	<p>As falhas terapêuticas foram diagnosticadas em 23 pacientes: 16/56 no grupo de Antimoniato de Meglumina e 7/55 no grupo da Miltefosina. Por análise ITT, a taxa de falha foi de 17,2% (98% IC, 5,7% -28,7%) para Miltefosina e 31% (IC 98% 16,9% -45,2%) para Antimoniato de Meglumina. A diferença no resultado entre os 2 grupos de tratamento foi de 13,8% (IC a 98%, 24,5% a 32%). Os resultados da análise de PP foram semelhantes, com uma insuficiência menor de 15,9% (IC 98%, 21,7% a 33,4%) taxa para Miltefosina. A falha no tratamento precoce foi diagnosticada em 1 paciente que recebeu Antimoniato de Meglumina no</p>

				final do tratamento. Dez falhas terapêuticas adicionais no grupo da Meglumina e 4 falhas terapêuticas no grupo da Miltefosina na avaliação da semana 13 ou antes. Todas as outras falhas terapêuticas, 5 no grupo da Meglumina e 3 no grupo Miltefosina foram diagnosticados na semana 26. O tratamento falhou apenas na criança randomizada para Meglumina. Em crianças com idade de 7 anos, resposta terapêutica à Miltefosina foi significativamente maior do que a resposta ao Antimoniato de Meglumina (89,9% vs 57,1%, P= .008). A resposta ao Antimoniato de Meglumina foi menor nesta faixa etária do que em crianças menores de 7 anos (57,1% vs 80%; P=.06), mas essa diferença não atingiu significância estatística.
Soto <i>et al</i> ; 2007	Total pacientes: 78 mulheres: homens: 57 (73%) Forma clínica: leishmaniose mucosa	Miltefosine, 2.5 mg/kg/dia for 28 dias	1 mg/kg de Anfotericina B a cada dos dias para um total de 45 injeções por 3 meses	A cura foi definida prospectivamente como uma diminuição de 190% na doença mucosa aos 12 meses após o término do tratamento. Cinquenta e um (71%) dos 72 pacientes avaliados foram "Curados" pela definição de uma diminuição de 190% no escore da gravidade da mucosa. Quase todos (49 [96%]) destes pacientes demonstraram a resolução completa de seus sinais clínicos.
Martinez e Marr, 1992	Total pacientes: 110 mulheres: 2 (8 e 10 anos) homens: 108 (11- 40 anos) Forma clínica: Leishmaniose cutânea	Alopurinol oral na dosagem de 20mg/kg/dia (300mg), dividido em 4 doses durante 15 dias + Antimoniato de Meglumina, via injeções, na dosagem de 20mg/kg/dia durante 15 dias.	Também foram testadas as duas drogas em monoterapia	A associação do Alopurinol com a Meglumina dobrou a taxa de cura (74% vs 36%; P< 0.001). Entretanto o uso do Alopurinol sozinha resultou em taxa cura similar (80%) e sugeriu que com a presença do Alopurinol, Meglumina pode não ser necessário.

Fonte: Elaboração própria

Em relação as incertezas sobre os trinta e três estudos avaliados, os autores apontam questões tais como: sensibilidade heterogênea de alguns medicamentos a diferentes espécies, como exemplo o Fluconazol (18); diferenças entre a leishmaniose experimental em animais e em humanos (44)(22); quadro clínico, região geográfica, dificuldade de seguimento e definição de espécies (45); viés de seleção devido ao isolamento do parasita no local de estudo (31); curto período de seguimento, tamanho da amostra e custo para conduzir um ensaio clínico de grande porte (26)(35) e, é importante destacar a limitação do uso da Miltefosina em mulheres em idade fértil devido a ação teratogênica do medicamento (28)(29).

Análise das patentes

Após aplicação dos filtros e limpeza do banco dados foram identificados 35 documentos de patentes com proteção no Brasil. Estes envolvem 32 instituições e 134 inventores que estão desenvolvendo as seguintes classes de tecnologias: fármacos (60%), Biofármacos (17%), Fitomedicamentos (14%), Processos - protocolos terapêuticos - (3%), Vacina (3%) e outros (3%).

Das 32 instituições que registraram documentos de patentes somente seis (19%) depositaram mais de um documento, sendo que a Novartis é a que mais registrou, seguida pela IRM, Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto Alberto Luiz Coimbra, Abbevie e Glaxosmithkline.

As substâncias inclusas nos documentos patentários depositados por essas instituições foram: 3-kinase phosphoinositit (PI3K) inhibitor; sal, tautômero ou isômero farmaceuticamente aceitável; novo anel contendo fosfolípidos representados pela fórmula estrutural A-X-PO₃-W e seus sais fisiologicamente aceitáveis; inibidores da fosfoinositit de 3-quinase (PI3K) e novos derivados de alquil fosfolípidos com citotoxicidade reduzida.

Discussão

O presente trabalho analisou tanto os medicamentos orais, que vem sendo utilizados para a Leishmaniose Tegumentar Americana - LTA, quanto os novos fármacos e formulações promissoras ao tratamento. O propósito foi direcionar o monitoramento do horizonte tecnológico para gestores e profissionais de saúde, a fim de apoiar o processo de tomada de decisões de incorporação de novas alternativas para tratamento de uma doença negligenciada e de grande magnitude em países de baixa e média renda.

Contribuições da análise da literatura publicada

Os medicamentos orais que evidenciaram maior eficácia no tratamento da LTA foram a Miltefosina, a Pentoxifilina e o Fluconazol. Como todos os estudos identificados para a associação da Pentoxifilina mais Antimoniato de Meglumina deram resultados satisfatórios, é recomendável o monitoramento desse esquema terapêutico para comprovar essa resposta em outras áreas geográficas e com outras espécies de leishmania (13)(39)(38). Os estudos realizados com Miltefosina apresentaram resultados positivos e os autores recomendam a realização de monitoramento de respostas terapêuticas das várias espécies de Leishmania. Entretanto, cabe destacar que, em geral, o número da população estudada e o tempo de seguimento são pequenos e ainda, evidencia-se, em muitos casos, falha no diagnóstico para a identificação do tipo de espécie (46)(28)(47)(34)(27)(32)(31).

A vantagem da utilização da Miltefosina em crianças e idosos é a facilidade da administração da droga e o perfil dos efeitos adversos (31). Entretanto, para mulheres em idade fértil, é necessário acompanhamento e associação com a aplicação de anticoncepcionais de última geração, mesmo após o término do tratamento para a LTA (28).

Em 2014, a agência *Food and Drug Administration* (FDA), aprovou o uso da Miltefosina (Impavido) para o tratamento da Leishmaniose Visceral, Cutânea e Mucosa. Dentre os ensaios clínicos utilizados, dois foram conduzidos no Brasil, um na Bahia e outro em Manaus (Machado *et al*, 2007 e Chrusciak-Talhari *et al*; 2011) (48). Entretanto, no Brasil, apesar da Miltefosina ter sido aceita para o tratamento da leishmaniose canina, ainda não foi liberada para uso em humanos devido a questão regulatória, mesmo tendo sido apresentada na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (9).

Com relação ao Fluconazol, os estudos apresentaram resultados positivos para o uso de Fluconazol de 5 a 8mg/kg por dia, no entanto o número de pacientes reduzido indica a necessidade de monitoramento (49)(50)(17) .

Diversos ensaios clínicos demonstraram diferenças em relação à susceptibilidade do tratamento, apesar de se tratarem das mesmas espécies de leishmania, porém em diferentes localidades. De acordo com Chrusciak-Talhari *et al*; 2011 este fato pode ser explicado por uma possível variedade genética das espécies. Isto ocorre principalmente na espécie *L.(V)guyanensis*. Assim sendo, alguns autores recomendam que primeiro seja realizada a identificação da espécie para a obtenção de uma melhor resposta terapêutica, pois o isolamento do parasita é um viés que pode representar o sucesso ou a falha no tratamento. Contudo, até o momento e apesar da grande diversidade de estudos, não se têm evidências que comprovem essas discrepâncias. Consequentemente, é recomendado que mais ensaios clínicos sejam realizados localmente (32).

Como exemplo dessas disparidades, a resposta terapêutica em relação à Miltefosina tem demonstrado algumas variações. Na Guatemala, onde predominam as espécies *L. brasiliensis* e *L.mexicana*, há uma baixa resposta. Já no Brasil, Bolívia e Colômbia, onde há predomínio das espécies *L. braziliensis*, *L. guyanensis* e *L.panamaensis*, nessa ordem, a

utilização da Miltefosina tem demonstrado maior eficácia. De acordo com Perez-Victoria *et al*; 2006, as espécies de Leishmania podem acarretar diferentes respostas em relação ao tipo de medicamento, em função das diferenças tanto na sua composição química, quanto na estrutura da membrana celular (no esterol e conteúdo lipídico), afetando assim, a capacidade de absorção da droga (36). Essas diferenças entre taxas de cura conforme as espécies de Leishmania devem ser monitoradas.

A associação de medicamentos vem sendo estudada devido ao aumento da resistência em relação à utilização de um único medicamento (17). Em uma revisão realizada por Almeida e Santos, 2011, foi apontado a eficácia dos estudos que realizaram associações de medicamentos. Porém, grande parte destas associações foram com medicamentos como o rhGM-CSF, e a vacina com baixas doses do Glucantime. Foi demonstrado ainda que a associação desses medicamentos com o antimoniato em doses menores reduz os efeitos tóxicos e os custos (38). Os autores apontam a importância do estudo de Wortmann *et al*; que comprovou que o tratamento com Glucantime® por um período de dez dias tem a mesma eficácia e menos efeitos colaterais do que o tratamento com essa mesma droga por um período de 20 dias (38).

Em relação à outras alternativas em estudo, de acordo com Vakil *et al*; 2015, os Triazoles têm se demonstrado efetivos no tratamento da LTA. Porém, sua eficácia é altamente dependente do tipo de espécie de leishmania e da respectiva área geográfica. Por exemplo, o Cetoconazol demonstrou eficácia clínica para LC causada pelas espécies *L. mexicana*, *L. panamensis* e *L. major*. Já o Fluconazol tem mostrado efetividade no tratamento das espécies *L. major* e *L. braziliensi*. Há pouca evidência relacionada ao Posaconazol e ao Itraconazol (17). Contudo, de acordo com Pérez *et al*; 2006, o Itraconazol tem sido utilizado com sucesso contra

a leishmaniose cutânea em espécies diferentes das *L.braziliensis*, *L. amazonensis* e *L. panamensis* (14).

Apesar do estudo ter revelado evidências favoráveis ao uso da miltefosina para o de tratamento para LTA, seria ainda necessário monitorar sua efetividade nos serviços de saúde. Já outros fármacos orais identificados, como a Azitromicina, Fluconazol, Pentoxifilina, Terbinafina e Alopurinol, possuem um conjunto mais limitados de evidências, necessitando de mais estudos, em diferentes regiões e espécies, a fim de confirmarem sua eficácia e efetividade.

Contribuições da análise de patentes

Em relação às patentes, identificou-se as instituições e inventores que mais se destacam em relação aos registros de documentos de patentes. É recomendável a realização de um monitoramento da instituição Novartis, por ser a que apresenta o maior número de inventores e o maior número de documentos de patentes registrados. Por conseguinte, sugere-se o monitoramento desses documentos de patentes, com o intuito de verificar se foram aplicadas e testadas em ensaios clínicos e se realmente são medicamentos orais e voltados para o tratamento da leishmaniose nas Américas e também como ação de governo incentivando à produção e até transferência de tecnologia.

Conclusão

Com esse estudo apresentamos medicamentos orais, que estão em diferentes fases de estudos clínicos, assim como, substâncias patenteadas, instituições e inventores que merecem ser monitoradas como alternativas para melhorar o tratamento de LTA. A Miltefosina pode ser incorporada no sistema de saúde, pela eficácia e segurança comprovada e seu desempenho e implementação nos serviços de saúde podem ser devidamente monitorados. A

Pentoxifilina e o Fluconazol apresentaram resultados positivos, no entanto o número de pacientes e os desfechos de taxa de cura ainda são incertos, especialmente quando se relaciona às formas clínicas e às espécies de leishmania. A *L.brasiliensis* é a espécie em que a resposta terapêutica teve maior variabilidade em relação a taxa de cura e a falha terapêutica, considerando todos os medicamentos. A associação de medicamentos ainda é pouco estudada para a LTA nas Américas. Também identificamos com lacunas de conhecimento as diferenças na eficácia de medicamentos entre mesmas espécies e localidades diferentes, como a necessidade de realizar mais estudos em outras regiões geográficas.

Recomenda-se a realização de mais pesquisas direcionadas à associação de medicamentos, pois os estudos apontam que esses esquemas terapêuticos diminuem a chance de ocorrência de recidivas, reduzem as dosagens e o tempo de tratamento, aumentando a adesão ao tratamento, podendo ainda ampliar acesso e cobertura, abreviando o sofrimento humano e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Referências do artigo 3:

1. OMS. Organização Mundial da Saúde. Avanços para superar o impacto global de doenças. Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas. 2010. 172 p.
2. Morel CM. Innovation in health and neglected diseases. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2006;22(8):1522–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832524>
3. Scheffer, M, Vieira MF. Sistema de patentes: barreiras para inovação e o acesso a medicamentos. In: *Sáude, Desenvolvimento e Inovação Volume 2*. Rio de Janeiro; 2015. p. 233–66.
4. OPAS/OMS. Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. *Inf Leishmanioses*. 2014;2:1–4.
5. Arruda MM. leishmanioses [Internet]. [cited 2017 Nov 29]. p. 68–90. Available from: file:///C:/Users/Juliana/Downloads/6365_crmv-pr_manual-zoonoses_leishmanioses (1).pdf
6. OPAS/OMS. Organização Pan-Americana de Saúde. Dados do Brasil em Leishmaniose cutânea e mucosa no ano de 2015. Dados disponibilizados pelos Ministérios de Saúde - Programas Nacionais de Leishmanioses dos países Acesso em: Dezembro, 2016. 2016;
7. Junior JB da S. Antimoniato de meglumina - Relatório Técnico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(1):103–5.
8. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. 2013. 1-43 p.
9. CFMV. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Sala de imprensa: Em resposta à consulta do Ministério da Saúde, CFMV alerta sobre o impacto do uso de medicamento contra LT humana no SUS. [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/4990>.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no Âmbito da Rebrats - Proposta Preliminar. Brasília; 2011. 52 pag.
11. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 15]. Available from: <http://www.inpi.gov.br/sobre/estrutura>
12. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):350–6.
13. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clinical Infect Disease*. 2007 Mar;44(6):788–93.
14. Pérez C, Rodríguez G, Solías Y. Leishmaniasis cutânea difusa en un paciente con SIDA TT - Diffuse cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(4):485–97. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/download/314/473>
15. Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health* [Internet]. 2016;44(1):2. Available from: <http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-016-0002-0>

16. Newlove T, Guimarães LH, Morgan DJ, Alcântara L, Glesby MJ, Carvalho EM, et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and leishmania braziliensis. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(4):551–5.
17. Vakil NH, Fujinami N, Shah PJ. Pharmacotherapy for leishmaniasis in the United States: focus on miltefosine. *Pharmacotherapy.* 2015 May;35(5):536–45.
18. Prates F, Dourado M, Silva S, Schriefer A, Guimaraes L, Brito M, et al. Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania braziliensis: a randomized controlled trial. *Clinical Infect Disease [Internet].* 2016;64:67–71. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/324/CN-01337324/frame.html>
19. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase iii clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(6):756–62.
20. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008;50(3):157–60.
21. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2007 Oct;77(4):640–6.
22. Sampaio RNR, Costa Filho AV da, Lucas ÍC. O uso da associação azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos C57BL6 TT - The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous *Leishmania*. *An Bras Dermatol [Internet].* 2009;84(2):125–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000200004
23. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2007;49(4):235–8.
24. Yu-Tseng F, Acosta-Valerín R. Leishmaniasis mucocutánea tratada con miltefosine TT - Mucocutaneous leishmaniasis treated with miltefosine. *Acta Med Costarric [Internet].* 2016;58(2):81–3. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022016000200081
25. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001 Oct;33(7):E57-61.
26. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero GAS, Yadon ZE. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLoS ONE [Internet].* 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061843>
27. García Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Becker J, Moreno S, Basombrío MA. Miltefosina versus antimoniate de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *Medicina (B Aires).* 2014;74(5):371–7.
28. Soto J, RJ, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008 Feb;78(2):210–1.

29. Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(2):351–6.
30. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *leishmania braziliensis* in Brazil: A randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010;4(12):912. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/420/CN-00780420/frame.html>
31. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodriguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis.* 2012 Feb;205(4):684–92.
32. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb;84(2):255–60.
33. Soto J, Soto P. Miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniasis TT - Oral miltefosine to treat leishmaniasis. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(supl.1):207–17. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000500022&lng=en&nrm=iso&tlng=es
34. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004 May;38(9):1266–72.
35. Almeida OLS, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):497–506.
36. Perez-Victoria FJ, Sanchez-Canete MP, Seifert K, Croft SL, Sundar S, Castanys S, et al. Mechanisms of experimental resistance of *Leishmania* to miltefosine: Implications for clinical use. *Drug Resist Updat.* 2006;9(1–2):26–39.
37. González LM, Vélez ID. Tratamiento con miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada TT - Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(supl.1):13–6. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
38. Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011;86(3):497–506. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000300012
39. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Apr;90(4):617–20.
40. Brasil, Ministério da Saúde. Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa. Relatório Recom CONITEC. 2015;
41. Sampaio RNR, Takano GHS, Malacarne ACB, Pereira TR, Magalhães AV de. Ineficácia in vivo da terbinafina em leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos C57BL/6 TT - Terbinafine in vivo inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania)*

- amazonensis in C57BL/6 mice. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2003;36(4):531–3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000400018
42. Velez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Madabber F, Berman J. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Columbian cutaneous leishmaniasis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):232–6.
 43. Martinez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of american cutaneous leishmaniasis. *New Engl J Med* J Med. 1992;36(11):741–4.
 44. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(6):756–62.
 45. Teixeira AC, Silva-Vergara ML, Paes MG, Guerra J de O, Prata A. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil TT - Falha da azitromicina e do antimonial no tratamento da leishmaniose cutânea em Manaus, AM, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2008;50(3):157–60. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652008000300005
 46. Soto J, Soto P. [Oral miltefosine to treat leishmaniasis]. *Biomedica*. 2006 Oct;26 Suppl 1:207–17.
 47. Soto J e Berman J. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Dec;100 Suppl:S34-40.
 48. FDA. US Food and Drug Administration Impavido Package Insert [Internet]. 2014. Available from: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
 49. Daly K, De Lima H, Kato H, Sordillo EM, Convit J, Reyes-Jaimes O, et al. Intermediate cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* successfully treated with fluconazole. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):708–12.
 49. Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MML. High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (*Vianna*) *braziliensis*. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):693–5.

Apêndices do artigo 3

Material suplementar I: Características dos estudos incluídos, parte 1

AUTOR/ ANO	POPULAÇÃO	PAÍS	TIPO DE ESTUDO	SEGUIMENTO/FOLLOW-UP	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA	ESPÉCIE DE LEISHMANIA
Sousa <i>et al</i> ; 2011	Total de 28 pacientes	Brasil (Ceará)	Breve relato de um EC	3 meses e no final do tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
Prates <i>et al</i> ; 2016	Total de 53 pacientes	Brasil - Bahia	ECR	6 meses	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania Viannia brasiliensis</i>
Daly <i>et al</i> ; 2014	1 paciente mulher	Venezuela	Estudo de caso	mais de 3 anos depois do final do tratamento	Intermediate cutaneous leishmaniasis	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis.</i>
Junior <i>et al</i> ; 2014	Total de 682 pacientes	Brasil (Minas Gerais)	ECR	6 meses após o final do tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
Teixeira <i>et al</i> ; 2007	Total de 41 pacientes	Brasil (Manaus)	EC	115 dias ao total. Os pacientes eram acompanhados nos dias 25º, 55º, 65º e 115º para seguimento	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>
Teixeira <i>et al</i> ; 2008	Total de 49 pacientes	Brasil (Manaus)	EC	30, 60, 90 ou 120 dias de seguimento	Leishmaniose cutânea	<i>L. (Viannia) guyanensis</i>
Sampaio <i>et al</i> ; 2009	Total de 25 camundongos	Brasil	Estudo experimental em camundongos	20 dias	Leishmaniose cutânea	<i>L. (L.) amazonensis</i>
Prata <i>et al</i> ; 2003	Total de 24 pacientes, porém permaneceram 20, com idades entre 5-79.	Brasil - Minas	Estudo piloto	Máximo de 14 meses	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania Viannia brasiliensis</i>

Krolewiecki <i>et al</i> ; 2007	Total de 45 pacientes	Argentina	ECR	1 ano após o término do tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>
Jaime Soto e Paula Soto; 2006	1.72 pacientes 2.133 pacientes 3.172 pacientes	Colômbia Guatemala e Bolívia	Estudo de revisão		Leishmaniose cutânea e visceral	<i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> e <i>L. mexicana</i>
Yu-Tseng e Acosta-Valerín; 2016	1 paciente	México	Estudo de caso	por 2 meses	Leishmaniose mucocutânea	<i>Leishmania panamensis</i>
Soto <i>et al</i> ; 2001	Total de 72 pacientes	Colômbia	EC -open-label phase I/II trial	até 4 semanas	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania amazonensis</i> e <i>Leishmania panamensis</i>
Soto e Berman; 2006	1º estudos: 72 pacientes 2º estudo: 133 pacientes	Colômbia e Guatemala.	Revisão de dois ensaios clínicos do mesmo autor	6 meses	Leishmaniose cutânea	<i>L. m. mexicana</i> ; <i>L. v. braziliensis</i> and <i>L. v. panamensis</i> .
Soto <i>et al</i> ; 2008	Total de 62 pacientes	Bolívia	Short Report de EC	6 meses	Leishmaniose cutânea	<i>L. braziliensis</i>
Perez <i>et al</i> ; 2006	Total 1 paciente	Colômbia	Estudo de caso clínico	-	Leishmaniose cutânea difusa	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. amazonensis</i> e <i>L. panamensis</i> ,
Soto <i>et al</i> ; 2004	Total de 133 pacientes	Guatemala e colômbia	ECR	6 meses	Leishmaniose cutânea	<i>L. v. braziliensis</i> e <i>L. mexicana mexicana</i> e <i>Leishmania vianna panamensis</i>
Bustos <i>et al</i> ; 2014	Total de 19 pacientes	Argentina	EC controlado fase II	12 meses após o término do tratamento	Leishmaniose mucosa	<i>L. (Viannia) braziliensis</i> , <i>L. (L.) amazonensis</i>

Chrusciak-Talhari <i>et al</i> ; 2011	Total de 90 pacientes, 60 para o grupo miltefosina e 30 para o grupo Sbv	Brasil - Manaus	EC controlado	Seguimento a 1, 2, 4 e 6 meses pós-tratamento.	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>
Rubiano <i>et al</i> ; 2012	Total de 116 crianças	Colômbia	ECR	26 semanas.	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania panamensis e Leishmania guyanensis e L. braziliensis</i>
Machado <i>et al</i> ; 2010	Total de 87 pacientes, divididos em grupos de (2–12 e 13–65 anos).	Brasil - Bahia	ECR	6 meses	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania braziliensis</i>
Soto <i>et al</i> ; 2007	Total de 72 pacientes	Bolívia	ECR – cohort	2, 6, 9 e 12 meses	Leishmaniose mucosa	<i>Leishmania braziliensis</i>
Revez <i>et al</i> ; 2013	-	-	Revisão sistemática	-	Está revisão sistemática, foi conduzida para avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas para a leishmaniose cutânea e mucocutânea americana.	<i>L. panamensis e L. guyanensis e L. braziliensis</i>
Vélez <i>et al</i> , 2010	Total de 288 pacientes	Colômbia	ECR	6 semanas, 3 meses e 6 meses depois de completado o tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>L.(V).braziliensis e L.(V)panamensis</i>
González & Vélez; 2006	1 paciente	Colômbia	Estudos de caso	O seguimento clínico foi realizado aos 45 dias, quatro meses e dois anos após o término do tratamento	Leishmaniose cutânea disseminada	<i>L. (V) panamensis</i>

Hashiguchi <i>et al</i> ; 2016	Total de 3 pacientes, um em cada estudo de caso	Equador	Revisão	Relato de um caso de LC difusa e dois casos de LC disseminada - apresenta as diferenças de ambas as formas	Leishmaniose cutânea disseminada e leishmaniose cutânea difusa	<i>Leishmania (Viannia) guyanensis/panamensis</i> and <i>L. (L.) mexicana</i>
Tuon <i>et al</i> ; 2008	-	(Brasil e Colômbia)	RS com meta-análise	até 12 meses	Leishmaniose cutânea	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. amazonensis</i> e <i>L. guyanensis</i>
Vakil <i>et al</i> ; 2015	-	USA	Revisão dos tratamentos disponíveis nos USA.	-	Leishmaniose cutânea e visceral	<i>L. major</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i> .
Sampaio <i>et al</i> ; 2003	Total de 60 camundongos	Brasil	Estudo in vivo em camundongos	20 dias	Leishmaniose cutânea	<i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>
Almeida e Santos; 2011	-	Colômbia e Guatemala	RS	-	Leishmaniose cutânea	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. mexicana</i> e <i>L. panamensis</i> ,
Brito <i>et al</i> ; 2014	Total de 36 pacientes, com perda de 3.	Bahia, Brasil	ECR piloto duplo cego	90 dias	Leishmaniose cutânea	<i>L. braziliensis</i>
Machado <i>et al</i> ; 2007	Total de 23 pacientes de idade entre 18–65 anos.	Bahia, Brasil	ECR	2 anos	Leishmaniose mucosa	<i>Leishmania braziliensis</i>
Martinez e Marr, 1992	110 pacientes	Colômbia	ECR	Por 1, 3, 6 e 12 meses após o término do tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>L. panamensis</i>
Velez <i>et al</i> , 1997	187 pacientes	Colômbia	ECR	1.5, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento	Leishmaniose cutânea	<i>L. panamensis</i>

Material suplementar I: Características dos registros e estudos incluídos, parte 2

AUTOR/ ANO	ESQUEMA TERAPEUTICO	RESULTADO POSITIVO	RESULTADOS NEGATIVOS	RESULTADOS INCLONCLUSIVOS	LACUNAS INDICADAS
Sousa <i>et al</i> ; 2011	Foram utilizadas escalonamento de doses de fluconazol de 5, 6.5 e 8 mg/kg por dia. Os pacientes foram tratados por 4 semanas e foram então avaliados.	Fluconazol na dose de 5 mg/kg por dia, 75% dos pacientes foram curados e na dose de 8 mg/kg por dia, a taxa de cura foi de 100%. 25/28 pacientes (89%) obtiveram cura.			Emad <i>et al</i> mostrou que a taxa de cura é dependente da dosagem do medicamento, pois neste estudo foi comprovado que a dosagem de fluconazol por Kg de peso corporal é um determinante importante do resultado positivo ou negativo. Entretanto, outros estudos são necessários para testar a eficácia de altas doses do fluconazol para outras espécies de <i>leishmania</i> . Outra característica reportada neste estudo, foi em relação ao custo do fluconazol em comparação ao do antimoniato é doze vezes mais barato.
Prates <i>et al</i> ; 2016	Fluconazole em cápsulas de 150 mg, na dosagem de 6.5–8 mg/kg/dia por 28 dias, versus Sbv (Glucantime), intravenoso a 20 mg/kg/dia por 20 dias.		O fluconazol administrado por via oral a uma dose de 6.5-8 mg/kg/d durante 28 dias não é uma terapia eficaz para LC em uma área endêmica para <i>L. braziliensis</i> . Seis meses após o término da terapia, as taxas de cura em ambos os grupos permaneceram as mesmas, sem recaídas (22,2% em fluconazol vs 53,8% de Sbv).		Este estudo reportou resultado diferente da maioria dos ensaios clínicos. Este fato pode ser explicado devido à sensibilidade heterogênea do fluconazol entre as diferentes espécies de Leishmania. A <i>L. braziliensis</i> é responsável pela forma mais grave de LC, exibindo uma evolução mais rápida das lesões cutâneas, tendência a uma cicatrização mais lenta e taxas de cura mais baixas após o tratamento com Sbv, quando comparado com outras espécies.
Daly <i>et al</i> ; 2014	1º foi submetida a um EC com miltefosina a 50mg 2x ao dia por 71 dias. Após tratou com Glucantime a 20 mg/kg/dia. Por ultimo tratou com Fluconazol oral a 200 mg diariamente (5 mg/kg/dia) por 12 dias.	Dentro de 48 h, as lesões começaram a reepitelizar, e a infiltração diminuiu substancialmente. O paciente não experimentou nenhum efeito colateral, e seus valores laboratoriais permaneceram normais. As lesões regrediram sem sinais de infiltração. Nenhuma nova lesão se desenvolveu durante seguimento de > 3 anos após fim do tratamento.			O fluconazol tem mostrado resultados promissores, sobretudo no velho mundo, porém menos consistente no novo mundo. A utilização do fluconazol em diferentes espécies, tem apresentado diferenças significativas no tratamento, como também resistência e ou susceptibilidade à droga. Como exemplo, casos de infecções com <i>L. major</i> tem obtido mais resultados positivos, em relação aos casos de <i>L. braziliensis</i> (que apresentam resistência natural ao ketoconazol por exemplo). São necessárias a realização de futuros ECR, a fim de confirmar os resultados reportados neste estudo. Além disso, os autores recomendam a realização da caracterização molecular para a identificação precisa das espécies de

					leishmania, para avaliar a eficácia do fluconazol e outros azoles nas diferentes espécies.
Junior <i>et al</i> ; 2014	Group A (antimoniato de meglumina) na dosagem de 15mg/kg/dia intravenoso ou intramuscular por 20 dias consecutivos. Group B (azithromicina) na dosagem de 500mg em tabletes por dia por 20 dias consecutivos (Zitromax®).		Neste estudo, a azitromicina não é efetiva no tratamento da LC em áreas com a espécie de <i>L. braziliensis</i> . Três meses após o tratamento, o grupo que recebeu meglumina teve taxa de cura maior em relação ao grupo que recebeu a azitromicina em análises ITT e PP, (54.2% versus 20.8%) e (72.2% versus 3.8%), respectivamente.		As diferenças entre os hospedeiros, os parasitas e as dosagens podem ter influenciado no resultado negativo deste estudo em relação a outros estudos com resultados mais satisfatórios.
Teixeira <i>et al</i> ; 2007	Azitromicina em dose única diária de 500 mg por 25 dias. Caso o paciente não apresentasse nenhuma melhora, outro ciclo de azitromicina, na mesma dosagem, era oferecido.		Azithromicina mostrou uma baixa eficácia no tratamento da LC em Manaus. Análise por ITT foi de 22% e cura confirmada em três (7,3%) casos. Estes resultados mostraram que azitromicina tem baixa eficácia para tratar leishmaniose em área onde a <i>Leishmania guyanensis</i> é o agente etiológico predominante.		Contaminações dificultam na identificação precisa da espécie de leishmania, o que pode ser um fator de confundimento para a efetividade do tratamento de acordo com a espécie. Ainda não há evidências suficientes para determinar a dose e tempo de tratamento ideal. As observações sugerem que este medicamento deve ser administrado por várias semanas e outros ciclos podem ser repetidos, se necessário.
Teixeira <i>et al</i> ; 2008	Grupo I: dose única diária de 500 mg de azitromicina por 20 dias e o grupo II: dose única diária de 20 mg/kg de antimoniato de meglumina por 20 dias. Acompanhamento clínico realizado a cada 30 dias.		Foi demonstrado uma baixa eficácia da azitromicina para tratar a LC em Manaus. A cura foi obtida em somente 3 de 24 pacientes (12.5%) para azitromicina e 8 de 19 pacientes (42.5%) para o antimoniato.		Estudos demonstram que a alta variabilidade na taxa de cura da leishmaniose está relacionada com o tipo de leishmania, o quadro clínico e a região geográfica. Durante este estudo foi reportado dificuldade de seguimento e definição de espécies, dificultando uma melhor avaliação dos resultados e sua correlação com a clínica e os fatores epidemiológicos.
Sampaio <i>et al</i> ; 2009	400mgSbV/kg/dia de N-metil-glucamina + 200mg/kg/dia de azitromicina durante 20 dias, e o outro com N-metil glucamina, na mesma dose, durante o mesmo tempo		A associação de NMG+azitromicina teve ação bem menor sobre as leishmânias do que a droga NMG isolada. Conclui-se que a associação das drogas não teve maior eficácia do que o NMG no tratamento da LC experimental.		Os dados na literatura sobre a eficácia da azitromicina em LTA são controversos. As diferenças entre a leishmaniose experimental e em humanos, bem como a variedade de espécies de Leishmania que causam a LTA, podem ser causa dessa disparidade de resultados.
Prata <i>et al</i> ; 2003	Azithromicina (Zitromax®) oral seguindo as seguintes escalas: de 500 mg/dia por 3 dias, 500 mg/dia/5 dias, 500 mg/dia/10 dias e 1000 mg/dia for 2 dias. As mesmas dosagens eram	Dos 20 pacientes que terminaram o estudo, 17 (85%) foram considerados curados.			Os autores destacam que outros ensaios clínicos deveriam ser realizados, entretanto com um número maior de pacientes e verificar se o tratamento com a azitromicina pode ser estendido a forma mucosa e lesões causadas por outras espécies de leishmania.

