



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
UnB-HUB/EBSERH

ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOXICIDADE DA
MILTEFOSINA PARA PACIENTES COM
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA E
PROPOSTA DE ROTINA

BRASÍLIA
2023

ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOXICIDADE DA
MILTEFOSINA PARA PACIENTES COM
LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA E
PROPOSTA DE ROTINA

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em
Dermatologia apresentado à Universidade de Brasília
– Hospital Universitário de Brasília - UnB-
HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do
título de especialista em Dermatologia

Orientadora: Dra. Carmen Déa Ribeiro de Paula

BRASÍLIA
2023

ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E TOXICIDADE DA
MILTEFOSINA PARA PACIENTES COM LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR AMERICANA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
DE BRASÍLIA E PROPOSTA DE ROTINA**

Brasília, 24/02/2023

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Carmen Déa Ribeiro de Paula
Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília - UnB
Orientadora

Prof^a Dr^a Ana Maria Pinheiro Costa
Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília - UnB

Prof^a. Dr^a Izelda Maria Carvalho Costa
Faculdade de Medicina - Universidade de Brasília - UnB

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todas as bênçãos que derrama em minha vida. Agradeço a ti a cada dia a oportunidade que me é dada de ser uma pessoa melhor.

Aos meus pais, irmão, avó e meus filhos peludos, pelo amor incondicional e apoio incansável. Sem vocês nada seria possível.

Ao meu namorado Paulo, pelo amor, carinho e paciência.

Aos amigos e colegas, por dividirem a caminhada e tornar tudo mais leve.

Aos mestres, pela orientação e incentivo constantes.

Aos pacientes, que ao receberem nossos cuidados, tanto nos ensinam.

*"A ideia de que algumas vidas são menos importantes é
a raiz de tudo o que há de errado no mundo."*

Dr. Paul Farmer

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma antropozoonose de importância no Brasil por seu potencial de morbidade. Este trabalho buscou estudar o acompanhamento dos pacientes em uso de miltefosina, uma droga recentemente incluída como tratamento para LTA no SUS, no ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB). Todos os 16 pacientes que fizeram uso da droga na posologia recomendada pelo Ministério da Saúde foram incluídos. Foram analisados via registros médicos eletrônicos e físicos dados clínicos e epidemiológicos, efeitos colaterais e alterações em exames laboratoriais e eletrocardiográficos antes, durante e após o tratamento. Tais dados foram comparados com os de 5 ensaios clínicos disponíveis na literatura, visando identificar as semelhanças e as diferenças entre o grupo do HUB e os demais grupos. Os pontos mais relevantes observados foram a média de idade elevada nos pacientes do HUB, maior incidência de náuseas, necessidade de interrupção por alterações eletrocardiográficas e perda de seguimento após o tratamento. Com base nisso, foi desenvolvido um protocolo de acompanhamento complementar para os pacientes em uso desta medicação, adequado às necessidades de nosso ambulatório.

Palavras-chave: miltefosina, tratamento, leishmaniose, tegumentar, cutânea, mucosa

ABSTRACT

American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is an important anthroponosis in Brazil due to its potential morbidity. This work sought to study the follow-up of patients using miltefosine, a drug recently included as a treatment for ACL in the SUS (Brazilian public healthcare system), at the Dermatology outpatient clinic of the Hospital Universitário de Brasília (HUB). All 16 patients who used the drug at the dosage recommended by the Brazilian Ministry of Health were included. Clinical and epidemiological data, side effects and alterations in laboratory and electrocardiographic tests before, during and after treatment were analyzed via electronic and physical medical records. Such data was compared with those of 5 clinical trials available in the literature, aiming to identify similarities and differences between the HUB group and the studies' groups. The most relevant points observed were the higher mean age of patients at the HUB, higher incidence of nausea, need for interruption due to electrocardiographic changes, and loss of follow-up after treatment. Based on this, a complementary follow-up protocol was developed for patients using this medication, adapted to the needs of our outpatient clinic.

Keywords: miltefosine, treatment, leishmaniasis, tegumentary, cutaneous, mucosal

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Efeitos colaterais relatados pelos pacientes em uso de miltefosina no HUB	20
Tabela 2. Exames laboratoriais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB	21
Tabela 3. Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Colômbia)	24
Tabela 4. Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Guatemala)	25
Tabela 5. Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Colômbia e Guatemala)	26
Tabela 6. Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2008 (Bolívia)	27
Tabela 7. Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Machado 2010 (Bahia)	28
Tabela 8. Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Vélez 2010 (Colômbia)	29
Tabela 9. Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Chrusciak-Talhari 2011 (Manaus)	31
Tabela 10. Análise do p-valor das comparações entre os pacientes do HUB e dos estudos avaliados	33
Tabela 11. Perda de seguimento dos pacientes do HUB	35
Tabela 12. Proposta de protocolo de acompanhamento dos pacientes em uso de miltefosina no HUB	37

LISTA DE ABREVIATURAS

BA: Bahia

CDC: Centros de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês: Centers for Disease Control and Prevention)

Cont: continuação

CPK: creatinofosfoquinase

CTCAE: Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (do inglês: Common Terminology Criteria for Adverse Events)

DF: Distrito Federal

ECG: eletrocardiograma

GM-CSF: Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (do inglês Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)

GO: Goiás

Hb: hemoglobina

HUB: Hospital Universitário de Brasília

L. (L.): Leishmania (Leishmania)

L. (M.) : Leishmania (Mexicana)

L. (V.): Leishmania (Viannia)

LT: leishmaniose tegumentar

MG: Minas Gerais

MAPA: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: reação em cadeia de polimerase (do inglês: polymerase chain reaction)

