

Miltefosina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar: eficácia e limitações da primeira terapia oral autorizada no Brasil

Miltefosine in the treatment of Cutaneous Leishmaniasis: effectiveness and limitations of the first oral therapy authorized in Brazil

DOI:10.34119/bjhrv6n4-251

Recebimento dos originais: 10/07/2023

Aceitação para publicação: 08/08/2023

Vanessa Cristina Teixeira

Mestra em Saúde e Meio Ambiente

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: vanessacteixeira@yahoo.com.br

Ana Cláudia Oliveira Amorim

Especialista em Pediatria

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: anaclaudia_amorim@outlook.com

Camila Ribeiro Rodrigues

Especialista em Nefrologia

Instituição: Hospital do Rim de Guanambi, Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: camila.rib@hotmail.com

Hernan Carlos Sampaio Filho

Especialista em Clínica Médica e Geriatria

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: drhernancarlos@outlook.com

Marina Rafaela Teixeira Cambuy

Especialista em Cirurgia Geral e Mastologia

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: marinarafaela@yahoo.com.br

Renê Dantas Machado

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário UniFG

Endereço: Avenida Pedro Felipe Duarte, 4911, São Sebastião, Guanambi - BA

E-mail: renedantasmachado@gmail.com

Thainan Barbosa de Cayres

Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Instituição: Faculdades Integradas Padrão
Endereço: Avenida Guanabara, 611, Vomitamel, Guanambi - BA
E-mail: nancayres@hotmail.com

Yalle Rayanne Alves dos Santos

Graduada em Medicina
Instituição: Prefeitura Municipal de Guanambi
Endereço: Rua Goiânia, 83, Vila Nova, Guanambi - BA
E-mail: yallealvessantos@gmail.com

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar é uma doença infecciosa negligenciada, endêmica em 13 países da América, tendo o Brasil como responsável por 96% das notificações. O tratamento de primeira linha é o antimoniatado de N-metil-glucamina (Glucantime), droga parenteral e com várias contraindicações, o que dificulta seu uso em regiões isoladas do nosso país, justamente onde a maior incidência da doença ocorre. Em 2020 o Ministério da Saúde incorporou ao SUS a Miltefosina, uma droga oral para tratamento da Leishmaniose Cutânea. Este trabalho é uma revisão integrativa que reuniu 10 trabalhos que comparam a eficácia terapêutica da Miltefosina em relação ao Glucantime, além de descrever os seus efeitos adversos mais frequentes. As evidências científicas comprovam que a Miltefosina tem uma eficácia superior ao Glucantime no tratamento da Leishmaniose Cutânea, exceto quando causada pela espécie da *L. braziliensis*, pois nestes casos a droga foi considerada como não inferior. Nos estudos realizados no Brasil em Leishmaniose Cutânea a Miltefosina se resultou superior ao Glucantime no tratamento da doença por todas as espécies de leishmania. Nos casos de Leishmaniose Mucosa ou mucocutânea, a escassez dos estudos desenvolvidos ainda não conseguiu demonstrar a eficácia da Miltefosina, sendo ainda o Glucantime considerado como tratamento de primeira linha. Os efeitos adversos mais comuns da Miltefosina foram as náuseas, vômitos e diarreia, que cederam ao uso de sintomáticos. Concluimos que a Miltefosina é uma opção via oral, com poucos efeitos adversos, eficaz e de baixo custo para o tratamento da Leishmaniose Cutânea, devendo ser amplamente utilizada em todo território nacional.

Palavras-chave: Leishmaniose, Miltefosina, Glucantime, tratamento.

ABSTRACT

Tegumentar Leishmaniasis is a neglected infectious disease, endemic in 13 countries of the Americas, with Brazil accounting for 96% of the notifications. The first-line treatment is N-methyl-glucamine antimoniate (Glucantime), a parenteral drug with several contraindications, which hinders its use in isolated regions of our country, precisely where the highest incidence of the disease occurs. In 2020, the Ministry of Health incorporated Miltefosine, an oral drug for the treatment of Cutaneous Leishmaniasis. This work is an integrative review that brought together 10 studies that compare the therapeutic efficacy of Miltefosine in relation to Glucantime, in addition to describing its most frequent adverse effects. Scientific evidence proves that Miltefosine has a superior efficacy to Glucantime in the treatment of cutaneous Leishmaniasis, except when caused by the species of *L. braziliensis*, because in these cases the drug was considered as not inferior. In studies conducted in Brazil on cutaneous leishmaniasis, miltefosine was superior to Glucantime in the treatment of the disease by all leishmania species. In cases of mucosal or mucocutaneous leishmaniasis, the scarcity of studies developed has not yet been able to demonstrate the efficacy of Miltefosine, and Glucantime is still considered as