	repetidas mensalmente até a cura completa das lesões.				Além disso, é necessário identificar o melhor esquema terapêutico (doses e duração).
Krolewiecki <i>et al</i> ; 2007	Azitromicina oral a 500 mg/dia (22 pacientes) ou antimoniato de meglumina intramuscular, 10 mg de Sb/kg/dia (23 pacientes), ambos por 28 dias, com um segundo ciclo de 15 dias, se necessário, e acompanhados por um ano após a conclusão do tratamento		Antominiato de meglumina teve uma eficácia de 82,6% e a Azitromicina teve uma taxa de cura de 45,5%. A azitromicina teve atividade clinicamente significativa no tratamento de ACL causada por <i>L. (V.) braziliensis</i> e uma taxa de eficácia estatisticamente significativamente inferior à terapia padrão.		Estudos demonstram respostas terapêuticas muito discrepantes entre as diferentes espécies de <i>Leishmania</i> e, portanto, destacam a necessidade de se realizar mais estudos específicos, a fim de verificar a segurança da azitromicina e sua eficácia como droga associada. Os autores apontam a necessidade de se realizar estudo com períodos de seguimentos maiores.
Jaime Soto and Paula Soto; 2006	Analisou três ensaios clínicos, todos comparando miltefosina com placebo. Todos na dosagem de 2,5 mg/kg por 28 dias.	Na Colômbia a taxa de cura foi de 90%, Na Guatemala de 60% e na Bolívia de 80%. Em geral, com essa dose se alcançou taxa de cura de 91% em seis meses, sendo considerada a dose ideal.			Há a necessidade de realizar estudos adicionais com outras espécies, devido a grande heterogeneidade de respostas terapêuticas.
Yu-Tseng e Acosta-Valerín; 2016	Um comprimido de miltefosina a cada 12 horas por um período de 2 meses. Neste estudo foi apresentado um caso de leishmaniose mucocutânea tratada com miltefosina, em um paciente cujas as enfermidades de fundo contraindicavam o uso de Glucantime.			Este estudo de caso não reportou as melhoras clínicas do paciente, somente explicou o porque não usou as drogas de primeira escolha (glucantime, pentosam e anfotericina B) devido as condições apresentadas pelo paciente e explicou que a miltefosina seria a droga de melhor escolha para o caso, devido as condições e comorbidades apresentadas pelo paciente	
Soto <i>et al</i> ; 2001	O grupo 1 recebeu miltefosina de baixa dosagem, 50 mg (1 cápsula)/dia, durante 20 dias. O grupo 2 recebeu 50 mg/dia, nos dias 1-7, e depois 100 mg/dia (50 mg), nos dias 8-20. O grupo 3 recebeu 100mg/dia, nos dias 1-7, e então 150 mg/dia (2,0 mg/kg/dia), nos dias 8-20. Como a	A eficácia por protocolo foi de 30/32 (94%) para pacientes que receberam as doses mais elevadas (133-150 mg/dia por 3-4semanas). Em contraste, a taxa de cura foi de 21/32 (66%) para pacientes tratados com dosagem de 50-100 mg/dia durante 3 semanas. Os regimes			Este ensaio clínico teve um design não controlado e requer confirmação de um ensaio controlado. Apesar disso, a eficácia da miltefosina foi bem satisfatória.

	dosagem média foi de 133 mg/dia, o grupo 3 é referido como o "grupo de 133 mg/dia". O grupo 4 recebeu 150 mg/dia (2,3 mg/kg/dia) durante 28 dias. A droga foi administrada com as 3 principais refeições - café, almoço e jantar.	de miltefosina de 133-150 mg/dia (2,0-2,3 mg/kg/dia) durante 3-4 semanas parecem ser tão eficaz quanto a terapia padrão e muito mais eficaz do que o placebo. No grupo 4, que recebeu 150 mg/dia durante 28 dias, 89% dos pacientes avaliados foram curados.			
Soto and Berman; 2006	<p>1º estudo: Soto et al., 2001 - Soldados Colombianos. Grupo 1: pacientes receberam uma dose baixa de 50mg de miltefosina 1 cápsula/dia, por 20 dias. O grupo 2 recebeu 50 mg/dia nos dias 1-7 e depois 100 mg/dia (50mg duas vezes ao dia) nos dias 8-20. O grupo 3 recebeu 100 mg/dia nos dias 1-7 e depois 150 mg/dia (50 mg três vezes ao dia) nos dias 8-20. O Grupo 4 recebeu 150 mg/dia durante 28 dias. A droga foi administrada de manhã, meio-dia ou à noite.</p> <p>2º estudo: Soto et al., 2004 - Colombia e Guatemala. Todos os pacientes receberam miltefosina a 2,5 mg/kg/dia durante 28 dias ou combinando placebo. Pacientes com \geq 45 kg receberam três cápsulas por dia (2,5 mg/kg/, manhã, almoço e à noite, após refeições) e pacientes com <45 kg receberam 2 cápsulas por dia (pela manhã e à noite, após as refeições)</p>	<p>Na Colômbia (<i>L. v. panamensis</i>) a eficácia da miltefosina é melhor do que na Guatemala (<i>L. v. braziliensis</i>). Na Colômbia, 40 pacientes com miltefosina foram curados, quatro tiveram falha e cinco perderam o seguimento. A taxa de cura por protocolo foi de 91%. Na Guatemala, 20 pacientes tratados com miltefosina foram curados, 18 não responderam, e dois não foram valorizados; quatro placebo.</p> <p>As taxas de cura por protocolo para miltefosina e placebo foram 53 e 21%, respectivamente ($P = 0,023$). Para miltefosina, a cura de <i>L. v. braziliensis</i> conhecida foi baixa (5 de 15 = 33%) em comparação com a cura de <i>L. mexicana</i> (9 de 14 = 67%).</p>			Os autores apontam a importância da realização de mais estudos em diversas regiões endêmicas para confirmar a boa resposta terapêutica da miltefosina em diferentes condições.
Soto et al; 2008	Miltefosina oral (2.5 mg/kg/dia por 28 dias; Impavido) ou antimoniato pentavalente intramuscular (20 mg/kg/dia por 20 dias; glucantime).			Cura miltefosina: 36/41 = 88% glucantime: 15/16 = 94%. Na Bolívia, a taxa de cura em seis meses com a miltefosina para a espécie <i>L. braziliensis</i> , foi de (88%). Entretanto, esta taxa foi estatisticamente indistinguível da	Os autores apontam como uma limitação do estudo, que os dados não serviriam para menores de 11 anos. Além disso, reforçam a ideia de que as mulheres em idade reprodutiva devem utilizar contraceptivos, como medida preventiva, durante o tratamento e até três meses após o término do mesmo. Outro ponto relevante é a necessidade da realização de vários estudos em diversas áreas endêmicas, com a

				terapia padrão com glucantime (94%).	finalidade de indicar a utilização da droga de forma geral.
Perez <i>et al</i> ; 2006	Miltefosina em doses de 2,5 mg/kg/día por 52 dias - teve recidiva. Depois tratou com 52 ampolas de antimoniato de meglumina (Glucantime®) com remissão das pápulas e nódulos da pele. Foi prescrita uma dose profilática mensal de 20 mg/kg de antimônio pentavalente (Glucantime®).		Primeiramente o tratamento com itraconazol não funcionou. Depois tentou-se o tratamento com miltefosina, porém paciente teve recidiva e depois tentou-se com anfotericina B, e também obteve-se recidiva após 6 meses do tratamento e melhora notável do paciente. Por fim, paciente controla a leishmaniose com glucantime. Trata-se de um paciente de leish cutânea difusa com HIV.		
Soto <i>et al</i> ; 2004	Miltefosina (50 mg) ~2.5 mg/kg por dia. Pacientes com peso ≥ a 45 kg receberam 3 capsulas por dia (no café da manhã, almoço e após o jantar). Pacientes com peso menor que 45 kg receberam 2 capsulas por dia (depois do café e do jantar) X cápsulas de placebo administradas oralmente por 28 dias.	Na Colômbia a taxa de cura por intenção de tratar em seis meses foi de 82%, (40 de 49) foram curados. Já a taxa de cura por protocolo foi de 91% considerando que 5 pacientes não estavam acessíveis. Na Guatemala, a taxa de cura por intenção de tratar em seis meses foi de 50% (20 de 40) foram curados. Para o placebo a taxa de cura foi de 20%.			É necessário a realização de mais estudos, tanto nas regiões da Colombia e Guatemala, quanto nas demais áreas endêmicas para leishmaniose cutâneas, para que se possa realizar a recomendação geral da Miltefosina como tratamento padrão e geral (para todas as espécies que acometem a pele).
Bustos <i>et al</i> ; 2014	Miltefosina - 2.5 a 3.3 mg/kg/dia (dose máxima 150 mg/dia), durante 28 a 35 dias. Glucantime - via intramuscular, 10 a 20 mg/kg/dia (dose máxima de 850 mg/dia), durante 28 a 35 dias.			Miltefosina foi eficaz em 7/8 pacientes (5 apresentam cura clínica e 2 melhora clínica). A efetividade do antimoniato de meglumina se determinou em 8/10 pacientes.	Foi identificado uma similaridade na eficácia de ambas as drogas, muito provavelmente devido ao pequeno número de participantes (19). Devido a isto não foi possível realizar análises estatísticas. Os autores sugerem a realização de mais ensaios clínicos com outras formas da doença neste local.

Chrusciak-Talhari <i>et al</i> ; 2011	Miltefosina oral foi administrada por 28 dias consecutivos: Pacientes com ≤ 14 kg, recebiam uma dose total de 30 mg/dia. Pacientes com peso ≥ 15 kg e ≤ 29 kg – dose total de 50 mg/dia. Pacientes com peso ≥ 30 kg e ≤ 45 kg – dose total de 100 mg/dia. Pacientes com peso ≥ 46 kg – dose total de 150 mg/dia Glucantime foi administrado intravenoso em uma dosagem de 20 mg Sb +5 /kg/dia (no grupo de 13–65 anos) e 15 mg Sb +5 /kg/ dia (no grupo de 2–12 anos) por 20 dias consecutivos (dose máxima de 3 ampolas)	A miltefosina foi mais eficaz do que antimoniato de meglumina no tratamento de LC causada por <i>L. (V.) guyanensis</i> (taxa de cura de 71,4% versus 53,6%, $P = 0,05$). Embora não tenha havido diferença nas taxas de cura entre o grupo de 2-12 anos, foi observada uma diferença na eficácia na faixa etária 13-65 anos (75,7% [28/37] versus 52,6% [10/19]).			Os autores reforçam a importância do reconhecimento da espécie de leishmania para uma melhor resposta ao tratamento, pois como foi mostrado neste estudo, a LC na Amazônia causada pela <i>L. (V.) guyanensis</i> , tem uma taxa de cura baixa com antimonial e portanto a miltefosina deve ser considerado como uma opção de tratamento.
Rubiano <i>et al</i> ; 2012	Meglumine antimoniato (81 mg Sb/mL) a 20 mg Sb/kg/dia, intramuscular em 20 dias consecutivos ou miltefosina (10 mg de miltefosina/cápsula) 1,5 a 2,5 mg/kg /dia por via oral durante 28 dias consecutivos, dividido em 2 ou 3 doses diárias em crianças de 2–12 anos.	95% das crianças (111/116) completaram a avaliação de acompanhamento. Por análise de intenção de tratar, a taxa de falha foi de 17,2% (98% de intervalo de confiança [CI], 5,7% -28,7%) para miltefosina e 31% (IC 98%, 16,9% -45,2%) para meglumina. A diferença entre os grupos de tratamento foi de 13,8% (IC 98%, 24,5% a 32%) ($P = 5,04$). As análises de subgrupos sugerem que a miltefosina pode ser superior ao antimoniato de meglumina em crianças com idade de 7 anos e não inferior em crianças mais velhas.			Embora as análises sugerem que pode haver diferenças entre as respostas do tratamento entre espécies, locais de estudo e idade do grupo, os resultados não são conclusivos porque o estudo não foi projetado para avaliar esses fatores. A comparação de espécies com base no isolamento é limitada devido ao vies de seleção (isolamento do parasita no local de estudo). Neste estudo o isolamento foi alcançado em apenas 30% dos participantes (16/50) inscritos neste site de estudo.
Machado <i>et al</i> ; 2010	Miltefosina fornecida em cápsulas de 10 mg ou 50 mg em uma dose diária de 2.5 mg/kg (dose máxima diária de 150 mg) por 28 dias consecutivos. Antimoniato de Meglumina (Glucantime) 20 mg Sb/kg/dia por 20 dias consecutivos (dose máxima de 3 ampolas ou 1215 mg/Sbv).	Entre os grupos de 2–12 anos e entre 13–65 anos, a taxa de cura em seis meses foi de 68.2% (15/22), 70% (7/10) ($p = 1.0$), para miltefosina e 78.9% (30/38), 45% (9/20) ($p = 0.02$), para Sbv. Esse estudo demonstrou que o tratamento			As razões pela miltefosina ser mais efetiva do que a meglumina em adultos e ter eficácia similar em crianças, ainda não é completamente esclarecida. Entretanto, algumas hipóteses podem explicar esses fatos, tais como a dificuldade das crianças em engolir o medicamento, ou a taxa de falha em relação a meglumina ser maior em adultos, devido ao pequeno

		com a miltefosina é mais efetivo e seguro do que o tratamento usual com antimoniato de meglumina, para o tratamento da LC causada pela <i>Leishmania braziliensis</i> na Bahia, Brasil.			número de crianças presentes no estudo e até mesmo o polimorfismo genético da <i>L. braziliensis</i> .
Soto <i>et al</i> ; 2007	Miltefosina em cápsulas de 50-mg, foi administrada em dosagens de 2.5–3.3 mg/kg/dia por 28 dias, com as principais refeições (café, almoço e jantar, ou somente café e jantar).	Cinquenta e um (71%) dos 72 pacientes avaliados foram "curados" pela diminuição da severidade da mucosa em 190%. Quase todos (49 [96%]) os pacientes demonstraram a resolução completa de seus sinais clínicos.			A taxa de cura de 83% no tratamento LM leve por <i>L. braziliensis</i> em Palos Blancos contrasta com a taxa de 50% na Guatemala pela mesma espécie. Esta diferença sugere que <i>L. braziliensis</i> possui respostas bem diferentes a mesma droga, podendo ter variações da mesma espécie.
Revez <i>et al</i> ; 2013	A única droga oral avaliada foi a Miltefosina vs Antimoniato de Meglumina			A resposta da miltefosina não foi significativamente diferente do antimoniato de meglumina, em relação a taxa de cura aos 6 meses (4 ECR, 584 participantes, ITT, RR: 1,12, IC 95%: 0,85 a 1,47, I2 78%). No entanto, encontrou-se diferença significativa na taxa de cura favorecendo a miltefosina aos 6 meses nas espécies <i>L. panamensis</i> e <i>L. guyanensis</i> (2 RCTs, 206 participantes, ITT, RR: 1,22; IC 95%: 1,02 a 1,46; I2 0%) .	As intervenções terapêuticas para a leishmaniose cutânea e mucocutânea americana são variadas e devem ser decididas de acordo com o contexto (local e tipo de espécie). Uma vez que a forma clínica mucosa é considerada a mais negligenciada, os autores recomendam a realização de um ensaio clínico multicêntrico com urgência. Em geral, é necessário ter cuidado com as estimativas resumidas relacionadas à comparação de miltefosina com meglumina e esses dados merecem uma contextualização adequada para cada um dos cenários específicos. O tamanho da amostra ainda é um problema nos EC. A realização de meta-análises poderia auxiliar nesse sentido, porém não é possível realizar devido as disparidades encontradas na resposta terapêutica entre as espécies e regiões geográficas. Outro ponto que dificulta as análises é o curto período de seguimento na grande maioria dos EC, onde pode-se facilmente não identificar as perdas em condições crônicas. Estudos futuros devem considerar o período de acompanhamento mais longo.