Rename: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS: Sistema Único de Saúde

TDR: Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais (do inglês: Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases)

TGO: transaminase oxalacética (idêntico a AST: aspartato aminotransferase)

TGP: transaminase pirúvica (idêntico a ALT: alanina aminotransferase)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS	38
8. ANEXOS	
8.1. ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética	41

1. INTRODUÇÃO

1.1. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma antropozoonose causada por protozoários do gênero *Leishmania*, que afeta a pele, as mucosas ou ambas (1). A transmissão ocorre por picada da fêmea do flebótomo, que inocula o parasita na pele (1). No Brasil os insetos são do gênero *Lutzomyia* (conhecidos como mosquito palha, tatuquira ou birigui). (15)

Alguns exemplos de possíveis reservatórios naturais são roedores, marsupiais, edentados (como tamanduás e preguiças) e canídeos silvestres. É importante ressaltar que, apesar de existirem vários registros de infecção em animais domésticos, não há evidências científicas que mostrem estes animais como reservatórios. Os mesmos são, portanto, considerados hospedeiros acidentais. Não se recomenda ações de vigilância de animais silvestres ou domésticos. (3)

O período de incubação no homem é de 2 semanas a 2 anos; em média 2 a 3 meses. (15)

São sete as espécies de leishmanias que causam leishmaniose tegumentar em território brasileiro. As mais importantes são *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*. No território que engloba Goiás e o Distrito Federal, temos a presença das duas primeiras espécies. (15)

A *L. (V.) braziliensis* foi a primeira espécie de *Leishmania* descrita e é a espécie mais prevalente em toda a América Latina. Já a *L. (L.) amazonensis* tem presença marcante no território da Amazônia Legal, ampliando-se também para alguns territórios das regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste (Goiás) e Sul. (3)

A LT pode ser classificada em cutânea e mucosa. A forma cutânea é a mais comum, correspondendo a mais de 90% dos casos. É caracterizada por úlcera cutânea, em geral única. (1) A forma mucosa (também conhecida como cutâneo-mucosa ou mucocutânea) é causada por metástase do parasito por via hematogênica para as mucosas da nasofaringe. (1, 15)

A úlcera da forma cutânea é indolor e clinicamente apresenta bordas elevadas e regulares (“em moldura”) e fundo granuloso com ou sem exsudato. Existem também outros tipos especiais dentro da forma cutânea, as formas cutânea difusa e cutânea disseminada, as quais não serão discutidas neste

texto. No quadro mucoso há acometimento da nasofaringe (mucosas nasal, bucal e faríngea), com destruição tecidual e edema que leva a sintomas como coriza, obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, odinofagia, rouquidão e tosse. (15)

A doença apresenta baixa letalidade, porém pode levar a quadros de grande morbidade principalmente em sua forma mucosa, com deformações importantes que impactam na qualidade de vida e capacidade laboral das pessoas afetadas. Apesar de seu potencial de morbidade, ainda trata-se de doença negligenciada, possivelmente por acometer principalmente pessoas de baixa renda, negros e indígenas. (1)

1.2. MILTEFOSINA

A miltefosina (hexadecilfosfocolina) surgiu na década de 1980, sendo primeiramente utilizada como droga tópica para tratamento de metástases cutâneas de neoplasias de mama (2). Foi descrita em 1987 como possível tratamento para a leishmaniose (12), tendo sido aprovada pela primeira vez com esta indicação em 2002, na Índia, após um trabalho de colaboração entre o governo da Índia, a empresa Aeterna Zentaris e o Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (TDR-OMS) (2;13).

A miltefosina é um leishmanicida que tem como mecanismo de ação a inibição da biossíntese de fosfolípidos e esteróis na membrana celular de várias espécies de *Leishmania*, o que interfere na sinalização celular e permeabilidade da membrana e leva à apoptose em promastigotas e amastigotas. (2)

Após sua ingestão, a droga é absorvida pelo trato gastrointestinal e distribuída para os tecidos corporais, principalmente rins, mucosa intestinal, fígado, pulmão e baço. É metabolizada principalmente pela fosfolipase D, liberando metabólitos que são aproveitados no metabolismo intermediário. (2,19) A meia-vida terminal é de cerca de 150 a 200 horas (6 a 8 dias) em adultos, apesar de um estudo ter identificado 31 dias. (16) Cerca de 0,2% da droga ingerida é eliminada por via renal sem ser metabolizada. (19)

A miltefosina tem como efeitos adversos mais comuns as náuseas e os vômitos (21-60% dos pacientes), mas estes são em geral leves e transitórios, não interferindo na continuidade do tratamento na maioria dos casos. Também é frequente o aumento transitório de transaminases, ureia e creatinina

(5-32% dos pacientes). Outros efeitos adversos também já foram relatados, desde os mais leves, como urticária, tontura e inapetência, aos mais graves, como síndrome de Stevens-Johnson. (2)

1.3. MILTEFOSINA NO BRASIL

No Brasil, a liberação da miltefosina ocorreu inicialmente para Leishmaniose Visceral Canina, pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), em outubro de 2016. (14)

A Portaria n° 3.047, de 28 de novembro de 2019, que estabeleceu a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) de 2020, incluiu a miltefosina ao Anexo II da Rename, finalmente incorporando ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil o primeiro tratamento por via oral para o tratamento da LT. (2)