a first-line treatment. The most common adverse effects of Miltefosine were nausea, vomiting and diarrhea, which improved with the use of symptomatic medications. We conclude that Miltefosine is an oral option, with few adverse effects, effective and low cost for the treatment of cutaneous Leishmaniasis, and should be widely used throughout the country.

Keywords: Leishmaniasis, Miltefosine, Glucantime, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecto parasitária, do grupo das doenças tropicais negligenciadas (DTN), que representa um desafio de saúde pública no Brasil. Conhecida também pelos nomes de úlcera de Bauru, nariz de tapir, botão do oriente e ferida brava, acomete principalmente populações de maior vulnerabilidade, com baixo nível socioeconômico, más condições de moradia e mobilidade, analfabetismo, desnutrição e deficiência do sistema imunológico. Sua incidência varia muito de acordo com a região geográfica do país, assim como com a situação socioeconômica da população, chegando a apresentar um coeficiente de detecção entre indígenas e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior que o apresentado para a raça/cor branca (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022).

O agente etiológico da leishmaniose tegumentar (LT) no Brasil é principalmente a *Leishmania braziliensis*, embora outras espécies, como a *Leishmania amazonensis* e a *Leishmania guyanensis*, também possam estar envolvidas. A doença é uma zoonose, transmitida aos seres humanos pela picada de mosquitos infectados pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus* (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022).

A LT pode se manifestar de duas formas bem distintas: leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose mucosa ou mucocutânea (LM), apresentando manifestações clínicas que as diferenciam. A forma cutânea é caracterizada por apresentar lesões indolores, bem delimitadas, em formato arredondado, com bordas elevadas e infiltradas (descritas como “moldura de quadro”) e base eritematosa, já a forma mucosa ou mucocutânea caracteriza-se pela presença de lesões destrutivas localizadas na mucosa, em geral nas vias aéreas superiores, podendo complicar com destruição de septo nasal e queda da sustentação nasal (nariz de tapir) ou perfuração para palato (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Brasil é complexa e varia de acordo com a região geográfica. As áreas mais afetadas são os estados da região norte (região amazônica), o Nordeste e o Centro-Oeste do país. As condições ambientais favoráveis, como a

presença de matas, clima quente e úmido e florestas fechadas, favorecem a proliferação dos mosquitos vetores. As espécies de leishmania envolvidas na forma clínica também variam de acordo com a apresentação da doença, a Leishmaniose cutânea (LC) pode ser causada por mais de 15 espécies de leishmanias, no Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. 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* foram identificadas em estados das regiões Norte e Nordeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Em média, são registrados no Brasil cerca de 21.000 casos/ano, com coeficiente de incidência de 8,6 casos/100.000 habitantes nos últimos 5 anos. A região Norte apresenta o maior coeficiente (46,4 casos/100.000 habitantes), seguida das regiões Centro-Oeste (17,2 casos/10.000 habitantes) e Nordeste (8 casos/100.000 habitantes) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