Vélez <i>et al</i> , 2010	Miltefosina 50 mg 3x por dia por 28 dias (dose diária de 150mg) ou antimoniato de meglumina, 20mg/Kg por dia por 20 dias		Este estudo mostrou que a eficácia da meglumina é estatisticamente superior do que a miltefosina para a LC na Colômbia. No grupo tratado com meglumina a eficácia por protocolo foi de 85% e a por intenção de tratar de 72%. Já no grupo tratado com miltefosina, a eficácia por protocolo foi de 69.8% e por intenção de tratar de 58.6%. Observou-se também que apesar de não ter diferença significativa entre os dois grupos, lesões causadas pela espécie <i>L. braziliensis</i> , tiveram respostas mais baixas em relação ao antimoniato de meglumina (65.4%) e miltefosina (49%), do que nas lesões causadas pela espécie <i>L. panamensis</i> (71.9% e 60%, respectivamente).		Entre os pontos não favoráveis para a miltefosina estão o custo, que atualmente é tão alto como o dos antimoniais e a duração do tratamento (28 dias), um pouco mais longo, o que representa uma séria barreira para garantir que os pacientes recebam a dose recomendado (aderência) e pode levar à aparência de resistência cepas. A administração em mulheres em idade fértil é desaconselhável dado o risco teratogênico. Além disso, a taxa de cura da miltefosina para o tratamento do LC na Colômbia é apenas 69,8%, uma porcentagem que cai para 49% quando administrado a pacientes com lesões causadas por <i>L. braziliensis</i> , que compõem mais de 60% dos casos de CL na Colômbia.
González & Vélez; 2006	1 intervenção: Glucantime®, 20 mg Sb5 /kg por dia por um período de 20 dias. 2. segundo ciclo de Glucantime® na mesma dose, sem obter nenhuma melhora. 3. Iniciou tratamento hospitalar com anfotericina B a 1 mg/kg IM por dia por nove dias, com resposta parcial. 4. En julho de 2003 se iniciou a administração de Miltefosine®, na dose de 150 mg/ dia por 28 dias.	Com a miltefosina o paciente não apresentou reação adversa grave ou complicações durante o tratamento. No final dos 28 dias de tratamento, as lesões eram menores ou desapareceram e não surgiram novas lesões. O seguimento clínico foi realizado aos 45 dias, quatro meses e dois anos após o término do tratamento. O paciente não apresentou recidivas e as lesões foram completamente curadas			Miltefosina® é contra-indicada para mulheres grávidas. Neste estudo de caso, o paciente não apresentou efeitos colaterais, exceto um aumento transiente de creatinina. Estudos com uma série maior de casos permitiram concluir a eficácia da Miltefosina® no tratamento de leishmaniose cutânea resistente a antimoniais e sua utilidade no tratamento de leishmaniose cutânea disseminada e leishmaniose cutânea difusa.
Hashiguchi <i>et al</i> ; 2016	LC DIFUSA: Glucantime® a uma dose de 10 mg/kg/dia e stibogluconato de sódio (Pentostam®) a 20 mg/kg/ dia durante 28 dias com cada medicamento; pentamidina (3-4 mg/kg por via intramuscular uma ou duas vezes por uma semana);			Mostrou somente as diferenças entre cada forma clínica e que o tratamento ainda é incipiente: As características da forma LC disseminada: lesões não ulcerativas, teste cutâneo negativo e presença de inúmeros	

	<p>itraconazol oral (200 mg/dia durante 3 meses), mefloquina (4,2 mg/kg/dia durante 6 dias, repetido com intervalo de 3 semanas) e artesunato (6,7 mg/kg/ dia durante 3 dias, repetido com intervalo de 2 semanas); A miltefosina oral (Impavido®) foi iniciada a uma dose de 2,5 mg/kg/dia e continuou por 5 meses. LC DISSEMINADA: Tratamento com Glucantime® (6,5 mg/kg/dia por 12 dias; recebeu injeções de nove ampolas de antimoniais trivalentes Repodral® (20 mg/kg/dia); Glucantime® (10 mg/kg/dia) durante cerca de 5 meses.</p>			<p>amastigotas nas células fagocíticas. apresenta grande quantidade de lesões cutâneas acneiformes e papulares, às vezes mais de 700, em diferentes regiões anatómicas. A maioria das lesões aparecem simultaneamente ou secundárias a uma ou várias lesões ulceradas de CL localizadas. Os pacientes com LC disseminada apresentaram níveis mais baixos de produção de interferão-γ e fator de necrose tumoral, em comparação com o paciente com CL localizada. As lesões do LC-difusa crescem e proliferam como nódulos e placas que se espalham lentamente, cobrindo todo o corpo, com exceção do couro cabeludo, axila, dobra inguinal, palmas das mãos e solas dos pés. A LC-difusa é uma forma bem rara e são diagnosticados no Brasil por ano somente de 1 a 2 casos.</p>	
<p>Tuon <i>et al</i>; 2008</p>	<p>Trabalhou as drogas injetáveis. As únicas drogas orais reportadas foram o Alopurinol em monoterapia e o Itraconazol associado a anfotericina.</p>			<p>Desde 1982, estudos in vitro demonstraram possíveis benefícios do alopurinol como opção terapêutica. O alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, tem demonstrado ser um tratamento eficaz para LC na Ásia. Nas Américas, no entanto, apenas um estudo inicial mostrou resultados positivos. Já a combinação de itraconazol e anfotericina não foi superior ao uso exclusivo deste último.</p>	<p>Embora haja diferenças no sistema imonológico do hospedeiro, é provável que as discrepâncias entre as subespécies de Leishmania podem ser justificadas por: diferenças genéticas entre até mesmo, mesmas espécies e possível existência de graus de sensibilidade as drogas. Outra lacuna são os métodos atuais utilizados na identificação de espécies. Outra questão apontada pelos autores é em relação ao vírus Leishmanivírus, um vírus de RNA de cadeia dupla que infecta persistentemente algumas cepas do protozoário. Vem sendo discutido que sua presença possa alterar o fenótipo do parasita e, portanto, afetam a patogênese da doença. Este vírus foi detectado em <i>L. braziliensis</i> e <i>L. guyanensis</i>. A resistência primária é outro possível motivo das diferenças na resposta terapêutica entre países. Os</p>

					fatores imunes e intrínsecos do parasita são causas potenciais.
Vakil <i>et al</i> ; 2015	Dose alta de fluconazol a 400 mg resultou em uma maior cura das lesões em 6 semanas, comparado com a dosagem de 200mg. Ketoconazol demonstrou maior efetividade em dosagem de 600 mg/dia por 30 dias para LC referente as espécies <i>L. mexicana</i> , <i>L. panamensis</i> e <i>L. major</i> .			Os Triazoles tem sido utilizados como tratamento de 1ª linha para leishmaniose, apesar de sua eficácia ser altamente dependente do tipo de espécie e sua respectiva área geográfica. Por exemplo, o ketoconazol demonstrou eficácia clínica para LC causada pelas espécies <i>L. mexicana</i> , <i>L. panamensis</i> e <i>L. major</i> . Por outro lado, o fluconazol tem mostrado ser efetivo com as espécies <i>L. major</i> e <i>L. braziliensi</i> . Considerando que o Ketoconazol e o fluconazol são mais utilizados em geral, existem dados limitados sobre o posaconazol e o intraconazol e esses medicamentos vem sendo testados em espécies do velho mundo.	A associação de medicamentos vem sendo estudada devido ao aumento da resistencia em relação a utilização de um único medicamento. Uma boa opção para a terapia combinada é a utilização da miltefosina junto com a paromomicina, devido a interações limitadas com outras drogas. Por exemplo, na Índia, ensaios clínicos de fase III, concluídos em 2010, reportaram três combinações de drogas: miltefosina e paromomicina, L-AmB e miltefosina, e L-AmB e paromomicina e dose única de L-AmB (dose de 10 mg /kg). As três combinações apresentaram taxas de cura > 95%.
Sampaio <i>et al</i> ; 2003	grupo de estudo terbinafina (TRB) 100mg/kg/dia por via oral grupo padrão ouro foi tratado com stibogluconato de sódio (SBG) 400mg/kg/ dia por via subcutânea grupo controle foi tratado com cloreto de sódio 0,9% VO uma vez ao dia, no mesmo volume do grupo de estudo, que foi de 0,3ml. Os tratamentos tiveram a duração de 20 dias, dose única diária, e realizados após o aparecimento das lesões, que se deu em 7 semanas para todos os animais.		Não houve diferença entre o grupo tratado com terbinafina, na dose de 100mg/kg/dia, quando comparado ao grupo controle, tratado com solução salina, quanto ao tamanho das lesões, a positividade do esfregaço e a quantidade de amastigotas viáveis por pata infectada. Houve diferença significativa do grupo tratado com stibogluconato de sódio, na dose de 400mg SbV/kg/ dia, quando comparado ao grupo controle tratado com solução salina, quanto ao tamanho das lesões, a positividade do esfregaço e quantidade de amastigotas viáveis por pata; a terbinafina não		

			parece eficaz in vivo para <i>L. amazonensis</i> em modelo murinho		
Almeida and Santos; 2011	<p>1. Estudo com miltefosina X placebo: 2,5 mg/kg/dia, via oral por 28 dias.</p> <p>2. Estudo com pentoxifilina + glucantime X placebo + glucantime: 400mg via oral 3x ao dia durante 30 dias</p>	<p>O tratamento com miltefosina mostrou-se mais eficaz na Colômbia, onde a <i>L. panamensis</i> é endêmica. Nesta região, as taxas de cura com antimonial e miltefosina foram similares, em torno de 90%. Por outro lado, o uso de miltefosina na Guatemala, onde a <i>L. braziliensis</i> e a <i>L. mexicana</i> são frequentes, apresentou taxas de cura em torno de 50% comparadas às taxas de cura históricas de 90% com o uso de antimoniais. A combinação de pentoxifilina com antimonial diminuiu significativamente o tempo de cura das lesões, sem recidivas documentadas durante os dois anos de seguimento dos pacientes, sugerindo que a ação anti-inflamatória da pentoxifilina é eficaz no tratamento da doença.</p>			<p>É fundamental a realização de estudos randomizados e placebo controlados que avaliem a eficácia do uso de miltefosina em regiões endêmicas onde se encontram a <i>L. braziliensis</i> no Brasil, uma vez que foi identificado por Soto et al, diferenças significativas entre a Bolívia e Guatemala, com essa mesma espécie.</p> <p>Outra dificuldade reportada é a de encontrar um número suficiente de pacientes com a doença de interesse, em um determinado momento e lugar, além do alto custo para conduzir um ensaio clínico cientificamente sólido e de grande porte. Os autores ressaltam que a "realização de ensaios clínicos multicêntricos e o aumento dos investimentos do governo em pesquisa clínica podem ser a solução para minimizar essas dificuldades".</p>
Brito et al; 2014	<p>Sbv (Glucantime) 20 mg/kg por dia + pentoxifilina 400 mg (grupo de estudo) ou Sbv mais placebo 3x por dia durante 20 dias (grupo controle)</p>	<p>A pentoxifilina associada ao Sbv é mais eficaz do que o antimonial de meglumina sozinho, no tratamento do LC e LM.</p>			<p>Necessidade de se realizar um ensaio clínico maior para detectar mais informações imunológicas e clínicas.</p>
Machado et al; 2007	<p>Antimoniato de meglumina (Sbv) em dosagens de 20 mg/kg por dia + pentoxifilina oral (Pentox; Farmasa) em dosagem de 400 mg 3 vezes ao dia por 30 dias. Grupo controle: Sbv mais placebo.</p>	<p>Neste estudo a cura clínica foi avaliada pela completa reepitelização da mucosa. No grupo tratado com a pentoxifilina 9 (82%) dos 11 pacientes foram curados em 90 dias de tratamento. No mesmo período, somente 5 (41.6%) dos</p>			

		12 pacientes do grupo placebo foram curados. Os pacientes que foram tratados com pentoxifilina associado ao Sbv curaram significativamente mais rápido do que os pacientes tratados com placebo mais Sbv.			
Martinez and Marr, 1992	Alopurinol oral na dosagem de 20mg/kg/dia (300mg), dividido em 4 doses durante 15 dias + Antimoniato de meglumina, via injeções, na dose de 20mg/kg/dia durante 15 dias. Também foram testados as duas drogas em monoterapia	Para LC, a combinação de alopurinol com a meglumina é mais efetivo do que a utilização da meglumina sozinha. Foi identificado também que a utilização do alopurinol em monoterapia, é tão eficaz quanto a associação. O alopurinol apresentou baixa toxicidade e baixo custo (\$0.10 por dia ou \$1.50 por todo o curso de tratamento).			
Velez et al, 1997	1º grupo recebeu alopurinol oral a 300mg (tabletes de 100mg) 4x ao dia por 28 dias. (5mg 4x ao dia ou 20mg/kg/dia por 28 dias) 2º grupo receberam injeção de Glucantime a 20mg/kg/dia por 20 dias. 3º grupo receberam alopurinol e placebo		O alopurinol teve a mesma eficácia do placebo quando tratado para LC causada por <i>L.panamensis</i> . As taxas de curas dos pacientes avaliados foram em 33% no grupo do alopurinol e 37% no grupo placebo e 93% no grupo tratado com Glucantime. A diferença do grupo placebo e alopurinol não foi significativa (diferença de 4% (95%CI, -14% a 22%); P=0.68).		A eficácia do medicamento pode variar de acordo com a espécie de leishmania ou paciente infectado. Os autores apontaram que nenhuma publicação, até o momento, sugeriu que o alopurinol em monoterapia é efetivo contra qualquer outra espécie de leishmania. Apesar da combinação do Alopurinol com o antimoniato teve bons resultados em comparação com o medicamento em monoterapia, ambas as formas de administração devem ser mais testadas em outros ensaios clínicos.

Fonte: Elaboração própria.

Material suplementar II: Ensaios clínicos encontrados nas revisões

MAPA DE ENSAIOS CLÍNICOS - DROGAS ORAIS E ASSOCIAÇÕES							
ENSAIOS CLÍNICOS	REVISÕES E OU REVISÕES SISTEMÁTICAS						
	Soto J e Soto P; 2006	Tuon <i>et al</i> ; 2008	Vakil <i>et al</i> ; 2015	Soto e Berman; 2006	Almeida e Santos; 2011	Revez <i>et al</i> ; 2013	Hashiguchi <i>et al</i> ; 2016
Sousa <i>et al</i> ; 2011			X				
Junior <i>et al</i> ; 2014							
Teixeira <i>et al</i> ; 2007							
Teixeira <i>et al</i> ; 2008							
Soto and Toledo; 2007							
Soto <i>et al</i> ; 2007							
Machado <i>et al</i> ; 2007							
Soto <i>et al</i> ; 2001	X			X			
Soto <i>et al</i> ; 2008							
Rubiano <i>et al</i> ; 2012						X	
Prates <i>et al</i> ; 2016							
Prata <i>et al</i> ; 2003							
Soto <i>et al</i> ; 2004				X	X		
Brito <i>et al</i> ; 2014							
Krolewiecki <i>et al</i> ; 2007							
Bustos <i>et al</i> ; 2004							
Chrusciak-Talhari <i>et al</i> ; 2011						X	
Machado <i>et al</i> ; 2010						X	
Soto <i>et al</i> ; 2007							
Machado <i>et al</i> ; 2007					X	X	
ECR QUE NÃO ENTRARAM NA BUSCA - AUTOR; ANO E DROGA							
Martinez <i>et al</i> ; 1997 - ALOPURINOL		x					
Martinez <i>et al</i> ; 1992 - ALOPURINOL		X					
Velez <i>et al</i> ; 1997 - Alopurinol	X						
Newlove 2011 - Albendazole (400mg), ivermectin (200mg/kg) e praziquantel (50mg/Kg) -						X	
Velez 2010 - miltefosina 50mg 3x por dia por 28 dias						X	
Navin 1992 - oral ketokonazol						x	

7. DISCUSSÃO DOS ACHADOS DA DISSERTAÇÃO

Até o presente momento, não existe uma metodologia voltada para a identificação de tecnologias para as doenças negligenciadas, por não serem geradoras de lucro e, portanto, inviáveis economicamente para investimento em tecnologias que melhorem a qualidade do tratamento. Neste sentido, apresentamos uma metodologia do rastreamento de novos medicamentos, utilizando como estudo de caso a leishmaniose tegumentar americana.