Antes da miltefosina, todos os medicamentos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS) eram de uso parenteral (intravenosos, intramusculares ou intralesionais). (1). Considerando que a população geralmente afetada pela LT é, além de vulnerável socioeconomicamente, também marginalizada e residente em áreas de difícil locomoção, a disponibilidade de tratamento por via oral traz maior acessibilidade e aumenta as chances de aderência ao tratamento. (2)

A dose preconizada de miltefosina pelo SUS é de 2,5 mg/kg/dia, via oral, de 12 em 12 ou 8 em 8 horas, limitada a 3 cápsulas por dia. A ingestão da cápsula após as refeições visa evitar efeitos colaterais gastrointestinais como náuseas e vômitos. A duração do tratamento é de 28 dias, divididos em duas etapas de 14 dias por uma reavaliação médica ao final da segunda semana. (2)

No ambulatório de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, o início do uso da droga por nossos pacientes no ano de 2022 trouxe a necessidade de uma avaliação e comparação mais aprofundada entre nossos pacientes e os dados já existentes na literatura e uma possível adequação do protocolo de seguimento para as necessidades de nosso serviço.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho traz como objetivo geral estudar o acompanhamento dos pacientes em uso de miltefosina no tratamento de leishmaniose tegumentar no HUB.

Como objetivos específicos, temos:

- Identificar as indicações de uso, efeitos colaterais e resposta clínica dos pacientes;
- Comparar os dados obtidos de nossos pacientes com os disponíveis na literatura;
- Desenvolver um protocolo de acompanhamento complementar para os pacientes em uso desta medicação, adequado às necessidades de nosso ambulatório.

3. METODOLOGIA

O delineamento do estudo foi observacional transversal (retrospectivo), com revisão de prontuário e resultado de exames laboratoriais, somado a revisão de literatura acerca do uso de miltefosina para leishmaniose tegumentar na América Latina para posterior comparação com os dados coletados.

Primeiramente buscou-se obter dados da literatura referentes a estudos clínicos com uso da miltefosina na leishmaniose cutânea. Para isso, a ferramenta de busca avançada do PubMed foi escolhida, com o uso dos termos “miltefosine”, “leishmania”, “cutaneous” e “treatment” e seleção do campo “clinical trial”. Tal busca retornou 16 resultados. Destes, 11 foram descartados por não se relacionarem com o objetivo da pesquisa (1 incluiu apenas crianças, 1 era uma prévia de um estudo que foi utilizado como referência, 3 sobre farmacocinética da droga, 1 sobre termoterapia, 3 sobre *Leishmania major* - que não ocorre nas Américas - e 2 sobre associação de miltefosina e GM-CSF), restando assim 5 estudos para comparação.

Também foram obtidos da literatura os agentes etiológicos mais frequentes em nossa região e nosso serviço. Em um estudo de 2006 feito com pacientes do ambulatório de Leishmaniose da Dermatologia do HUB, 21 amostras de pacientes passaram por PCR para identificação da espécie. Destas, 16 foram identificadas como *L. (V.) braziliensis* (76%), 3 como *L. (L.) amazonensis*, 1 como *L. (V.) shawi* e outra como sendo do subgênero *Viannia*.

Após, todos os 295 pacientes atendidos em nosso ambulatório de Leishmaniose entre 01/01/2022 a 31/08/2022 foram triados via AGHU, o sistema de prontuário eletrônico em uso no hospital. Foram incluídos no estudo os pacientes que fizeram uso de miltefosina na dose diária preconizada pelo Ministério da Saúde (2,5 mg/kg/dia via oral), totalizando 16 pacientes. Pacientes atendidos no mesmo período que não fizeram uso de miltefosina ou não o utilizaram na dose preconizada pelo MS foram excluídos.

Dentre estes pacientes, foram analisados via prontuário eletrônico e físico e Complab (sistema informatizado de exames laboratoriais) idade no início do tratamento, sexo, forma clínica de LT, provável local de contágio, razão da escolha da miltefosina como tratamento, o relato dos pacientes em relação a efeitos colaterais quando descrito em prontuário, o resultado dos exames laboratoriais

coletados antes, durante e após o tratamento (hemoglobina, creatinina, TGO, TGP e bilirrubina total), a presença de alterações eletrocardiográficas descritas em prontuário antes, durante e após o tratamento, a necessidade ou não de interrupção do uso da medicação e o motivo para tal e a cura clínica em 3 e 6 meses, quando descrita em prontuário.

Os dados obtidos foram então comparados com os já disponíveis na literatura. Para a análise estatística, quando foi possível obter dados similares de ambos, foi utilizado o teste exato de Fisher bicaudal, executado no software Epi Info (versão 7.2.5.0. Atlanta: CDC, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/epiinfo/por/pt_index.html>. Acesso em 28 de janeiro de 2023).

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISE DE DADOS DOS PACIENTES DO HUB

Dezesseis pacientes iniciaram uso de miltefosina em nosso ambulatório na dose de 2,5 mg/kg/dia. A média de idade foi de 56 anos (DP \pm 15 anos). Sessenta e nove por cento eram do sexo masculino e o restante do sexo feminino. Doze apresentavam LT cutânea, 3 cutâneo-mucosa e 1 LT cutânea com possível visceralização. Quanto ao provável local de contágio, 8 pacientes eram moradores ou frequentemente viajavam ao interior de GO, 2 pacientes eram moradores do interior de MG, 2 pacientes eram moradores do DF com viagens frequentes ao interior da BA e 4 não tinham informação concreta em prontuário.