De acordo com a Estratificação de risco da leishmaniose tegumentar por região, a Bahia vem reduzindo a sua taxa de incidência de 25,4 para 8,9 casos por 100.000 habitantes nos últimos 10 anos, enquanto o estado de Minas Gerais se mantém estável, com taxa de incidência variando de 7,8 casos por 100.000 habitantes em 2011 para 7,2 casos por 100.000 habitantes em 2021. A região Norte apresenta sempre o maior número de casos, tendo o Acre com o estado de maior taxa de incidência do país, variando de 112 para 107 casos a cada 100.000 habitantes neste mesmo período, deixando evidente a grande incidência de casos em regiões geográficas remotas e com menor acesso aos serviços de saúde. A população mais afetada vive em áreas de difícil acesso e o estigma social decorrente das deformidades e cicatrizes desfigurantes, a mantém privada do devido acolhimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Até julho de 2020 o tratamento de primeira escolha da Leishmaniose Tegumentar era o antimoniato de N-metil-glucamina (Glucantime), que administrado por via parenteral apresentava toxicidade elevada e falha terapêutica significativa em casos mais graves. Outras medicações como a anfotericina B Deoxicolato, Anfotericina B Lipossomal e a pentamidina apresentam desvantagens similares, sendo indicadas em casos específicos de contra-indicação ao antimoniato, como em gestantes, pacientes imunossupressos ou com comorbidades cardíacas e hepáticas, com recomendação de ser administradas sob rígida supervisão de função renal, hepática e de distúrbios hidroeletrolíticos, na maioria das vezes em esquema de internação hospitalar. Portanto, a toxicidade, o custo das drogas e o índice de recidivas e resistência fomentaram a busca de novas alternativas para tratar a leishmaniose tegumentar, sendo então integrada a este arsenal terapêutico a medicação chamada Miltefosina, primeira droga por via

oral autorizada pra terapia de LT no Brasil, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SOUZA *et al.*, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A Miltefosina foi liberada no Brasil através da NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Esta droga foi registrada na Índia em 2002 para o tratamento da Leishmaniose Visceral, tendo, posteriormente, demonstrado espectro de ação para algumas espécies de *Leishmania* causadoras da LT. Pertence à classe das alquilfosfocolinas, age inibindo a biossíntese de fosfolípidos e esteróis na membrana celular do parasito, causando morte celular por mecanismo de apoptose em promastigotas e amastigotas de várias espécies de *Leishmania*. Recomenda-se a administração de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 a 3 doses por dia, até o limite de 150 mg/dia (3 cápsulas/dia), durante o período de 28 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A garantia da oferta do primeiro tratamento oral para LT no SUS, configura uma resposta aos esforços para que mais brasileiros possam ser assistidos e tratados com segurança e eficácia, com abordagens menos invasivas, mais acessíveis e que promovam a adesão ao tratamento.

Através desta revisão integrativa, espera-se fornecer informações relevantes para profissionais de saúde a respeito do tratamento oral com a Miltefosina e sua eficácia em comparação aos esquemas consolidados anteriormente, baseado em literatura científica, a fim de contribuir para disseminar o conhecimento das estratégias eficazes de controle da leishmaniose tegumentar no Brasil.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado utilizando a metodologia da revisão integrativa de abordagem qualitativa. As etapas para o desenvolvimento foram traçadas, conforme indicam Mendes *et al.* (2008), em seis passos que constituem: apontar o tema formulando a questão da pesquisa, aplicar critérios de inclusão/exclusão na seleção da literatura, estabelecer as informações que devem ser retiradas do material selecionado, avaliação sistemática dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação/síntese do conhecimento. A questão norteadora da revisão foi estabelecida em: “Qual a eficácia da Miltefosina em comparação com o Glucantime (antimoniato de meglumina) nos tratamentos da Leishmaniose Tegumentar?”, sendo direcionada para as buscas nas bases de dados BVS, Google Scholar, Scielo, LILACS e MEDLINE. Como descritores, usou-se a combinação dos termos: Tratamento/treatment, leishmaniose/leishmaniasis, Miltefosina/miltefosine, glucantime/meglumine. Os critérios de inclusão dos artigos foram: obrigatoriedade dos mesmos apresentarem as palavras

“Leishmaniose Tegumentar (LT) e Tratamento” no título, palavras-chave e/ou resumo e explicação no resumo de que o estudo tratava de aspectos terapêuticos de casos de LT com o uso da Miltefosina e Glucantime. Os critérios de exclusão ficaram restritos a artigos publicados antes de 2007 ou que exibissem o assunto de Leishmaniose restrita a forma clínica visceral (LV).

A estratégia metodológica aplicada dispensou a submissão deste estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), visto que foram priorizados dados secundários, ou seja, provindos de estudos coletados e averiguados por outra pessoa através de um processo de investigação apropriado.