Adicionalmente, para adaptar e desenvolver a proposta do guia metodológico, esse trabalho trouxe como algo inovativo a revisão de conceitos e métodos de vigilância tecnológica, prospecção tecnológica, inteligência competitiva em comparação ao Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), no sentido de abranger uma gama maior de informações, incluindo visões estratégicas de especialistas a curto e a longo prazo nas dimensões social, política, econômica e tecnológica. Foi identificadas semelhanças entre os métodos utilizados, tais como as etapas metodológicas, a saber: identificação de clientes/objetivos, levantamento/busca das fontes de dados e informações, coleta e análise dos dados e a valorização das informações coletadas e disseminação da melhor maneira para atingir um maior número de interessados. Assim, foi possível realizar a expansão do atual modelo de MHT adotado atualmente pela Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde, a fim de se alcançar um olhar mais adequado para doenças negligenciadas.

A partir desta revisão, foi elaborado um guia voltado para doenças negligenciadas, com aplicabilidade para a LTA. Ao se validar o guia, foram identificados seis medicamentos orais, porém, os estudos demonstraram que somente três - Miltefosina, Fluconazol e Pentoxifilina – apresentaram resultados mais satisfatórios. Contudo, somente para a Miltefosina

que se identificou evidências contundentes para possivelmente ser incorporada como droga de primeira escolha no Brasil, sendo que as outras necessitam de mais estudos e monitoramento.

Durante o processo de construção do guia voltado para as doenças negligenciadas, identificou-se muitas ferramentas capazes de ampliar o escopo do método tradicional do MHT. Entretanto, essas ferramentas precisariam ser aplicadas com diversas partes interessadas, e exigiria maior tempo para realização. Outra limitação no processo, foi a impossibilidade de se aplicar os métodos de prospecção e vigilância e inteligência, devido à escassez de tempo e recurso financeiro. Vale destacar que as etapas iniciais de identificação de informantes chaves, critérios de filtragem e priorização, foram obtidas usando-se o material do “Programa de pesquisa em leishmanioses: uma solução para a saúde pública”.

Em relação a análise de patentes, por ser algo mais específico e necessitar de uma análise mais densa, foi identificado somente os autores, as instituições e as classes terapêuticas mais citadas, para um posterior monitoramento.

Em que pese as limitações, os produtos elaborados podem apoiar a capacitação tanto de pesquisadores e gestores da área da saúde, quanto auxiliar os profissionais de saúde a prospectar novas tecnologias, com um olhar mais amplo e estratégico. Possibilitam também, a disseminação das informações com a elaboração de um informe de MHT. Com isso, os gestores de saúde terão documentos baseados na melhor evidência disponível para a tomada de decisão para incorporar ou retirar alguma tecnologia de saúde, e mesmo monitorar seu horizonte de introdução nos sistemas de saúde.

A identificação e avaliação das tecnologias antes do seu lançamento no mercado podem ser uma estratégia vantajosa, uma vez que a informação precoce permite um melhor planejamento para a tomada de decisão (63). Assim, um sistema de rastreamento, pode ser

considerado como um mecanismo de comunicação entre gestores (política) e profissionais especialistas (62).

A construção, aplicabilidade e disseminação do guia, visa contribuir com a redução das lacunas existentes entre o conhecimento e a prática (falha da ciência), no sentido de identificar novas tecnologias e assim, indicar prioridades de pesquisa, reduzindo custos desnecessários e auxiliando gestores no planejamento de políticas públicas em saúde relacionadas as doenças negligenciadas

Desta forma, a aplicabilidade do guia refere-se a auxiliar a tomada de decisão, tanto para a incorporação, quanto para a realização e direcionamento de pesquisas, pois fornece informações antecipadas aos gestores, prevenindo-os das possíveis consequências indesejáveis referente a adoção e ou retirada de uma determinada tecnologia (63). Para realização do processo de monitoramento há a necessidade de recursos financeiros, profissionais qualificados, acesso as bases de dados e as redes de avaliação de tecnologias, e tempo disponível.

8. CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

Com este estudo apresenta-se um guia para identificação de medicamentos novos e emergentes para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Para tanto, foram realizadas revisões da literatura de métodos de prospecção, a fim de ampliar o escopo proposto pela *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* EuroScan e utilizado parcialmente pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC no Brasil.

Deste modo, o guia está direcionado à doenças negligenciadas, aplicado para a LTA, analisando patentes, ensaios clínicos e literatura científica publicada e opinião de especialistas.

As principais contribuições deste estudo se concentram na adição de novas ferramentas ao método existente de MHT, englobando distintos meios de captar informações e visões estratégicas de mercado a partir de consulta a informantes chaves, que auxiliam no processo de monitoramento de tecnologias. Além disso, o guia foi elaborado de uma maneira didática e de fácil replicação, contendo o passo a passo de como realizar um monitoramento do horizonte de tecnologias novas e emergentes, abrangendo todo o ciclo de vida da tecnologia, além de diferentes visões e possibilidade de aplicabilidade. Com a validação deste guia, identificou-se seis potenciais drogas orais – Alopurinol, Azitromicina, Fluconazol, Miltefosina, Pentoxifilina e Terbinafina – das quais, após análise de especialistas, somente uma se destaca para a continuidade de monitoramento e posterior possibilidade de inclusão no sistema de saúde. Entretanto, recomenda-se a realização de mais estudos para avaliar as associações de drogas em locais e em espécies de leishmania diferentes, pois esses esquemas terapêuticos vêm demonstrando diminuição de recidivas, dosagens e tempo de tratamento.

As implicações deste estudo para prática seria a apresentação e possibilidade de disseminação, em meio eletrônico, do guia e do informe para a CONITEC, Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e redes de especializadas em doenças negligenciadas para ampla utilização em futuras pesquisas, no sentido de antecipar prioridades de demandas, seja para uma continuação do monitoramento, ou até mesmo para auxiliar gestores na decisão de incorporar ou retirar. Ademais, o guia pode ser utilizado como um instrumento de capacitação para pesquisadores, profissionais e gestores da saúde.

Outro ponto relevante, seria a continuidade do monitoramento das instituições e autores que mais se destacaram em relação aos registros de documentos de patentes, pois estes podem ser considerados como os pontos focais das tecnologias emergentes, identificando o tipo de fármaco que os documentos tratam e acompanhar a evolução dos mesmos.

As implicações para novas pesquisas seria a realização da automatização das buscas, para constante monitoramento e atualização do MHT, além de direcionar pesquisas e recursos financeiros para as tecnologias mais promissoras.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO TODA

1. Olga LSA, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):497–506.
2. Brasil.Ministério da saúde. Brasília – DF 2006 [Internet]. Vol. 2009, Ministério da Saúde. 2006. 120 p. Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/130001170738>
3. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.Guia de Vigilância em Saúde. 2014;529–45.
4. WHO. World health organization. Leishmaniasis: Burden and distribution. <http://www.who.int/leishmaniasis/burden/en/>. 2016.
5. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ª. Brasília; 2007. 180 p.
6. Andrade CR, Kido ÉA, Luna LK de S, Melo MA, Andrade PP, Balbino V de Q. Leishmanioses - Manual on-line [Internet]. Gentrop - Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco. 2006. Available from: https://www.ufpe.br/biolmol/Leishmanioses-Apostila_on_line/index.htm
7. Mears ER, Modabber F, Don R, Johnson GE. A Review: The Current In Vivo Models for the Discovery and Utility of New Anti-leishmanial Drugs Targeting Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015.
8. Diniz JLCP, Costa MO da R, Gonçalves DU. Mucocutaneous leishmaniasis: Clinical markers in presumptivediagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;
9. Cantanhêde LM, da Silva Júnior CF, Ito MM, Filipin KP, Nicolete R, Salcedo JMV, et al. Further Evidence of an Association between the Presence of Leishmania RNA Virus 1 and the Mucosal Manifestations in Tegumentary Leishmaniasis Patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):1–11.
10. Sampaio RB, Elias FTS, Roitman C, Ferreira R de GM, Morel CM, Neto MB, et al. Mobilização para um Programa de Pesquisa Translacional em Leishmanioses: uma Solução para Saúde Pública. 2015;9(3):249–67.
11. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde.Leishmaniose Tegumentar Americana - Situação Epidemiológica - Dados [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/723-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-tegumentar-americana-lta/11328-situacao-epidemiologica-dados>
12. _____. Portal da saúde. Descrição da Doença. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/726-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/leishmaniose-visceral-lv/11330-descricao-da-doenca>. 2014.
13. Junior JB da S. Antimoniato de meglumina - Relatório Técnico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(1):103–5.
14. Chrusciak-talhari A, Dietze R, Talhari CC, Moreira R, Priscila E, Yamashita G, 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. 2011;84(2):255–60.
15. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(12):912.
16. Saboia J, Galvao TF, Pereira MG, Silva MT. Review Case Report Article Treatment of

- American tegumentary leishmaniasis in special populations : a summary of evidence. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46(May):669–77.
17. Magalhães JL. *Estratégia Governamental para Internalização de Fármacos & Medicamentos em Doenças Negligenciadas.* Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2010.
 18. Costa, LS; Bahia, L; Gadelha CAG. *Saúde, Desenvolvimento e inovação. Volume 2. 1ª edição.* Rio de Janeiro; 2015.
 19. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e, Tecnologia. *Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no Âmbito da Rebrats - Proposta Preliminar.* Brasília; 2011. 52 pag.
 20. _____. Ministério da Saúde. *Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS. Série A. Normas e Manuais Técnicos.* 2009.
 21. Facey K, Topfer EL, Chan L. *Health Technology Assessment (HTA) Glossary - The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA Glossary).* 2006;First Edit:Page 2 of 55.
 22. Vidal ÀT, Nascimento A, Aragão Èr, Petramale CA, Almeida RT. *O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira.* 1980;14:171–8.
 23. Morel CM. *Innovation in health and neglected diseases.* *Cad Saude Publica* [Internet]. 2006;22(8):1522–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16832524>
 24. Scheffer, M, Vieira MF. *Sistema de patentes: barreiras para inovação e o acesso a medicamentos.* In: *Sáude, Desenvolvimento e Inovação Volume 2.* Rio de Janeiro; 2015. p. 233–66.
 25. Araujo IS, Moreira ADL, Aguiar R. *Doenças negligenciadas, comunicação negligenciada. Apontamentos para uma pauta política e de pesquisa* – DOI: 10.3395/reciis.v6i4.Sup1.738pt. *Reciis* [Internet]. 2013;6(4). Available from: <http://www.recis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/738/1402>
 26. Schramm JMDA, Oliveira AF de, Leite I da CIDC, Valente JG, Gadelha ÂMJ, Portela MC, et al. *Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008* [Internet]. Vol. 31, *Cad Saude Publica.* 2015. 897-908 p. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&%5Cnpid=S0102-311X2015000701551
 27. OMS.Organização Mundial da Saúde. *Avanços para superar o impacto global de doenças. Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas.* 2010. 172 p.
 28. MSF, DND. *Médicos Sem Fronteiras e Drugs for Negleted disease. Desequilíbrio Fatal. A Crise em Pesquisa e Desenvolvimento de Drogas para Doenças Negligenciadas.* 2001;4–29.
 29. Morel CM. *Innovation in health and neglected diseases.* *Cad Saude Publica.* 2006;22(8):1522–3.
 30. DNDi. *Drugs for Neglected Diseases initiative - Doenças Negligenciadas - Leishmanioses - Estratégia da DNDi e estratégias da DNDi América Latina.* 2016. p. <http://www.dndial.org/pt/dndi-na-america-latina.ht>.
 31. TDR. *Tropical Diseases Research. For Research on Diseases of Poverty.* [Internet]. [cited 2016 Nov 15]. Available from: <http://www.who.int/tdr/about/en/>
 32. Bill & Melinda Gates. *What We Do - Neglected tropical diseases strategy overview* [Internet]. [cited 2016 Nov 15]. Available from: <http://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Neglected-Tropical-Diseases>

33. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania braziliensis in Brazil: A randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010;4(12):912. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/420/CN-00780420/frame.html>
34. Rouquayrol MZ, Gourgel M. *Epidemiologia & Saúde*. In: 7 edição. Rio de Janeiro; 2013. p. 736p.
35. Neto WS de A. Aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais da leishmaniose tegumentar americana em hospital de referência de Teresina, Piauí. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Fundação Oswaldo Cruz; 2015.
36. Martins GA de S, Lima MD de. Leishmaniose: do diagnóstico ao tratamento. *Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer*, v9, N16 [Internet]. 2013;2556. Available from: <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/multidisciplinar/leishmaniose.pdf>
37. Schubach AO, Conceição-Silva F. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. In: *Lheishmanioses do continente americano*. 22ed ed. Rio de Janeiro; 2014. p. 391–412.
38. Vakil NH, Fujinami N, Shah PJ. Pharmacotherapy for leishmaniasis in the United States: focus on miltefosine. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):536–45.
39. Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Romero GAS, Yadon ZE. Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. *PLoS ONE* [Internet]. 2013; Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061843>
40. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas Leishmaniose Tegumentar Americana - diagnósticos clínico e diferencial. 1º. Brasília; 2006. 136 p.
41. _____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV. Brasília; 2011. 106 p.
42. Tigre PB, Nascimento CVF do. Teorias da inovação e trajetórias tecnológicas na saúde. In: *Saúde, Desenvolvimento e Inovação - Volume 2*. 1ª. Rio de Janeiro; 2015. p. 359.
43. Ramírez MI, Rua DE, Alzate BA. Vigilancia tecnológica e inteligencia competitiva. Universidad de Santiago de Chile. *Gestión Tecnológica: Ensayo*. Rev GPT Gestión las Pers y Tecnol / Edición N° 13.
44. Alexandroni LAM. Vigilância Tecnológica e algumas aplicações mercadológicas no âmbito nacional e internacional. *Rev Pensar* [Internet]. :15 paginas. Available from: http://www.revistapensar.com.br/comunicacao/pasta_upload/artigos/a125.pdf
45. Gimenez CT, Ruipelez JAO, Malea EO. Aplicación de la inteligencia competitiva y la vigilancia tecnológica en la Universidad Politécnica de Valencia : creación de un modelo de vigilancia tecnológica en el Centro de Apoyo a la Innovación , la Investigación y la Transferencia de Tecnología. Es. 2012.
46. Amparo KK dos S, Ribeiro M do CO, Guarieiro LLN. Estudo de caso utilizando mapeamento de prospecção tecnológica como principal ferramenta de busca científica. *Perspect em Ciência da Informação* [Internet]. 2012;17(4):195–209. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/pci/v17n4/12.pdf>