Em relação à razão da escolha pela miltefosina para o tratamento, 5 iniciaram uso devido a falha terapêutica prévia (3 ao antimoniato de meglumina, 1 à pentamidina e 1 à anfotericina B lipossomal), 5 por alterações prévias de ECG, 4 por alterações prévias em exames laboratoriais (1 por aumento de amilase, 1 por aumento de CPK, 1 por aumento de enzimas hepáticas e 1 por aumento de creatinina), 1 por razão social (esquizofrenia) e 1 por recusa de liberação de anfotericina B pela Farmácia de Alto Custo.

Dos 16 pacientes que iniciaram o tratamento, 6 (37,5%) precisaram interrompê-lo em algum momento por efeitos colaterais, sendo que 2 pacientes retomaram o tratamento com posterior conclusão. Três apresentaram aumento de creatinina (um deles na terceira semana de tratamento) e 1 discreta elevação de transaminases, 1 apresentou quadro de disartria e distúrbio de mobilidade e 4 apresentaram alterações no ECG. Destes últimos, 2 já apresentavam alguma alteração em ECG de base (pré-tratamento) e 2 não realizaram ECG antes do início do tratamento.

Dez pacientes concluíram os 28 dias de tratamento. Todos que apresentaram alterações no ECG suspenderam o uso definitivamente por orientação da Cardiologia e 2 perderam seguimento antes do término das 4 semanas. A cura em 3 meses foi de 37,5% (por intenção de tratar) ou 66,6% (considerando apenas os 9 pacientes acompanhados por 3 meses). Já a cura em 6 meses foi de 35,71% (por intenção de tratar) ou 83,3% (considerando apenas os 6 acompanhados por 6 meses). Dois

pacientes foram excluídos da análise de cura em 6 meses pois ainda não haviam completado 6 meses do término do uso da medicação no momento da análise.

Em relação aos efeitos colaterais, considerando o grupo dos 16 pacientes que iniciaram miltefosina, 13 (81,25%) apresentaram algum tipo de queixa. Os sintomas mais frequentes foram gastrointestinais, sendo náuseas referidas por 11 pacientes (destes, 3 também apresentaram vômitos) e 4 com episódios de diarreia. Um paciente queixou de dor e distensão abdominal. Hiporexia, tontura e astenia ocorreram em 2 pacientes cada e turvação visual, mialgia, perda de memória parcial e sintomas gripais em 1 paciente cada. Todos os efeitos colaterais relatados estão citados na tabela 1.

Tabela 1 - Efeitos colaterais relatados pelos pacientes em uso de miltefosina no HUB

Efeito colateral	Número de pacientes
Algum efeito colateral	13 (81,25%)
Náuseas	11 (68,75%)
Vômitos	3 (18,75%)
Diarreia	4 (25%)
Dor abdominal	1 (6,25%)
Distensão abdominal	1 (6,25%)
Hiporexia	2 (12,5%)
Turvação visual	1 (6,25%)
Tontura	2 (12,5%)
Mialgia	1 (6,25%)
Astenia	2 (12,5%)

Tabela 1 - Efeitos colaterais relatados pelos pacientes em uso de miltefosina no HUB (cont.)

Efeito colateral	Número de pacientes
Sintomas gripais	1 (6,25%)
Perda de memória parcial	1 (6,25%)

Fonte: elaborada pela autora.

As alterações laboratoriais foram analisadas nos exames basais, após 2 semanas e ao fim das 4 semanas de tratamento. O critério seguido foi o do CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (21), a partir do grau I, exceto na análise de aumento de creatinina, na qual foram considerados aumentos apenas a partir do grau II. Mais detalhes estão contidos na tabela 2.

Tabela 2 - Exames complementares dos pacientes em uso de miltefosina no HUB

		Sim	Não	Sem dados	Tratamento suspenso
Anemia ¹	Basal	0 (0%)	15 (93,75%)	1 (6,25%)	0 (0%)
	Após 2 semanas	1 (6,25%)	14 (87,5%)	1 (6,25%)	0 (0%)
	Término do tratamento	0 (0%)	9 (56,25%)	3 (18,75%)	4 (25%)
Aumento de creatinina ²	Basal	0 (0%)	15 (93,75%)	1 (6,25%)	0 (0%)
	Após 2 semanas	2 (12,5%)	13 (81,25%)	1 (6,25%)	0 (0%)
	Término do tratamento	0 (0%)	7 (43,75%)	5 (31,25%)	4 (25%)

Tabela 2 - Exames complementares dos pacientes em uso de miltefosina no HUB (cont.)

		Sim	Não	Sem dados	Tratamento suspenso
	Basal	2 (12,5%)	13 (81,25%)	1 (6,25%)	0 (0%)
Aumento de transaminases ³	Após 2 semanas	0 (0%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0 (0%)
	Término do tratamento	0 (0%)	7 (43,75%)	5 (31,25%)	4 (25%)
	Basal	0 (0%)	15 (93,75%)	1 (6,25%)	0 (0%)
Aumento de bilirrubinas ⁴	Após 2 semanas	0 (0%)	14 (87,5%)	2 (12,5%)	0 (0%)
	Término do tratamento	0 (0%)	8 (50%)	4 (25%)	4 (25%)
	Basal	2 (12,5%)	11 (68,75%)	3 (18,75%)	0 (0%)
Alterações no ECG ⁵	Após 2 semanas	3 (18,75%)	10 (62,5%)	3 (18,75%)	0 (0%)
	Término do tratamento	0 (0%)	4 (25%)	8 (50%)	4 (25%)

1 - O critério utilizado para a classificação de anemia foi a do CTCAE (grau I: Hb < 10). A mesma classificação foi utilizada para o valor basal, para facilitar o entendimento.