A busca foi realizada no mês de fevereiro de 2023, sendo efetivada por todos os integrantes que fazem parte do presente estudo. Foram encontrados um total de 42 artigos, resultantes de todas as bases de dados citadas acima. Destes, 36 estudos foram excluídos com base nos critérios de seleção, sendo que apenas 10 atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, fazendo parte da nossa amostra final. A análise de cada artigo que compõe a amostra foi baseada na sistematização dos dados obtidos, como ano de publicação, autoria, objetivo e resultados. Essas informações foram organizadas em uma planilha elaborada pelos autores, para melhor entendimento do leitor a respeito do tema e auxiliando para melhorar a discussão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, baseado em dados recentes da literatura mundial, apresentamos a eficácia do tratamento oral para Leishmaniose Tegumentar com a Miltefosina, comparada com o Glucantime, medicação considerada para tratamento padrão da doença no Brasil até o ano de 2020. Adicionalmente a esta proposta, estamos elencando os principais efeitos adversos da terapia oral quando são citados no estudo, a fim de alertar o prescritor quanto aos cuidados no seguimento deste paciente e possíveis falhas de adesão a terapia. Os artigos e protocolos selecionados para este estudo são apresentados no quadro 1 em informações compostas por título, autor, revista, ano de publicação e resposta à pergunta norteadora.

Quadro 1. Síntese das evidências nos estudos selecionados.

Título	Autor	Revista/Ano	Resposta à pergunta norteadora
Efficacy and Tolerability of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis.	Ware, JeanAnne M. <i>et al.</i>	Clinical Infectious Disease, 2021.	Os dados sugerem que a miltefosina tem eficácia boa (77% de cura) para uma grande variedade de espécies de Leishmania. Sua atuação nas espécies de Leishmania brasileira foi menor em relação às outras espécies. Não houve diferença significativa entre nenhum dos 4 estudos com as espécies <i>L. tropica/major</i> , <i>L. panamensis</i> , <i>L. major</i> e <i>L. guyanensis</i> (WARE <i>et al.</i> , 2021). Devido à administração oral, boa eficácia e toxicidades gerenciáveis, a miltefosina é uma opção alternativa viável de tratamento para LC (WARE <i>et al.</i> , 2021).

			Os eventos adversos foram comuns, com sintomas gastrointestinais ocorrendo em 97% dos pacientes (WARE <i>et al</i> , 2021).
Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis.	Iranpour, Sohrab; Hosseinzadeh, Ali; Alipour, Abbas.	Epidemiol Health, 2019.	Esta meta-análise concluiu que miltefosina parece ser mais eficaz do que Glucantime em diferentes espécies de leishmanias no tratamento da LT, exceto na espécie <i>L. braziliensis</i> , onde ela foi considerada “não inferior” ao Glucantime (IRANPOUR, HOSSEINZADEH & ALIPOUR, 2019). Algumas evidências sugerem que a espécie de parasita é um fator influenciador na taxa de cura dos medicamentos e que as diferenças na resposta terapêutica entre os estudos realizados em diferentes regiões podem ser parcialmente atribuídas às espécies de <i>Leishmania</i> (IRANPOUR, HOSSEINZADEH & ALIPOUR, 2019).
Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas.	OPAS	2022.	O tratamento com Miltefosina por 28 dias não mostrou diferença em relação ao Glucantime após 3 meses de terapia. Foram relatados mais efeitos gastrointestinais como náuseas e vômitos no grupo da Miltefosina (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022). Recomendação Forte: Recomenda-se o uso de miltefosina em pacientes adultos e crianças com diagnóstico de leishmaniose cutânea causada por <i>L. panamensis</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. guyanensis</i> e <i>L. braziliensis</i> (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022). Recomenda-se o uso de antimoniais pentavalentes com ou sem pentoxifilina oral para o tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa ou mucocutânea (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022).
Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran.	Mohebbali, M. <i>et al</i> .	Acta Tropica, 2007.	Em conclusão, o miltefosina é aparentemente tão bom quanto o Glucantime para o tratamento da leishmaniose cutânea causada por <i>L. major</i> no Irã, com base em critérios parasitológicos e clínicos duas semanas, três meses e seis meses após o término do tratamento (MOHEBALI <i>et al</i> , 2007).
Randomized Controlled Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by <i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>) <i>guyanensis</i> in Manaus, Brazil	Chrusciak-Talhari, Anette <i>et al</i> .	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.	A miltefosina foi segura e relativamente bem tolerada e a taxa de cura foi maior que a do antimônio. Efeitos adversos mais frequentes foram náuseas e vômitos, sem casos de gravidade (CHRUSCIAK-TALHARI <i>et al</i> , 2011).
Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children.	Rubiano, Luisa Consuelo <i>et al</i> .	The Journal of Infectious Diseases, 2012.	A miltefosina não é inferior ao antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose tegumentar pediátrica causada por espécies de <i>Leishmania</i> (<i>Viannia</i>). As vantagens da administração oral e a baixa toxicidade favorecem o uso de miltefosina em crianças (RUBIANO <i>et al</i> , 2012).
Interventions for American cutaneous and mucocutaneous	Reveiz, Ludovic <i>et al</i> .	PLoS One. 2013.	A miltefosina não foi significativamente diferente do antimoniato de meglumina na taxa de cura completa aos 6 meses. No entanto, uma diferença significativa na taxa de