47. Coelho G. Instituto Nacional de Tecnologia. Nota Técnica - 14. Prospecção Tecnológica: Metodologias e Experiências Nacionais e Internacionais. Proj CTPetro Tendências Tecnológicas Nota Técnica. 2003;105.
48. Lepage-nefkens I, Douw K, Mantjes G, Graaf G DE, Leroy R, Cleemput Colophon I, et al. Horizon Scanning For Pharmaceuticals; Proposal for the BeNeLuxA Collaboration [Internet]. 2017. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/Horizon_scanning_ScientificReport_.pdf
49. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 15]. Available from: <http://www.inpi.gov.br/sobre/estrutura>
50. Mendes J, Schramm DA. Burden of disease in Brazil and its regions , 2008 Carga de doença no Brasil e suas regiões , 2008 Carga de enfermedad en Brasil y sus regiones , 2008. Cad Saúde Pública [Internet]. 2015;31(7):1–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2015000701551&script=sci_arttext&tlng=en
51. Barbosa J. Doenças Transmissíveis , Endemias , Epidemias e Pandemias. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário. volume 2. Rio de Janeiro; 2013. 123-176 p.
52. Fundação Oswaldo Cruz/Ipea/, Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República. A saúde no Brasil em 2030. Diretrizes para prospecção estratégica do Sistema de Saúde Brasileiro. A Dinâmica de Inovação e as Perspectivas do Complexo Econômico-Industrial da Saúde para a Sustentabilidade do Sistema de Saúde. Rio de Janeiro; 2012. 324 p.
53. OPAS/ OMS. Organização Pan-Americana da Saúde. Relatório da Organização Mundial da Saúde informa progressos sem precedentes contra doenças tropicais negligenciadas. [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 7]. Available from: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5401:relatorio-da-oms-informa-progressos-sem-precedentes-contra-doencas-tropicais-negligenciadas&Itemid=812
54. EuroScan. International Network. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. Birmingham.; 2014.
55. Pietrobelli C, Puppato F. technology foresight and industrial strategy in Developing Countries. Maastricht; 2015.
56. Parreiras VMA, Antunes AM de S. Aplicação de Foresight e Inteligência Competitiva em um Centro de P&D Empresarial por meio de um Observatório de Tendências: desafios e benefícios. Rev Gestão Conex. 2013;1(1).
57. Alzate BA, Giraldo LT, Barbosa AF. Vigilancia Tecnológica: Metodologías y Aplicaciones. Tecnología : Ensayo. Rev GESTIÓN LAS Pers Y Tecnol - ISSN 0718. 2012;EDICIÓN N°(Ic):250–61.
58. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Diretrizes Metodológicas - Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento. 2016;23. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf
59. Lopes E da SS. Monitoramento científico e tecnológico no setor saúde: testes para triagem laboratorial do vírus da Hepatite B em hemoterapia. Dissertação (Mestrado Profissional em Propriedade Intelectual e Inovação) — Academia de Propriedade Intelectual, Inovação e Dese. 2011.
60. INAHTA. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Early

- Awareness & Alert Systems (EAAS). [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 17]. Available from: <http://www.inahta.org/hta-tools-resources/eaas/>
61. _____. Internation Network. About EuroScan [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 4]. Available from: <https://www.euroscan.org/about-us/>
 62. Fugimoto SY. “A Gestão de Tecnologias Emergentes para a Condição Osteoporose: Subsídios a para a Elaboração de Um Sistema De Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil.” 2009.
 63. Nascimento A. Metodologia de monitoramento do horizonte tecnológico para o Sistema Único de Saúde - Medicamentos Oncológicos. 2016.
 64. OPAS_OMS. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. *Inf Leishmanioses*. 2014;2:1–4.
 65. Arruda MM. leishmanioses [Internet]. [cited 2017 Nov 29]. p. 68–90. Available from: [file:///C:/Users/Juliana/Downloads/6365_crmv-pr_manual-zoonoses_leishmanioses\(1\).pdf](file:///C:/Users/Juliana/Downloads/6365_crmv-pr_manual-zoonoses_leishmanioses(1).pdf)
 66. _____. Organização Pan-Americana da Saúde. Dados do Brasil em Leishmaniose cutânea e mucosa no ano de 2015. Dados disponibilizados pelos Ministérios de Saúde - Programas Nacionais de Leishmanioses dos países Acesso em: Dezembro, 2016. 2016;
 67. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. *Ops*. 2013. 1-43 p.
 68. CFMV. Conselho Federal de Medicina Veterinária. Sala de imprensa: Em resposta à consulta do Ministério da Saúde, CFMV alerta sobre o impacto do uso de medicamento contra LT humana no SUS. [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 25]. Available from: <http://portal.cfmv.gov.br/noticia/index/id/4990>
 69. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):350–6.
 70. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar;44(6):788–93.
 71. Pérez C, Rodríguez G, Solías Y. Leishmaniasis cutânea difusa en un paciente con SIDA TT - Diffuse cutaneous leishmaniasis in a patient with AIDS. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(4):485–97. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/download/314/473>
 72. Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health* [Internet]. 2016;44(1):2. Available from: <http://tropmedhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41182-016-0002-0>
 73. Newlove T, Guimarães LH, Morgan DJ, Alcântara L, Glesby MJ, Carvalho EM, et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with helminths and leishmania braziliensis. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(4):551–5.
 74. Prates F, Dourado M, Silva S, Schrieffer A, Guimaraes L, Brito M, et al. Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania braziliensis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;64:67–71. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/324/CN-01337324/frame.html>
 75. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase iii clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*.

- 2014;47(6):756–62.
76. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(3):157–60.
 77. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Oct;77(4):640–6.
 78. Sampaio RNR, Costa Filho AV da, Lucas ÍC. O uso da associação azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos C57BL6 TT - The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous *Leishmania*. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009;84(2):125–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000200004
 79. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Low efficacy of azithromycin to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(4):235–8.
 80. Yu-Tseng F, Acosta-Valerín R. Leishmaniasis mucocutánea tratada con miltefosine TT - Mucocutaneous leishmaniasis treated with miltefosine. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2016;58(2):81–3. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022016000200081
 81. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct;33(7):E57–61.
 82. García Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Beckar J, Moreno S, Basombrío MA. Miltefosina versus antimoniato de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *Medicina (B Aires)*. 2014;74(5):371–7.
 83. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):210–1.
 84. Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(2):351–6.
 85. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodriguez-Barraquer I, Garcerant D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012 Feb;205(4):684–92.
 86. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, 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. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Feb;84(2):255–60.
 87. Soto J, Soto P. Miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniasis TT - Oral miltefosine to treat leishmaniasis. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(supl.1):207–17. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000500022&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 88. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2004 May;38(9):1266–72.
 89. Almeida OLS, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol*.

- 2011;86(3):497–506.
90. Perez-Victoria FJ, Sanchez-Canete MP, Seifert K, Croft SL, Sundar S, Castanys S, et al. Mechanisms of experimental resistance of Leishmania to miltefosine: Implications for clinical use. *Drug Resist Updat*. 2006;9(1–2):26–39.
 91. González LM, Vélez ID. Tratamiento con miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada TT - Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis. *Biomedica* [Internet]. 2006;26(supl.1):13–6. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000500003&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 92. Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011;86(3):497–506. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000300012
 93. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Apr;90(4):617–20.
 94. Sampaio RNR, Takano GHS, Malacarne ACB, Pereira TR, Magalhães AV de. Ineficácia in vivo da terbinafina em leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos C57BL/6 TT - Terbinafine in vivo inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL/6 mice. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2003;36(4):531–3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000400018
 95. Velez Vvan SA, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Madabber F, Berman J. Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Columbian cutaneous leishmaniasis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126(3):232–6.
 96. Martinez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of american cutaneous leishmaniasis. *New Engl J Med* J Med. 1992;36(11):741–4.
 97. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(6):756–62.
 98. Teixeira AC, Silva-Vergara ML, Paes MG, Guerra J de O, Prata A. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil TT - Falha da azitromicina e do antimônio no tratamento da leishmaniose cutânea em Manaus, AM, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2008;50(3):157–60. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652008000300005
 99. Soto J, Soto P. [Oral miltefosine to treat leishmaniasis]. *Biomedica*. 2006 Oct;26 Suppl 1:207–17.
 100. Soto J, Berman J. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis with miltefosine. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Dec;100 Suppl:S34–40.
 101. FDA. Food and Drug Administration (USA). Impavido Package Insert [Internet]. 2014. Available from: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
 102. Daly K, De Lima H, Kato H, Sordillo EM, Convit J, Reyes-Jaimes O, et al. Intermediate cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* successfully treated with fluconazole. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):708–12.
 103. Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MML. High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna)*

braziliensis. Clin Infect Dis. 2011 Oct;53(7):693–5.

Apêndices da dissertação:

Apêndice I: Ferramentas de Prospecção Tecnológica identificadas na literatura

FERRAMENTAS DE PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA						
Monitoramento & Sistemas de Inteligência	Inteligência competitiva	Monitamento				
	É o processo de identificar ameaças e oportunidades, monitorar permanentemente, acompanhando os concorrentes, o estágio atual e futuro da tecnologia estudada e a possibilidade de inovações incrementais ou de ruptura e surgimento de novos atores.	Identificar eventos; Definir ameaças potenciais; Identificar oportunidades; Alertar a direção sobre tendências				
Análise de Tendências (o futuro seguirá algum padrão baseado no passado - baseada nas hipóteses que os avanços tendem a seguir)	Regressão	Curva S	Equação de Lotka-Voterra	Trend extrapolation (extrapolação de tendências)	ETAPAS	
	Utilizada para projetar desenvolvimentos com velocidade de operação, nível de desempenho, redução de custos, melhoria da qualidade e eficiência operacional. - Regressão linear (melhor compreensão das causalidades - análise de variáveis independentes e dependentes) - Regressão Multipla (usa varias variáveis ao mesmo tempo - explicação adequada do comportamento passado)	Descreve fenômenos naturais e se adequa ao processo de evolução tecnológica. É um processo de crescimento, de introdução lenta, seguida de um crescimento acentuado e queda a medida que o tamanho se aproxima do limite. Possui 4 técnicas: Fisher Pry: técnica matemática para projetar tanto a taxa de adoção de uma nova tecnologia pelo mercado, quanto pela perda. (velocidade de adoção ou taxa de substituição) Gompertz Limite de crescimento: formula matemática utilizada para analisar tecnologias maduras, na determinação de gastos com desenvolvimentos adicionais. Curvas de aprendizado: a medida que novos itens são produzidos, o preço de produção tende a decrescer numa taxa previsível.	Tem sido usado nos campos da demografia e ecologia. São equações matemáticas utilizados em estudos de prospecção tecnológica de longa data. Utilizado para descrever situações de desenvolvimento tecnológico, de tendências que fornecem hipóteses bem definidas relacionado a evolução da tecnologia, na análise da competição.	A extrapolação de tendências resultam de julgamento de especialistas são. Uma tendência refere-se aos dados, tais como o crescimento populacional, o desenvolvimento económico, às atitudes sociais, etc. A extrapolação significa que estes dados são projectados para a frente. Isso pode ser feito por montagem de uma curva ou linha reta para uma série de pontos de dados à mão; Ou, mais geralmente em análises contemporâneas, por análises matemáticas ou equações estatísticas.	1) Identificação do modelo adequado; 2) Adequar o modelo aos dados; 3) Usar o modelo para projetar graficamente ou matematicamente; 4) Fazer análise e interpretação das projeções	
Opinião de Especialistas (metodos qualitativos)	Delphi	Painel de Especialistas	Tecnologias Críticas	Surveys	Avaliação Individual	Comitês, Seminários, Conferências, Workshops
	Aplicação de questionário a um grupo de especialistas previamente selecionados - procura o julgamento intuitivo, em um processo iterativo, buscando alcançar um consenso. É uma técnica que assegura o anonimato, proporciona um feedback aos respondentes. É uma pesquisa de opinião e circula por pelo menos duas vezes pelo especialista, com o intuito de promover o intercâmbio de opiniões e informações.	Forma de obter percepções de especialistas, permitindo uma grande participação entre os participantes e garante uma representatividade mais equilibrada, podendo incluir perspectivas visionárias, imaginativas e criativas. Devem investigar e estudar os temas e dar recomendações e conclusões. Devem buscar o consenso, mas não ao ponto de eliminar todas as discordâncias.	Conjunto de critérios racionais com o objetivo de avaliar a importância ou criticidade da tecnologia estudada. Benchmarking é usado para fazer comparações com outros países.	Método para solicitar informações de grupos de especialistas quando encontro pessoais são difíceis. Avaliações de grupos tendem a ser mais corretas do que opiniões individuais.	São entrevistas pessoais, que podem ser estruturadas, não estruturadas ou focadas, podendo ser obtidas por telefone ou correio eletrônico.	Os especialistas precisam estar no mesmo lugar ao mesmo tempo. Porém é um método com pouca interação entre os participantes.

	Modelagem	Árvores de Relevância	AHP - Analytica Hierarchy Process	Simulação	Análise Multicritério	Data mining, text mining, cientometria e bibliometria
Métodos Computacionais e ferramentas analíticas	Utiliza algum tipo de equação para relacionar variáveis. Utiliza de técnicas formais para desenvolver retratos do futuro. Pode ser usada para prever o comportamento do sistema que está sendo modelado. Um modelo é uma representação simplificada da estrutura e dinâmica de uma parte do mundo real.	Método "normativo", baseando-se nos métodos de análise de sistemas. Utilizadas para identificar diferentes níveis de complexidade ou hierarquia em diversas situações. Podem ser utilizadas também para identificar problemas, soluções, deduzir necessidades de desempenho de tecnologias específicas e determinar a importância dos esforços para se aumentar o desempenho tecnológico.	É uma modelagem de problemas de decisão não estruturada. Auxilia o processo decisório e pode ser aplicado para visualizações do futuro. Possui 4 estágios: 1. Sistematizar o julgamento em hierarquia ou árvore 2. Fazer comparações elementares de pares 3. Sintetizar esses julgamentos de pares para chegar a julgamentos gerais 4. Checar se os julgamentos combinados são razoavelmente consistentes entre si.	São modelos de simulação de computador, com finalidade de tentar identificar certas variáveis e criar um modelo computacional ou jogo, onde se consegue a visualização de como essas variáveis se interagem umas com as outras ao longo do tempo. Esse método, pode nos forçar a pensar sistematicamente em relação à dinâmica de um sistema e nos fazer buscar dados para testar, explicar ou elaborar suposições. Permite lidar com um número muito maior de variáveis simultaneamente	É um conjunto de técnicas e métodos para facilitar as decisões referentes a um problema, quando se leva em conta múltiplos pontos de vista. Assim, permite priorizar ou reduzir os vários fatores que devem ser levados em conta	ver abaixo
Criatividade É um meio de ampliar a habilidade de visualizar futuros alternativos	Análise morfológica É um método que cria listas de todas as possíveis combinações referentes a um determinado objeto, com o objetivo de determinar as diferentes categorias de aplicação ou efeito. Explora sistematicamente os futuros possíveis, de acordo com as combinações. Etapas: Primeiro se determina as funções, listagem dos diferentes meios por quais cada uma das funções pode ser bem aproveitada Utilização da matriz para identificar novas combinações, que poderiam resultar em novos produtos ou processos	Análise de impacto Utilizada para analisar as possíveis consequências dos avanços tecnológicos projetados ou até mesmo determinar áreas para quais os esforços deveriam ser direcionados. É um técnica que combina o pensamento emocional e o racional para projetar impactos de tendências, decisões e eventos. Os resultados são qualitativos	Brainstorming É uma técnica utilizada para produzir o máximo de soluções referente a um problema. É realizada em grupo, onde os participantes expõem suas idéias. Também conhecido como "chuva de idéias". Críticas referentes as idéias são proibidas ao longo do processo.	Focus Group Refere-se ao encontro de um grupo de pessoas para discussão de um determinado tema. É mais frequentemente usado para pesquisa de mercado, relacionado a satisfação e percepção de um produto pelos usuários.	Metáforas e analogias Técnicas baseadas na observação de que padrões de desenvolvimento e adoção de tecnologias pelo mercado, são similares aos do passado. Com essa técnica, identifica-se as semelhanças e diferenças. É importante analisar diferentes exemplos, a fim de minimizar analogias falsas ou inapropriadas	Ficção Científica Cientistas referências em suas áreas, podem eventualmente, escrever algo que posteriormente se tornará realidade. Não pretende prever o futuro, mas é algo que acontece intuitivamente com alguns.
Métodos, técnicas e ferramentas emergentes Surgimento de novas técnicas e métodos, ou simplesmente uma modificação das ferramentas	Scenário Management Processo computadorizado de gestão de cenários, adaptado para decisões empresariais. Permite inclusão de perspectivas organizacionais específicas de uma empresa no desenvolvimento de estratégias (ex: concorrentes, clientes, fornecedores, ambiente global, lucros, distribuição)	TRIZ Usa a análise de milhares de patentes para deduzir padrões de inovação tecnológica. Esse processo permite a identificação proativa de objetivos estratégicos e o desenvolvimento de plano para alcançá-los.				