2 - O critério utilizado para a classificação de aumento de creatinina foi a do CTCAE (grau II: > 1,5 a 3x o basal ou > 1,5 a 3x o VSN). A classificação utilizada para o valor basal foi a do CTCAE grau II (> 1,5 o VSN).

3 - O critério utilizado para a classificação de aumento de transaminases foi a do CTCAE (grau I: > 3x o VSN se valor basal normal ou > 1,5 a 3x o basal se valor basal anormal). A classificação utilizada para o valor basal foi o valor de referência do laboratório (TGO/AST até 32 U/L; TGP/ALT até 33 U/L).

Tabela 2 - Exames complementares dos pacientes em uso de miltefosina no HUB (cont.)

-
- 4 - O critério utilizado para a classificação de aumento de bilirrubinas foi a do CTC AE (grau I: > 3x o VSN se valor basal normal ou > 1,5 a 3x o basal se valor basal anormal). A classificação utilizada para o valor basal foi o valor de referência do laboratório (BT até 1,2 mg/dL)
- 5 - O critério utilizado para alterações no ECG foi a descrição em prontuário.
-

Fonte: elaborada pela autora.

Apenas um paciente apresentou anemia (Hb <10) ao longo do tratamento, que já havia sido resolvida ao término dos 28 dias. Dois pacientes apresentaram aumento de creatinina, mas nenhum deles concluiu o tratamento (um teve a medicação suspensa por contraindicação cardiológica e renal e o outro perdeu seguimento). Dois apresentavam aumento de transaminases basais, sendo 1 já com TGP acima de 3x o valor superior de normalidade (CTCAE), o que permaneceu ao longo do tratamento. Nenhum paciente apresentou alterações de bilirrubinas basais ou ao longo do tratamento.

Dois pacientes possuíam alterações prévias de ECG de acordo com o registro em prontuário (tabela 5). Após 2 semanas, o número era de 3. Ao término dos 28 dias, 4 pacientes precisaram suspender o tratamento, todos por contraindicação cardiológica (um deles também apresentou aumento de creatinina).

4.2. COMPARAÇÃO COM SOTO 2004

O estudo de Soto, 2004, ocorreu na Colômbia e na Guatemala e buscou comparar a eficácia e efeitos colaterais da miltefosina versus placebo nas duas populações. Os pacientes incluídos não podiam apresentar doença em mucosas, enquanto os pacientes avaliados do HUB tinham tanto doença cutânea localizada quanto com envolvimento mucoso, e não poderiam apresentar alterações nos exames laboratoriais prévios. A comparação com os dados dos pacientes do HUB está nas tabelas 3 a 5.

De 73 pacientes colombianos, 7 passaram por identificação da espécie; em todos os casos foi identificada *L. (V.) panamensis*. No grupo de 49 que fizeram uso de miltefosina, a média de idade era de 24 anos (\pm 10 anos) e 86% eram homens. Três haviam apresentado falha prévia a outras terapias.

Dois pacientes não completaram os 28 dias de tratamento (1 não tolerou a medicação e 1 perdeu seguimento). Quarenta pacientes apresentaram cura em 6 meses, 4 falharam e 5 perderam seguimento.

Tabela 3 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Colômbia)

	Brasília (HUB)	Soto 2004 (Colômbia)	p-valor
Pacientes	16	49	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	42 homens 7 mulheres	0,1500
Falha prévia	5	3	0,0179
Tratamento completo	10	47	0,0019
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	40 (81,63%)	0,0003
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	40 (85,10%)	0,4874

Fonte: elaborada pela autora com base em Soto, 2004 (4).

De 60 pacientes guatemaltecos, 46 passaram por identificação da espécie; *L. (V.) braziliensis* foi identificada em 63% e *L. (M.) mexicana* em 37%. Quarenta fizeram uso de miltefosina. Estes possuíam média de idade de 26 anos (± 10 anos) e 98% eram homens. Dez haviam apresentado falha prévia a outras terapias. Dois pacientes não completaram os 28 dias de tratamento, ambos por perda de seguimento. Vinte pacientes apresentaram cura em 6 meses, 18 falharam e 2 perderam seguimento. Dentre os pacientes comprovadamente infectados por *L. (V.) braziliensis*, 5 apresentaram cura, 10 falharam e 1 perdeu seguimento.

Tabela 4 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Guatemala)

	Brasília (HUB)	Soto 2004 (Guatemala)	p-valor
Pacientes	16	40	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	39 homens 1 mulher	0,0056
Falha prévia	5	10	0,7411
Tratamento completo	10	38	0,0047
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	20 (50%)	0,2448
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	20 (52,63%)	0,2324

Fonte: elaborada pela autora com base em Soto, 2004 (4).

Quanto à tolerância, considerando os pacientes dos dois países que utilizaram miltefosina, a náusea foi o efeito colateral mais frequente, ocorrendo em 32 pacientes; 28 relataram vômitos e 5 diarreia. Elevação de creatinina CTCAE grau I ocorreu em 28 pacientes e grau II em 1. Sete apresentaram elevação de TGO e 9 elevação de TGP.

Tabela 5 - Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Colômbia e Guatemala)

	Brasília (HUB)	Soto 2004 (Colômbia e Guatemala)	p-valor
Náusea	11	32	0,0248
Vômitos	3	28	0,3836
Diarreia	4	5	0,0290

Tabela 5 - Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2004 (Colômbia e Guatemala) (cont.)