<p>leishmaniasis: a systematic review update.</p>			<p>cura completa favorecendo a miltefosina (Miltefosina foi superior ao Glucantime) aos 6 meses foi encontrada em <i>L. panamensis</i> e <i>L. guyanensis</i> (REVEIZ <i>et al</i>, 2013). Quando foi selecionado o grupo com <i>L. braziliensis</i>, encontraram diferença não significativa nas taxas de cura completa aos 6 meses favorecendo a miltefosine no Brasil em um trabalho, enquanto outro encontrou diferença significativa a favor do antimonio de meglumina na Colômbia. Metanálise de ambos os ensaios clínicos randomizados não encontrou diferença significativa entre os grupos de tratamento (REVEIZ <i>et al</i>, 2013). As intervenções terapêuticas para a leishmaniose tegumentar americana na forma cutânea e cutâneomucosa são variadas e devem ser decididas de acordo com o contexto. Como a doença na sua forma mucosa é a mais negligenciada, um estudo multicêntrico deve ser considerado com urgência (REVEIZ <i>et al</i>, 2013).</p>
<p>Efficacy of miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by leishmania braziliensis in Brazil.</p>	<p>Vélez, Iván <i>et al</i>.</p>	<p>American Journal of Tropical Medicina and Hygiene, 2010.</p>	<p>Não foi encontrada associação entre a eficácia da droga e as espécies de Leishmania responsáveis pela infecção de <i>L. (V.) braziliensis</i> ou <i>L. (V.) panamensis</i>. Eventos adversos gastrointestinais foram associados ao uso de miltefosina, o tratamento com antimonio de meglumina foi associado a efeitos adversos na musculatura esquelética, febre, cefaleia e maior toxicidade no rim, fígado, pâncreas e sistema hematológico (VÉLEZ <i>et al</i>, 2010).</p>
<p>Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania braziliensis in Brazil: a randomized and controlled trial.</p>	<p>Machado, Paulo R. <i>et al</i>.</p>	<p>PLoS Neglected Tropical Diseases, 2010.</p>	<p>Este estudo demonstra que a terapia com miltefosina é mais eficaz do que o Glucantime e segura para o tratamento da LC causada por <i>Leishmania braziliensis</i> na Bahia, Brasil. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos grupos Glucantime e miltefosina. Vômitos (41,7%), náuseas (40%) e dor abdominal (23,3%) foram significativamente mais frequentes no grupo da Miltefosina, enquanto artralgias (20,7%), mialgias (20,7%) e febre (23,3%) foram significativamente mais frequentes no grupo do Glucantime (MACHADO <i>et al</i>, 2010).</p>
<p>Miltefosine in cutaneous leishmaniasis</p>	<p>Simeen Rahman; Ber, Arfan; Mumtaz, Nadeem.</p>	<p>Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2007.</p>	<p>Todos os pacientes com Leishmaniose Cutânea completaram o estudo sem nenhuma complicação grave. Ao final de 6 meses a taxa de cura foi de 86% no grupo da Miltefosina e 66,6% no do Glucantime. Essa diferença entre as eficácias dos dois grupos não foi estatisticamente significativa (p-valor>0,5) (RAHMAN, BARI & MUMTAZ, 2007). A miltefosina parece ser uma alternativa segura e eficaz às terapias atualmente utilizadas. A vantagem marcante do Miltefosine é sua administração oral e também pode ser útil em regiões onde os parasitas são resistentes aos agentes atuais (RAHMAN, BARI & MUMTAZ, 2007).</p>

Fonte: Os autores, 2023.