	DATA MINING "mineração de dados"	TEXT MINING "mineração de texto"	CIENTOMETRIA	Environmental scanning	Roadmapping	Cross-impact analysis "análise de impacto cruzado"
Métodos Computacionais e ferramentas analíticas	<p>É um sistema computacional. É o processo de extrair informações, descobrir novas correlações, padrões e tendências, garimpando em grandes quantidades de dados armazenados em repositórios. Utiliza tecnologias de reconhecimento de padrões e técnicas estatísticas e matemáticas, tais como técnicas de modelagem e tecnologia de base de dados. Utiliza tecnologias de reconhecimento de padrões, técnicas estatísticas e matemáticas</p> <p>Tem por objetivo <u>descobrir fatos ocultos contidos nas bases de dados, além de identificar padrões e relações sutis entre os dados, permitindo prever resultados futuros.</u></p> <p>Possui 3 estágios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. exploração 2. construção do modelo ou definição do padrão 3 validação/verificação <p>Aplicações típicas, incluem segmentação de mercado, perfil do consumidor, detecção de fraudes e avaliação de promoções. Com essa ferramenta, pode-se identificar, por exemplo, em que estágio uma determinada tecnologia se encontra,</p>	<p>É um sistema computacional. São ferramentas definidas como aplicação de técnicas de tratamentos de linguagem, classificação e representação gráfica de dados bibliográficos. Se inicia por buscas em bases de dados bibliográficas, utilizando-se de poucos descritores. ("recuperação da informação para prospecção"). Essa ferramenta pode fornecer respostas rápidas relacionadas a gestão tecnológica, além da possibilidade de <u>identificar os concorrentes, localizar especialistas. Facilita a análise das informações adquiridas e facilita a transformação da informação em inteligência. Com essa ferramenta é possível mapear quem está fazendo o quê, mapear como os subtópicos se interrelacionam e realizar análises de tendências em publicações, patentes e citações. Tanto o Text Mining, como o Data mining, podem identificar tendências tecnológicas, redes, atores, estágio de evolução da tecnologia. Devem agregar opinião de especialistas para realizar a interpretação dos dados.</u></p>	<p>É um método de prospecção emergente, pois a inovação surge diretamente da pesquisa científica. Portanto, a cientometria encontra ferramentas que <u>identifiquem quais as áreas da ciência que podem ser exploradas comercialmente. Isso é feito através de opinião de especialistas. Consiste na contagem de publicações. Utilizado para medir a produtividade científica. É um método utilizado para avaliar periódicos, institutos, universidades e também os pesquisadores (análise de publicações e citações).</u></p>	<p>Chamada de "varredura ambiental" é uma abordagem que analisa sistematicamente fontes documentais, tais como a mídia, a fim de identificar possíveis problemas. Apresenta 3 formas:</p> <p>Passive scanning: jornais, revistas e periódicos relevantes, até mesmo assistir TV, para se manter atualizado.</p> <p>• Active scanning: fontes específicas são escaneadas regularmente, talvez fazendo um esforço para ampliar o alcance além da área que normalmente é em um processo mais formal..</p> <p>• Directed scanning: muitas vezes organizado por um equipe, implicando em uma abordagem muito mais organizada e seletiva para um scanning mais com propósito específico..</p>	<p>É amplamente utilizado na indústria para apoiar a estratégia e o planejamento tecnológico.</p>	<p>avaliam a probabilidade de vários eventos ocorrendo e a probabilidade de cada evento ocorrer se cada um dos outros não ocorrer. Esta matriz pode ser sujeita a análise matemática (através de programas de software especializados) para atribuir probabilidades de ocorrência a cada um dos possíveis cenários resultantes das combinações de eventos.</p>

Fonte: Elaboração própria com base em Coelho, 2003 e UNIDO, 2005.

Apêndice II: Ferramentas de Vigilância Tecnológica identificadas na literatura.

FERRAMENTAS DE VIGILÂNCIA TECNOLÓGICA					
DAFO ou SWOT	Inteligencia basada en modelo de decisión del Ejecutivo	“After Action Reviews” (AAR)	Modelo Libertad de acción	Key Intelligence Topic Format	Análisis de la posición competitiva
<p>DAFO: Debilidades, Fortalezas, Amenazas y Oportunidades.</p> <p>SWOT: Strengths, Weaknesses/Limitations, Opportunities, and Threats</p> <p>É a ferramenta mais utilizada, pois consegue-se aplicar esta ferramenta em diversas situações. Avalia os pontos fortes e fracos de um concorrente como objetivo de usar essa informação para encontrar oportunidades para sua organização no mercado e para reconhecer as possíveis ameaças representadas pelo competidor.</p>	<p>É um modelo para a tomada de decisão baseada na inteligência. Segue 5 passos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Análise da situação/ informações e dados 2. Análise e interpretação desses dados, avaliando os impactos. 3. Verificar as opções para se alcançar uma solução. 4. Realizar recomendações. 5. Verificar as consequências negativas não desejadas. 	<p>É uma ferramenta utilizada para aprender e utilizar informações tanto de decisões exitosas quanto dos fracassos. Para isso, segue-se 4 perguntas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. O que é suposto acontecer? 2. O que realmente aconteceu? 3. Quais foram as diferenças e por que? 3. O que aprendemos com isso? 	<p>Modelo contendo 31 elementos para fora de relações comerciais, que influenciar o nível futuro da liberdade de organizações de ação.</p>	<p>É um modelo que se centra na tomada de decisão baseada na ação. Possui 9 fases:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tema chave 2. Suposições seguras e desconhecidas 3. Necessidades 4. Fontes 5. Organização dos dados 6. Análise 7. Interpretação 8. Recomendação 9. Decisão 	<p>Ferramenta baseada nos fatores chaves que obtiveram êxito reconhecido, assim como a identificação da posição de uma futura empresa dinâmica, dando ênfase na gestão de recursos</p>
Opciones de Matriz Estratégica	La matriz de crecimiento	Matriz BCG (“Boston Consulting Group”)	Modelo de evaluación de la competencia	Strategic Position and Action Evaluation (SPACE)	Minería de datos
<p>É uma ferramenta baseada em opções estratégicas de "atacar", "defender" e "consolidar". Segue algumas perguntas como exemplo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Quais os segmentos continuam a maior parte do tempo? (Defender) 2. Quais segmentos custam menos para manter e gerar pontos positivos? (Consolidação) 3. Que segmentos custam muito em termos de tempo, dinheiro e esforço? Será que atende às expectativas? (Ataque) 4. Quais os segmentos que são difíceis de tratar? (Ataque) 	<p>Esta ferramenta combina os pontos fortes de uma empresa, com o objetivo de identificar onde investir, desinvestir, manter ou colheita dos resultados.</p>	<p>É um gráfico que auxilia as empresas na análise de suas unidades e produtos, a fim de melhorar a organização e alocação de recursos e potencializar seus pontos fortes para um crescimento geral da empresa</p>	<p>É uma ferramenta que dá um salto qualitativo no modelo de avaliação visual dos 8 fatores que influenciam no poder dos competidores e procedimentos. Esses fatores são:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gestão -Estrutura organizativa -Presença global -Produtos e metodologias -Operações -Investigação e desenvolvimento -Imagem de mercado -Estratégia de crescimento 	<p>É uma ferramenta que aborda o posicionamento estratégico e o modelo de avaliação das ações de posicionamento da organização frente aos seus adversários, levando em conta seu poder econômico, as vantagens competitivas, fortalezas do setor da indústria e desordem do ambiente externo a empresa</p>	<p>É um estudo para o tratamento de grande quantidade de dados, com a finalidade de extrair informações relevantes. A base da mineração de dados consiste em uma análise estatística, que consegue extrair informações até então desconhecidas e que serão de grande valia. Este método pode trazer soluções para problemas de previsão, classificação e segmentação. Consiste de 6 passos:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) seleção de dados b) análise das propriedades dos dados c) transformação dos dados de entrada d) seleção e aplicação da técnica de mineração de dados e) extração do conhecimento dos dados f) interpretação e avaliação dos dados

Sistema de Gestión del Conocimiento	Cuadro de mando integral o en inglés “Balanced Scorecard” (BSC)	Perfiles de la competencia	Análisis del entorno	Análisis PEST	Análisis de la Industria
<p>É uma ferramenta, que compreende uma série de estratégias que permitem questionar toda a informação e conhecimento referente a uma empresa.</p>	<p>É um sistema de gestão estratégica, onde os gerentes avaliam o progresso de uma empresa, em termos de sua visão estratégica. Permite avaliar se seus funcionários alcançam os resultados propostos. Possui 4 perspectivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Perspectivas Financeiras: "Como são acionistas da empresa." - Perspectiva do Cliente: "como ele vê a empresa do cliente." - Processo de Perspectiva: "Quais são os pontos fortes de sua própria empresa " - Perspectiva de desenvolvimento das pessoas e aprendizado "como a empresa pode continuar a melhorar ". 	<p>Perfil da concorrência, consiste em identificar os fatores do ambiente externo de uma empresa concorrente. Para localizar e desenvolver a informação dos concorrentes, se utilizam recursos públicos, tais como, as páginas da web das potenciais empresas concorrentes.</p>	<p>Consiste na análise do ambiente externo de uma empresa, para que a mesma possa ter vantagens competitivas. Existem 3 maneiras de analisar os arredores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - análises ad-hoc: É a análise de curto prazo, exames esporádicos, geralmente iniciada por uma crise. - A análise regular: São estudos sobre um plano (por exemplo, uma vez por ano). - A análise contínua: É um formulário de coleta de dados estruturados sobre uma vasta gama de fatores ambientais. Essa análise permite a organização atuar rapidamente, a fim de, ter uma vantagem em relação aos concorrentes. 	<p>Identifica os fatores do entorno da empresa, com o objetivo de compreender os ciclos de mercado, a posição de uma determinada empresa e sua direção operativa.</p> <p>Deriva do acrônimo para áreas: "Política, Económica, Social e Tecnologia. "Esta análise é realizada antes da realização de uma análise SWOT como parte do planejamento estratégico</p>	<p>A análise da indústria é realizada para manter ciência a respeito da concorrência através de estudos individuais, realizados a partir dos relatórios disponibilizados ao público.</p>
<p>Análisis financiero</p>	<p>Análisis de pérdidas y ganancias</p>	<p>Planificación de escenarios</p>	<p>War Gaming</p>		
<p>Análise financeira tem por objetivo conhecer a situação financeira das empresas concorrentes. Analisa a estabilidade econômica, falência ou o crescimento econômico exponencial possível.</p>	<p>Esta análise permite a visualização de perdas ou ganhos pós período de operação. Com isso a empresa pode analisar sua situação econômica, a estrutura de receitas e custos e tomar decisões informadas sobre seu futuro.</p>	<p>É um método de planejamento estratégico, utilizado para conseguir um planejamento a longo prazo e implica em uma simulação de um caso real de futuro, podendo se antecipar a situações indesejáveis. Consiste em simulações de situações imprevistas e negativas que podem acontecer na própria organização.</p>	<p>Consiste de outra solução para antecipar os acontecimentos. É uma visão estratégica do futuro. No entanto, há três elementos que diferenciam os cenários de "War Gaming". o primeira é a palavra "guerra", o que significa que os <u>concorrentes diretos desempenham um papel vital no "War Gaming"</u>. A segunda centra-se no movimentos futuros dos concorrentes diretos, que dependem de suposições baseadas em ferramentas de análise específicos. Finalmente, o terceiro diferenciador é o período de tempo limitado em que é realizado: dois dias.</p>		

Apêndice III: Agências de ATS que fazem parte da EuroScan .

Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias (AETS), Espanha	https://sintesis.isciii.es/GestionFichasTecnicas/BusquedaFichaTecnica.aspx
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), Espanha	http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/default.asp
Agenzia Nazionale per I Servizi sanitari Regionali (Age.na.s), Itália	http://www.agenas.it/index.php
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Committee for Evaluation and Diffusion of Innovative Technologies (CEDIT), França	http://cedit.aphp.fr/?s=horizon+scanning
Health Policy Advisory Committee on Technology (HPACT)/Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)	http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/anzhs-newsletter-1
Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba), Espanha	http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/en/
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	https://www.cadth.ca/
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Alemanha	http://www.dimdi.de/static/en/klasi/index.htm
Division of Medical Technology Policy (DMTP), Ministry of Health, Israel	http://www.health.gov.il/English/MinistryUnits/HealthDivision/MedicalTechnologies/MTPD/Pages/default.aspx
Health Council of the Netherlands (GR), Holanda	http://www.gr.nl/em
Horizon Scanning Center for Innovative Global Health Technology (HSIGHT)/National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency (NECA), Coreia	http://www.neca.re.kr/eng/
HTA Reviews and Dissemination Department, Norwegian Centre for Health Services Research (NOKC), Noruega	http://www.kunnskapscenteret.no/sok?search=emerging+technologies http://www.mednytt.no/about-us
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Canada	http://www.inesss.qc.ca/
Italian Horizon Scanning Project (IHSP), Itália	http://horizon.cineca.it/
Ludwig Boltzmann Institute for HTA (LBI-HTA), Áustria	http://hta.lbg.ac.at/page/about-us
NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), Reino Unido	http://www.hsc.nihr.ac.uk/
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), Suécia	http://www.sbu.se/en/About-SBU/SBU-Alert/
Swiss Federal Office of Public Health (SFOPH), Suíça	http://www.bag.admin.ch/index.html?lang=em
FSSBI NRIPH - Federal State Scientific Budgetary Institution "N.A. Semashko National Research Institute for Public Health – Russia	http://www.nriph.ru
Israel Center for Emerging Technologies (ICET)	http://www.health.gov.il/english/pages_e/default.asp?pageid=28&parentid=15&catid=13&maincat=2

Ministry of Health New Zealand (MOH NZ)	http://www.health.govt.nz/
National Committee for Health Technology incorporation (CONITEC)	http://conitec.gov.br/

Fonte: Adaptado de Gomes, P.T.C; Souza, A. B.; Vidal, A.T, (2015).

Apêndice IV: Informe”Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações

MONITORAMENTO DO
HORIZONTE TECNOLÓGICO

Medicamentos para Leishmaniose Tegumentar Americana de uso oral em monoterapia ou associações.

Fevereiro 2018



Este documento tem por propósito informar aos gestores e comunidade científica quais as drogas orais que estão sendo utilizadas para o tratamento da leishmaniose tegumentar americana (LTA), quais os principais benefícios e incertezas para monitoramento do horizonte tecnológico.

Autores: Juliana da Motta Girardi¹; Daniel Savignon Marinho²; Flávia Tavares Silva Elias¹

1. Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz – Brasília, Brasil.
2. Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

A Fiocruz Brasília é um órgão da Presidência da Fiocruz e tem suas atividades norteadas por um conjunto de três eixos de atuação: Integração, Inteligência e Formação, que orientam as atividades de todas as áreas da Fiocruz Brasília. O Estudo de MHT é parte do programa de pesquisa em Leishmanioses: uma solução para saúde pública e recebeu financiamento do projeto ANVISA, Ações para apoio a governança regulatória de produtos sujeitos a vigilância sanitária. Projeto Direb 003 Fio 17.

Endereço para correspondência: Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias em Saúde Fundação Oswaldo Cruz. Endereço - Avenida L3 Norte, S/N - Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília - DF, 70910-900. Telefone: 3329-4720. E-mail: juliana.girardi86@gmail.com

Período do início do monitoramento: De Abril à Fevereiro de 2018.

Potenciais conflitos de interesse: Todos os autores atuam no setor público de saúde.

Agradecimentos aos informantes chave consultados

Apresentação

A leishmaniose é uma doença infecciosa, causada por protozoário pertencente ao gênero *Leishmania*. As espécies mais encontradas no Novo Mundo são a *L. brasiliensis*, *L. mexicana*, *L. guianensis*, *L. panamensis* e *L. amazonenses*. A transmissão ocorre através da picada da fêmea dos flebotomíneos e os principais hospedeiros são os mamíferos (1)(2)(3). É considerada um grande problema de saúde pública devido à sua magnitude, capacidade de provocar mortes, deformidades e, conseqüentemente, exclusão social, afetando majoritariamente populações mais pobres. O diagnóstico pode ser realizado através de uma combinação dos aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. O tratamento é realizado usualmente com antimoniato de meglumina, droga da década de 40, de aplicação parenteral, apresentando efeitos adversos que requerem hospitalização e resistência e falha terapêutica(4)(5). Devido a esse cenário, que se identifica a relevância de se realizar o monitoramento das potenciais medicamentos orais existentes, no intuito tanto de auxiliar na tomada de decisão para a incorporação de novas alternativas eficazes que promovam maior aderência ao tratamento e melhor qualidade de vida dos pacientes acometidos pela leishmaniose tegumentar americana.

Tecnologia ou grupo de tecnologias analisadas

Azitromicina (Zitromax) – É um antibiótico macrolídeo, normalmente utilizado para o tratamento de infecções bacterianas, porém apresenta potencial atividade leishmanicida (6)(7). A dosagem usual é de 500 mg/dia durante 20 dias. Seu mecanismo de ação ocorre principalmente quando, em altas concentrações, se aglomera em células fagocíticas (8).