	Brasília (HUB)	Soto 2004 (Colômbia e Guatemala)	p-valor
↑ Cr	2	1	0,0599

Fonte: elaborada pela autora com base em Soto, 2004 (4).

4.3. COMPARAÇÃO COM SOTO 2008

O estudo de Soto, 2008, ocorreu em Palos Blancos, na Bolívia, e buscou comparar a eficácia e efeitos colaterais da miltefosina versus antimoniato de meglumina nessa população. O autor informa no texto que 94% da LT na Bolívia é causada por *L. (V.) braziliensis*. Aqui também não foram incluídos os pacientes com manifestações em mucosas e deveriam ter exames laboratoriais prévios sem alterações. A comparação com os dados dos pacientes do HUB encontra-se na tabela 6.

De 62 pacientes, 44 fizeram uso de miltefosina. Estes possuíam média de idade de 27 anos e 82% eram homens. Três haviam apresentado falha prévia ao antimoniato de meglumina (e apresentaram cura em 6 meses após o uso de miltefosina). Trinta e nove pacientes apresentaram cura em 3 meses, 4 falharam e 1 perdeu seguimento. Trinta e seis apresentaram cura em 6 meses, 5 falharam e 3 perderam seguimento. Vinte e sete pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais.

Tabela 6 - Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2008 (Bolívia)

	Brasília (HUB)	Soto 2008 (Bolívia)	p-valor
Pacientes	16	44	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	36 homens 8 mulheres	0,2278

Tabela 6 - Comparação entre os efeitos colaterais dos pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Soto 2008 (Bolívia) (cont.)

	Brasília (HUB)	Soto 2008 (Bolívia)	p-valor
Falha prévia	5	3	0,0257
Cura em 3 meses (intenção de tratar)	6	39	0,0001
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	36 (81,81%)	0,0004
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	36 (87,80%)	1,0000
Sintomas gastrointestinais	13	27	0,2182

Fonte: elaborada pela autora com base em Soto, 2008 (6).

A miltefosina foi considerada tão eficaz quanto o antimoniato de meglumina nesta população (sem diferença estatisticamente significativa).

4.4. COMPARAÇÃO COM MACHADO 2010

O estudo de Machado, 2010, ocorreu no centro de referência de Corte da Pedra, na Bahia, e buscou comparar a eficácia e efeitos colaterais da miltefosina versus antimoniato de meglumina nessa população. O autor informa no texto que ao longo de 15 anos apenas *L. (V.) braziliensis* foi isolada nesta população. Os incluídos no estudo não podiam apresentar doença em mucosas, LT disseminada ou uso prévio de antimoniato de meglumina. A comparação com os dados dos pacientes do HUB encontra-se na tabela 7.

Os pacientes possuíam média de idade de 22 anos (\pm 15 anos) e 75% eram homens. 60 pacientes concluíram o tratamento com miltefosina e 58 foram seguidos por 6 meses, dos quais 45 apresentaram cura. Efeitos colaterais ocorreram em 78,3%, com as náuseas e vômitos sendo os mais comuns (24 e 25 pacientes, respectivamente). 17 pacientes relataram cefaleia, 14 dor abdominal, 6

diarreia, 8 tontura e 7 anorexia. O autor cita “moderadas e transitórias alterações de enzimas hepáticas em < 5% dos pacientes”. (8) Nenhum paciente precisou interromper o tratamento.

Tabela 7 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Machado 2010 (Bahia)

	Brasília (HUB)	Machado 2010 (Bahia)	p-valor
Pacientes	16	60	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	45 homens 15 mulheres	0,7501
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	45 (75%)	0,0021
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	45 (77,58%)	1,0000
Náuseas	11	24	0,0511
Vômitos	3	25	0,1440
Diarreia	4	14	1,0000
Hiporexia/anorexia	2	7	1,0000
Dor abdominal	1	14	0,1703
Tontura	2	8	1,0000

Fonte: elaborada pela autora com base em Machado, 2010 (8).

A miltefosina foi considerada mais eficaz que o antimoniato de meglumina nesta população (diferença estatisticamente significativa).

4.5. COMPARAÇÃO COM VÉLEZ 2010

O estudo de Vélez, 2010, ocorreu com militares homens na Colômbia e buscou comparar a eficácia e efeitos colaterais da miltefosina versus antimoniato de meglumina nessa população. 81 pacientes foram submetidos a reação em cadeia de polimerase (PCR) para identificação das espécies, com *L. (V.) panamensis* em 37% dos casos e *L. (V.) braziliensis* em 63%. Os incluídos no estudo não podiam apresentar alterações laboratoriais prévias ou envolvimento de mucosas. A comparação com os dados dos pacientes do HUB encontra-se na tabela 8.

A miltefosina foi utilizada por 145 pacientes. A mediana de idade foi de 23 anos (idades entre 19 e 37 anos). Houve cura em 6 meses de 85 pacientes, com uma taxa de cura de 69,67% (pelo protocolo) ou 58,6% (por intenção de tratar). Trinta e sete pacientes falharam, 21 perderam seguimento e 2 interromperam o uso devido a efeitos colaterais.

Náusea foi o efeito colateral mais comum, relatado por 59 participantes. Outros foram vômitos (44), mialgia (16), artralgia (13), cefaleia (30), anorexia (37), diarreia (6) e dor abdominal (9). Quanto às alterações laboratoriais, 1 paciente apresentou aumento de creatinina, 5 de TGO, 10 de TGP, 11 de amilase e 1 apresentou queda de hemoglobina.