De acordo com os trabalhos selecionados para este estudo fica evidente que conhecer as espécies de Leishmania mais prevalentes nas áreas onde o paciente se contaminou é um dos maiores fatores preditores da taxa de sucesso da terapia com a Miltefosina, já que a mesma se mostrou superior ao Glucantime quando é utilizada em casos de Leishmaniose Cutânea (LC) por *L. panamensis*, *L. guyanensis*, *L. mexicana* e *L. braziliensis* enquanto nos casos clínicos

envolvendo *Leishmania braziliensis* sua eficácia pode ser reduzida em relação ao tratamento padrão.

Em dois trabalhos realizados com avaliação dos casos de LC causada pela *L. braziliensis* no Brasil, sendo um deles realizado com pacientes da Bahia, a Miltefosina não se mostrou inferior ao Glucantime, o que reforça a segurança no tratamento oral com esta droga no nosso país (REVEIZ et al, 2013; VÉLEZ et al, 2010).

Em relação aos casos de Leismaniose Mucosa ou Mucocutânea a OPAS recomenda ainda a utilização do Glucantime como tratamento de primeira linha, devido a quantidade insuficiente de estudos que indiquem segurança e eficácia para o uso de Miltefosina nesta forma clínica da doença, reforçando a necessidade de realização de estudos multicêntricos envolvendo este grupo de pacientes a fim de determinar a não inferioridade da Miltefosina em relação ao tratamento padrão (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022; REVEIZ et al, 2013).

O Ministério da Saúde do Brasil informa que o uso da Miltefosina deve ser realizado para o tratamento das formas cutâneas da doença, sendo que as evidências científicas disponíveis acerca do emprego terapêutico desse medicamento no tratamento da forma mucosa são restritas, de modo que essa abordagem necessita ser melhor elucidada. Orienta-se que a indicação do uso da Miltefosina para esses casos seja avaliada por médico especialista (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Não é obrigatório identificar a espécie para iniciar o tratamento, mas se forem conhecidas as espécies mais prevalentes na Região, o tratamento deve ser iniciado de acordo com o quadro clínico, a disponibilidade de medicação e considerando a relação risco-benefício (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

O tratamento padrão da Miltefosina é realizado com 2,5 mg/kg/dia, com dose máxima de 150 mg/dia, por 28 dias. Sugere-se dividir as doses em duas a três vezes ao dia e tomar após as refeições para reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais, devendo ser realizado um acompanhamento laboratorial do paciente no 14º dia de terapia, visando detectar possíveis efeitos adversos da medicação a nível renal e hepático, assim como avaliar a adesão do paciente, já que os sintomas gastrointestinais podem ser um fator de má absorção da droga, quando vômitos frequentes e diarreia estão envolvidos no processo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Em todos os trabalhos que avaliamos neste estudo, os efeitos adversos da droga foram limitados e facilmente tratados com medicamentos sintomáticos, sem redução da eficácia da terapia. Os efeitos adversos da Miltefosina oral são na sua maioria por sintomas gastrointestinais, como náuseas, diarreia e vômitos, que podem ocorrer em 21 a 60% dos

pacientes, enquanto efeitos extra-intestinais como aumento discreto e transitório de ureia, creatinina e transaminases podem ocorrer em 5 a 30% dos pacientes. O Glucantime também pode causar alterações hepáticas e cardíacas importantes, que podem contraindicar o seu uso em pessoas com comorbidades, além de ser contraindicado em gestantes, imunossuprimidos, crianças abaixo de 2 anos e adultos com mais de 50 anos, em alguns destes casos de restrição ao uso do antimonial pentavalente a opção terapêutica da Miltefosina pode ser bem indicada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Não se recomenda o uso de Miltefosina para tratar a leishmaniose visceral em pacientes pediátricos ou adultos.