Miltefosina (Impavido) - É um análogo da Alquilfosfocolina com ação

antitumoral, (é um alquil-fosfolipídio originalmente desenvolvido como agente antineoplásico). Tem efeito tóxico direto sobre as formas promastigotas da leishmania. Já em relação à forma amastigota, sua ação está mais voltada ao efeito sob os macrófagos ou sobre a resposta imune dependente da ativação das células T. Dosagem ideal é de 2,5 mg/kg por 28 dias (9)(10) (11).

Fluconazol – Os azoles são medicamentos antifúngicos com atividade anti-leishmania in vitro e in vivo. O Fluconazol, que é um triazol (12), tem maiores vantagens em relação aos outros azoles, pois possui uma meia vida mais longa, maiores concentrações no tecido cutâneo, baixa toxicidade e efeitos adversos mínimos. Fatos que facilitam o tratamento. Ademais, vem demonstrando maior eficácia em doses mais altas variando entre 5 a 8 mg/kg por 4–12 semanas (5) .

Pentoxifilina (Pentox) - É uma droga inibidora do fator de necrose tumoral α (TNF- α) que também atenua a resposta imune e diminui a inflamação do tecido. É uma droga de ação vasodilatadora utilizada no tratamento de doenças inflamatórias vasculares e crônicas. A dosagem ideal é de 400mg (10)(4) .

Terbinafina - É um derivado da alilamina com potente ação fungicida. A dosagem descrita no estudo encontrado foi de 100mg/kg/dia, porém não apresentou resultados positivos (13).

População alvo

Pessoas de todas as faixas etárias, de ambos os sexos, que apresentaram as seguintes formas clínicas: cutânea localizada, que pode se manifestar como lesão única ou múltipla próximo ao sítio de inoculação; mucosa, aparecendo normalmente nas mucosas e septo nasal, faringe e laringe (14); difusa, caracterizada por lesões não-ulcerativas; disseminada, apresentando uma grande quantidade de lesões cutâneas acneiformes e papulares (15). As

manifestações clínicas da doença são determinadas pelas características do hospedeiro, da espécie de leishmania envolvida e da resposta imune do indivíduo infectado(10).

Características da doença

Nas Américas a leishmaniose cutânea e mucosa, ocorre em 20 países, sendo endêmica em 18 deles, apresentando intensidade de casos e respostas terapêuticas distintas. Segundo a OPAS/OMS, foram reportados 843.931 casos novos de leishmaniose cutânea e mucosa no período de 2001 a 2015, com uma média anual de 56.262 casos (16)(2). No Brasil, no ano de 2015 foram identificados a ocorrência de 19.395 novos casos, sendo que destes, 18.324 (94,5%) são cutâneas e 1.071 (5,5%) atinge a mucosa. Dentre os acometidos, 73% são homens e 27% são mulheres e a faixa etária mais afetada é entre os maiores de 10 anos(17).

Em 2016, os Estados Membros da Organização Pan-Americana da Saúde - OPS/OMS aprovaram o Plano de ação para eliminação das doenças negligenciadas e pactuaram objetivos específicos para o fortalecimento da vigilância e controle das leishmanioses nas Américas (16).

Registro da tecnologia no mundo

As drogas aprovadas pelo *Food & Drug Administration* – FDA para o tratamento da leishmaniose são: Miltefosina; Isotionato de Pentamidina, sulfato de Paromomicina; Stibogluconato de Sódio; Fluconazol; Imiquimod; Amphotericine B (AmBisome®); Polyenic macrolide; Eflornithine; Metronidazol; Antimoniato de Meglumina (Pentostam™) e (SbV); Sitamaquine; Allopurinol; Dapsone; Itraconazol; Cetoconazol; Posaconazol e Sulfato de Zinco (18). Outras drogas ocasionalmente utilizadas para leishmaniose cutânea, porém não aprovadas pelo FDA: Oral Fluconazol oral, Diflucan oral(18).

Informações sobre eficácia e segurança

Quatro estudos utilizaram o Fluconazol a uma dosagem variando de 5 a 8mg/kg/dia. O estudo de Sousa *et al*; 2011 comprovou que as dosagens de 5mg/kg e 8mg/kg possuem uma taxa de cura elevada, de 75% e 100%, respectivamente. O estudo de caso de Daly *et al*; 2014 após várias tentativas de tratamento com outras drogas, obteve-se sucesso somente com 5mg/kg de Fluconazol. Ambos os estudos utilizaram o Fluconazol em monoterapia e ambos obtiveram resultados positivos. Uma revisão realizada nos Estados Unidos, apontou que o Fluconazol a 400 mg resultou em uma maior cura das lesões em 6 semanas, comparado com a dosagem de 200mg. Sinalizou ainda que o Cetoconazol é mais efetivo em dosagem de 600 mg/dia por 30 dias para LC referente as espécies *L. mexicana*, *L. panamensis* e *L. major* (19). Entretanto, o estudo de Prates *et al*; 2016 que analisou o Fluconazol na dosagem de 6.6-8mg/kg, associado a Meglumina, reportou que não houve diferença entre os dois grupo cuja taxa de cura permaneceu igual (5).

Dos cinco estudos que avaliaram a eficácia da Azitromicina, quatro deles foram realizados no Brasil e um na Argentina, sendo que três destes o resultado foi negativo para a Azitromicina. Somente Sampaio *et al*; 2009, conduziu um estudo de associação da Azitromicina com o N-metil-glucamina em camundongos, porém teve baixa eficácia e Krolewiecki *et al*; 2007 comparou a Azitromicina com Antimoniato de Meglumina por 28 dias, obtendo um resultado inferior da Azitromicina (45,5%) em relação ao antimoniato (82,6%). Dentre as espécies de leishmania estudadas (*L.(V)guyanensis*, *L.(V)brasiliensis* e *L.(L)amazonenses*), somente o estudo de Prata *et al*; 2003 reportou um resultado positivo, onde o mesmo realizou um escalonamento da Azitromicina em monoterapia no Brasil com a *L.brasiliensis* (6)(20)(8)(21).

Sete estudos foram realizados comparando a Miltefosina com o Antimoniato de Meglumina, sendo que três apresentaram a taxa de cura semelhante para as duas drogas, três estudos apresentaram resultados positivos em favor da Miltefosina e um relatou resultados inferiores para a Miltefosina. Três estudos analisaram a Miltefosina em monoterapia, sendo que três destes testaram dosagens, todos com resultados satisfatórios (dosagem ideal de 2,5 mg/kg por 28 dias e taxa de cura em torno de 90%). Dos 17 estudos realizados com Miltefosina em monoterapia ou associada à Meglumina, nove (53%) tiveram resultados positivos para desfechos de cura em 3 ou seis meses de tratamento

Três ensaios clínicos compararam Miltefosina com Antimoniato de Meglumina em duas faixas etárias (2-12 e 13-65 anos) tendo por desfechos taxas de cura em 3 ou 6 meses de tratamento. Os estudos realizados no Brasil (Chrusciak-Talhari e Machado), tiveram resultados semelhantes(22)(23). Chrusciak-Talhari *et al*; 2011 identificou que não houve diferença significativa entre a Miltefosina e a Meglumina entre o grupo de 2 a 12 anos (63% versus 55% respectivamente), mas para o grupo de 13 a 65 anos, a taxa de cura foi maior para a Miltefosina (75% versus 52%). Já Machado *et al*; 2010 apresentou que as taxas de cura para Miltefosina e Stibocluconato (Sbv) foram semelhantes para as crianças e muito maior para os adultos (68,2% versus 70% e 78,9% versus 45% respectivamente). Rubiano *et al*; 2012, comparou a Miltefosina versus Meglumina em crianças menores de 7 anos e de 7 a 12 anos. Demonstrou que, em crianças menores de 7 anos a resposta terapêutica da Miltefosina foi maior do que no grupo de crianças maiores de 7 anos em relação a Meglumina. Entretanto, essa diferença não atingiu significância estatística. Com isso, percebe-se que a Miltefosina possui uma efetividade maior em crianças menores de 7 anos e no grupo etário maior de 13 anos, mesmo em locais distintos e tipos de leishmania diferentes.

A combinação de Pentoxifilina 400mg com antimonial foi realizado em três estudos, e todos relataram que essa combinação é mais eficaz do que o Antimoniato de Meglumina em monoterapia por diminuir o tempo de cura das lesões e não ter sido reportada nenhuma recidiva. As espécies identificadas foram *L.braziliensis*, *L.mexicana* e *L.panamensis*, sendo que dois dos estudos foram realizados no Brasil e o outro é uma revisão sistemática (10)(4)(24).

Somente o estudo de Sampaio *et al*, 2003, que realizou um estudo in vivo em camundongos, analisou a terbinafina oral a 100mg/kg/dia, comparando com o Stibogluconato de sódio a 400mg/kg/ dia por via subcutânea e a uma solução salina como grupo controle. Entretanto, a terbinafina não parece eficaz in vivo para *L.(L)amazonenses*, pois não apresentou diferença em relação a solução salina, mas em relação ao Stibogluconato de sódio foi reportada uma diferença significativa quanto ao tamanho das lesões.

Este trabalho avaliou tanto as drogas orais que vem sendo utilizadas para a LTA, quanto os novos compostos e formulações promissoras ao tratamento, com a finalidade de direcionar o monitoramento do horizonte tecnológico pelos gestores e profissionais para apoiar em decisões de incorporação de novas alternativas para tratamento de uma doença negligenciada de grande magnitude em países de baixa e média renda. Mostrou que a Miltefosina apresenta evidencias contundentes para serem incorporadas como primeira linha de tratamento para LTA, precisando ser monitorada sua efetividade da implantação nos serviços de saúde. As outras drogas orais identificadas Azitromicina, Fluconazol, Pentoxifilina e terbinafina - continuam com evidência em desenvolvimento pois são estudos com número menor de pacientes arrolados ou estão associadas à Antimoniato de Meglumina.

Panorama da tecnologia para o sus

Foi elaborado um questionário contendo seis perguntas referentes as cinco drogas aqui apresentadas e quais merecem ser monitoradas quanto a eficácia, segurança e efetividade para fins de incorporação no SUS, quais as incerteza e potenciais benefícios em caso de ampla difusão nos serviços e para os pacientes, e quais as possíveis barreiras de implementação. O questionário foi enviado a dezenove especialistas, dentre eles, profissionais da ponta, pesquisadores e gestores. Desses, nove responderam.

Dentre os medicamentos que merecem ser monitorados para fins de incorporação, destacam-se a Miltefosina e a Pentoxifilina, com respectivamente 100% e 60%, das respostas dos especialistas. As mesmas foram apontadas como sendo medicamentos de maiores benefícios tanto para os pacientes, quanto para ampla difusão nos serviços de saúde. Ademais, ambos medicamentos foram recomendados pela Organização Pan-Americana de saúde em 2013, para o tratamento da LTA. Portanto, o uso da Miltefosina foi preconizado para a forma cutânea produzida pela *L. guyanensis* y *L. panamensis*, por evidências de alta qualidade e com fortes recomendações. Para a forma mucosa, foi recomendado o uso da Pentoxifilina associada ao Antimoniato Meglumina, como coadjuvante no tratamento da forma mucosa, apesar da qualidade das evidências analisadas serem baixas(25). Com a aprovação da portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015, o uso da Pentoxifilina a 400mg foi ampliado para o tratamento da forma mucosa.

De acordo com especialistas, faltam subsídios para avaliar se existe potencialidade de uso da Azitromicina e da Terbinafina no SUS e, por esta razão, não há interesse de monitoramento de sua eficácia, segurança e efetividade. Em relação ao Fluconazol, alguns

especialistas indicam o monitoramento do medicamento em associação com antimoniato de meglumina, apesar das poucas evidências.

Em relação as incertezas foram destacadas em ordem crescente, as falhas terapêuticas, o valor terapêutico, a resistência da droga e os eventos adversos. As barreiras de implementação destacadas foram: o desafio da adesão ao tratamento devido aos efeitos adversos, custos das drogas, tempo de tratamento e impasses políticos que inviabilizam a padronização pelo Ministério da Saúde.

Referências do informe

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2^a. Brasília; 2007. 180 p.
2. Arruda MM. leishmanioses [Internet]. [cited 2017 Nov 29]. p. 68–90. Available from: [file:///C:/Users/Juliana/Downloads/6365_crmv-pr_manual-zoonoses_leishmanioses\(1\).pdf](file:///C:/Users/Juliana/Downloads/6365_crmv-pr_manual-zoonoses_leishmanioses(1).pdf)
3. Secretaria Municipal de Saúde. RECOMENDAÇÕES PARA O LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E VISCERAL. 2007;1–16. Available from: <http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/protocolos/leishmanioseteguvis.pdf>
4. Brito G, Dourado M, Polari L, Celestino D, Carvalho LP, Queiroz A, et al. Clinical and immunological outcome in cutaneous leishmaniasis patients treated with pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.* 2014 Apr;90(4):617–20.
5. Prates F, Dourado M, Silva S, Schriefer A, Guimaraes L, Brito M, et al. Fluconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania braziliensis: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016;64:67–71. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/324/CN-01337324/frame.html>
6. Sampaio RNR, Costa Filho AV da, Lucas ÍC. O uso da associação azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por Leishmania (Leishmania) amazonensis em camundongos C57BL6 TT - The use of azythromycin and N-methyl glucamine for the treatment of cutaneous Leishmania. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009;84(2):125–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962009000200004
7. Toledo Junior A, Daher AB, Amaral TA, Carvalho SFG, Romero GAS, Rabello A. Poor response to azithromycin in cutaneous leishmaniasis leading to a premature interruption of a multicentric phase III clinical trial in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(6):756–62.
8. Prata A, Silva-Vergara ML, Costa L, Rocha A, Krolewiecki A, Silva JC, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.*

- 2003;36(1):65–9.
9. Soto J, Soto P. [Oral miltefosine to treat leishmaniasis]. *Biomedica*. 2006 Oct;26 Suppl 1:207–17.
 10. Almeida OLS, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):497–506.
 11. Pachioni J de A, Magalhaes JG, Lima EJC, Bueno L de M, Barbosa JF, de Sa MM, et al. Alkylphospholipids - a promising class of chemotherapeutic agents with a broad pharmacological spectrum. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):742–59.
 12. Sousa AQ, Frutuoso MS, Moraes EA, Pearson RD, Pompeu MML. High-dose oral fluconazole therapy effective for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Vianna) braziliensis*. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(7):693–5.
 13. Sampaio RNR, Takano GHS, Malacarne ACB, Pereira TR, Magalhães AV de. Ineficácia in vivo da terbinafina em leishmaniose cutânea causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* em camundongos C57BL/6 TT - Terbinafine in vivo inefficacy on cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in C57BL/6 mice. *Rev Soc Bras Med Trop [Internet]*. 2003;36(4):531–3. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822003000400018
 14. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb;44(3):350–6.
 15. K. D, H. DL, H. K, E.M. S, J. C, O. R-J, et al. Intermediate cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* successfully treated with fluconazole. *Clin Exp Dermatol [Internet]*. 2014;39(6):708–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373558321>
 16. OPAS/OMS. Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. *Inf Leishmanioses*. 2014;2:1–4.
 17. _____. Organização Pan-Americana de Saúde. Dados do Brasil em Leishmaniose cutânea e mucosa no ano de 2015. Dados disponibilizados pelos Ministérios de Saúde - Programas Nacionais de Leishmanioses dos países Acesso em: Dezembro, 2016. 2016;
 18. Rama M, Kumar NVA, Balaji S. A comprehensive review of patented antileishmanial agents. *Pharm Pat Anal*. 2015 Jan;4(1):37–56.
 19. Vakil NH, Fujinami N, Shah PJ. Pharmacotherapy for leishmaniasis in the United States: focus on miltefosine. *Pharmacotherapy*. 2015 May;35(5):536–45.
 20. Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, et al. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Oct;77(4):640–6.
 21. Teixeira AC, Paes MG, Guerra J de O, Prata A, Silva-Vergara ML. Failure of both azithromycin and antimony to treat cutaneous leishmaniasis in Manaus, AM, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2008;50(3):157–60.
 22. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, 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. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Feb;84(2):255–60.
 23. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *leishmania braziliensis*

in Brazil: A randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010;4(12):912. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/420/CN-00780420/frame.html>

24. Machado PRL, Lessa H, Lessa M, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar;44(6):788–93.
25. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. *Ops*. 2013. 1-43 p.