Tabela 8 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Vélez 2010 (Colômbia)

	Brasília (HUB)	Vélez 2010 (Colômbia)	p-valor
Pacientes	16	145	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	145 homens 0 mulheres	0,0000
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	85 (58,62%)	0,0605
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	85 (69,67%)	0,6688
Náuseas	11	59	0,0367

Tabela 8 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Vélez 2010 (Colômbia) (cont.)

	Brasília (HUB)	Vélez 2010 (Colômbia)	p-valor
Vômitos	3	44	0,4004
Diarreia	4	6	0,0096
Hiporexia/ anorexia	2	37	0,3612
↑ Cr	2	1	0,0263

Fonte: elaborada pela autora com base em Vélez, 2010 (7).

A miltefosina foi considerada menos eficaz que o antimoniato de meglumina nesta população (diferença estatisticamente significativa).

4.6. COMPARAÇÃO COM CHRUSCIAK-TALHARI 2011

O estudo de Chrusciak-Talhari, 2011, ocorreu em Manaus e buscou comparar a eficácia e efeitos colaterais da miltefosina versus antimoniato de meglumina em pacientes infectados por *L. (V.) guyanensis*. Os incluídos no estudo não podiam ter realizado algum tratamento prévio. A comparação com os dados dos pacientes do HUB encontra-se na tabela 9.

Dos 60 pacientes que iniciaram terapia, 2 foram excluídos no decorrer do tratamento por identificação de outra espécie de leishmania, 1 por mudança e 1 por diagnóstico de co-infecção por malária. O estudo incluiu 20 crianças e 40 adultos; a média de idade dos pacientes adultos era de 32,5 anos ($\pm 13,4$ anos) e 75% do total de pacientes eram do sexo masculino.

Houve cura em 6 meses de 40 pacientes. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por efeitos adversos; os mais comuns foram vômitos (28), náusea (5) e diarreia (4). Epigastralgia, prurido,

tontura e orquite foram relatados por 2 pacientes cada. Seis pacientes apresentaram elevação leve a moderada de enzimas hepáticas e 4 aumento de creatinina.

A miltefosina foi considerada mais eficaz que o antimoniato de meglumina nesta população (diferença estatisticamente significativa).

Tabela 9 - Comparação entre os pacientes em uso de miltefosina no HUB e no estudo de Chrusciak-Talhari 2011 (Manaus)

	Brasília (HUB)	Chrusciak-Talhari 2011 (Manaus)	p-valor
Pacientes	16	60	-
Sexo	11 homens 5 mulheres	52 homens 18 mulheres	0,7555
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	5 (31,25%)	40 (66,66%)	0,0200
Cura em 6 meses (protocolo)	5 (83,33%)	40 (71,42%)	1,000
Náuseas	11	5	0,0000
Vômitos	3	28	0,0457
Diarreia	4	14	0,0610
Tontura	2	2	0,2022
↑ Cr	2	4	0,6042

Fonte: elaborada pela autora com base em Chrusciak-Talhari, 2011 (9).

5. DISCUSSÃO

À primeira vista, o que mais se destaca na comparação entre os pacientes do HUB e dos estudos observados é a diferença da média de idade. Dos 5 trabalhos avaliados, apenas 1 apresenta média de idade acima de 30 anos, enquanto a média do HUB foi de 56 anos. Em todos os estudos, assim como no HUB, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (incluindo um trabalho apenas com homens). A maioria dos estudos excluiu pacientes com LT mucosa, uma parcela importante dos pacientes tratados no HUB. Apenas o estudo de Chrusciak-Talhari não cita a apresentação mucosa como um critério de exclusão. Muitos pacientes do nosso serviço também já haviam apresentado falha prévia a outra medicação e alguns trabalhos deixaram de incluir tais pacientes.

A tabela 10 agrupa os p-valores obtidos da comparação entre os pacientes tratados no HUB e os estudos clínicos. É importante ressaltar que a amostra do HUB ainda é pequena, por se tratar de medicação recentemente introduzida no serviço.

Tabela 10 - Análise do p-valor das comparações entre os pacientes do HUB e dos estudos avaliados

	Soto 2004 (Colômbia) (p-valor)	Soto 2004 (Guatemala) (p-valor)	Soto 2004 (Colômbia/ Guatemala) (p-valor)	Soto 2008 (Bolívia) (p-valor)	Machado 2010 (Bahia) (p-valor)	Vélez 2010 (Colômbia) (p-valor)	Chrusciak -Talhari 2011 (Manaus) (p-valor)
Sexo	0,1500	0,0056	-	0,2278	0,7501	0,0000	0,7555
Falha prévia	0,0179	0,7411	-	0,0257	-	-	-
Cura em 6 meses (intenção de tratar)	0,0003	0,2448	-	0,0004	0,0021	0,0605	0,0200
Cura em 6 meses (protocolo)	0,4874	0,2324	-	1,0000	1,0000	0,6688	1,0000

Tabela 10 - Análise do p-valor das comparações entre os pacientes do HUB e dos estudos avaliados
(cont.)