4 CONCLUSÃO

Até o julho de 2020 os medicamentos indicados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar (LT) eram todos de uso sistêmico e apresentavam efeitos adversos hepato, cardio e nefrotóxicos, sendo o Glucantime o tratamento de primeira escolha. A maior parte dos casos de LT ocorre em áreas de difícil acesso, o que dificulta tanto a aplicação parenteral da droga, como o monitoramento de seus efeitos colaterais. A miltefosina é um medicamento eficaz no tratamento da LT, principalmente na sua forma cutânea, com as vantagens de ser de administração oral, efeitos adversos contornáveis, baixo custo e com possibilidade de aumentar a adesão ao tratamento nas áreas mais pobres e remotas do Brasil. Estudos demonstram que a Miltefosina não é inferior ao Glucantime em Leishmaniose cutânea causadas por *L. Brasiliensis* no nosso país, o que torna ainda mais seguro a sua utilização em todo o território nacional. Diante disto a nota técnica NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS que recomenda o uso da medicação para os casos de Leishmaniose Tegumentar deve ser amplamente divulgada e colocada em prática em todas as unidades de saúde a fim de promover um maior acesso dos pacientes ao uso desta terapia.

REFERÊNCIAS

CHRUSCIAK-TALHARI, Anette *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. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 2, p. 255-260, fevereiro 2011. DOI 10.4269/ajtmh.2011.10-0155. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292895/>. Acesso em: 28 jun. 2023.

IRANPOUR, Sohrab; HOSSEINZADEH, Ali; ALIPOUR, Abbas. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiol Health**, 31 mar. 2019. DOI 10.4178/epih.e2019011. Disponível em: <https://www.e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih.e2019011>. Acesso em: 5 jul. 2023.

MACHADO, Paulo R. *et al.* Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 4, n. 12, 21 dez. 2010. DOI 10.1371/journal.pntd.0000912. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21200420/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Coefficiente de detecção de casos de leishmaniose tegumentar por 100.000 habitantes**: Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas, 1990 a 2021. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-l/l/lt/situacao-epidemiologica/arquivos/lt-coef_deteccao.pdf. Acesso em: 4 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Versão eletrônica. 1. ed. Brasília, DF: Editora MS, 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 6 jul. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde; Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis; Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. **NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/estudos-e-notas-informativas/2020/nota-informativa-miltefosina.pdf/view>. Acesso em: 30 jun. 2023.

MOHEBALI, M. *et al.* Comparison of miltefosine and meglumine antimoniate for the treatment of zoonotic cutaneous leishmaniasis (ZCL) by a randomized clinical trial in Iran. **Acta Tropica**, v. 103, n. 1, p. 33-40, julho 2007. DOI 10.1016/j.actatropica.2007.05.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17586452/>. Acesso em: 2 jul. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas**. Segunda edição. Washington, D.C.: OPAS; 2022. Disponível em <https://doi.org/10.37774/9789275725030>. Acesso em 30 de junho de 2023.

RAHMAN, Simeen Ber; BARI, Arfan ul; MUMTAZ, Nadeem. Miltefosine in cutaneous leishmaniasis. **Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 132-135, março 2007. DOI PMID 17374296. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374296/>. Acesso em: 4 jul. 2023.

REVEIZ, Ludovic *et al.* Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. **PLoS One**, v. 8, n. 4, 29 abr. 2013. DOI 10.1371/journal.pone.0061843. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637917/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

RUBIANO, Luisa Consuelo *et al.* Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 205, n. 4, p. 684-692, 15 fev. 2012. DOI 10.1093/infdis/jir816. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238470/>. Acesso em: 4 jul. 2023.

SOUSA, A. C. de *et al.* Plano terapêutico farmacêutico para pacientes com leishmaniose tegumentar americana e visceral com foco na segurança do paciente/ Pharmaceutical care plan for patients with american and visceral tegumentary leishmaniasis with a focus on patient safety. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 2, n. 5, p. 4502-4518, 2019. DOI: 10.34119/bjhr2n5-054. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/4029>. Acesso em: 18 jul. 2023.

VÉLEZ, Iván *et al.* Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 2, p. 351-356, agosto 2010. DOI 10.4269/ajtmh.2010.10-0060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682881/>. Acesso em: 12 jul. 2023.

WARE, JeanAnne M. *et al.* Efficacy and Tolerability of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 73, n. 7, p. e2457-e2562, 28 out. 2021. DOI 10.1093/cid/ciaa1238. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/73/7/e2457/5943554>. Acesso em: 25 jun. 2023.