	Soto 2004 (Colômbia) (p-valor)	Soto 2004 (Guatemala) (p-valor)	Soto 2004 (Colômbia/ Guatemala) (p-valor)	Soto 2008 (Bolívia) (p-valor)	Machado 2010 (Bahia) (p-valor)	Vélez 2010 (Colômbia) (p-valor)	Chrusciak -Talhari 2011 (Manaus) (p-valor)
Sintomas gastrointestinais	-	-	-	0,2182	-	-	-
Náuseas	-	-	0,0248	-	0,0511	0,0367	0,0000
Vômitos	-	-	0,3836	-	0,1440	0,4004	0,0457
Diarreia	-	-	0,0290	-	1,0000	0,0096	0,0610
Hiporexia/ anorexia	-	-	-	-	1,0000	0,3612	-
Dor abdominal	-	-	-	-	0,1703	-	-
Tontura	-	-	-	-	1,0000	-	0,2022
↑ Cr	-	-	0,0599	-	-	0,0263	0,6042

O p valor foi considerado sem diferença estatisticamente significativa quando $\geq 0,05$ (células verdes) e com diferença quando $< 0,05$ (células vermelhas). As células cinza indicam indisponibilidade de dados para comparação.

Fonte: elaborada pela autora.

A cura em 6 meses pelo protocolo foi considerada sem diferença estatisticamente significativa em relação à do HUB pelo teste estatístico em todos os trabalhos revisados, o que não ocorreu na análise por intenção de tratar. Possivelmente isso se deve à perda de seguimento de metade dos

pacientes no HUB. É importante ressaltar que, como o HUB é o único centro de referência para tratamento da leishmaniose tegumentar no DF e entorno, é improvável que os pacientes que perderam seguimento não tenham apresentado cura clínica, pois em caso contrário provavelmente compareceriam ao retorno.

Tabela 11 - Perda de seguimento dos pacientes do HUB

Durante o tratamento	Término do tratamento	3 meses após o tratamento	6 meses após o tratamento
0 (0%)	4 (25%)	7 (43,75%)	8 (50%)

Fonte: elaborada pela autora.

Em relação aos efeitos colaterais, a náusea foi menos prevalente em 3 dos 4 estudos analisados. Isso pode sugerir uma necessidade de melhor orientação de nossos pacientes em relação à ingestão do medicamento junto às refeições ou mesmo a prescrição de sintomáticos para serem utilizados em caso de necessidade.

Não foi possível comparar a prevalência de alterações no ECG, um importante dado observado em nossa análise, pois tal ponto não foi considerado nos estudos avaliados. Apesar disso, podemos fazer algumas considerações sobre o assunto. O primeiro ponto é que os pacientes de todos os estudos possuíam média de idade muito abaixo dos pacientes de nosso hospital. Pacientes idosos tendem a apresentar mais comorbidades e polifarmácia (20), o que por si só já potencializa a possibilidade de efeitos colaterais.

Dos pacientes de nosso ambulatório que apresentaram alterações no ECG, 2 já possuíam alterações prévias; um apresentava alterações de repolarização ventricular e o outro extrassístoles e fibrilação atrial. Este último, inclusive, teve o uso de antimoniato de meglumina contraindicado pela Cardiologia por esta razão e apresentou ritmo cardíaco irregular 2 semanas após o início da miltefosina. O paciente que apresentava alterações na repolarização ventricular evoluiu com flutter atrial. Os dois pacientes que não possuíam ECG prévio evoluíram com extrassístoles, um na segunda e o outro na terceira semana de tratamento.

Um estudo realizado em nosso próprio serviço e publicado em 2021 (22) já indicava que a miltefosina poderia apresentar cardiotoxicidade. A dose utilizada foi inferior à em bula (1,3 a 2 mg/kg/dia). Tal achado parece se confirmar na prática clínica. O estudo também mostrou que a maioria dos pacientes já apresentava alterações prévias no ECG.

Considerando que os 2 pacientes com alterações prévias evoluíram com quadros mais sérios de alterações no ECG e que os 2 pacientes que não possuíam ECG prévio poderiam já ter alguma alteração pré-tratamento, realizar ECG prévio em todos os pacientes parece sensato, já que trata-se de exame já disponível para os pacientes em uso de antimoniato de meglumina e de baixo custo.

Outra questão relevante em nossos pacientes foi a perda de seguimento de 50% em 6 meses. Apesar de isso sugerir cura clínica, como já discutido acima, a sutileza de alguns sinais de recidiva torna o retorno e a reavaliação importantes para a rápida instituição de novo tratamento caso necessário, reduzindo a morbidade do quadro. Não foi feita comparação de taxa de retorno com os pacientes em uso de antimoniato de meglumina, mas pode ser feito o questionamento: os pacientes em uso de droga oral apresentam mais perda de seguimento pós-tratamento do que os em uso de droga parenteral? Em caso positivo, isso poderia indicar uma menor preocupação com o tratamento, talvez pelos próprios pacientes considerarem tratar-se de quadro menos “sério” por não ter sido utilizada medicação injetável. Esse pensamento deve ser combatido ativamente pelos profissionais de saúde e a importância do retorno e acompanhamento regular por 5 anos após o quadro deve ser enfatizada ao longo do tratamento e durante todas as consultas de retorno.

A despeito da possibilidade de perda de seguimento, a importância da miltefosina para pacientes em vulnerabilidade social, evitando internação ou idas diárias a um serviço de saúde, é inegável. (2) As populações mais afetadas são sabidamente as de baixa renda e residentes em áreas de difícil acesso, inclusive em nosso serviço grande porcentagem dos pacientes não é moradora do DF. A Nota Informativa nº 13 do MS traz que a LT apresenta “coeficiente de detecção entre indígenas e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior que o apresentado para a raça/cor branca”. (2)

Visando uma maior uniformidade de condutas e seguimento dos pacientes em uso de miltefosina em nosso ambulatório, este trabalho busca também propôr uma sugestão de protocolo para acompanhamento, tendo em vista os dados observados.

Tabela 12 - Proposta de protocolo de acompanhamento dos pacientes em uso de miltefosina no HUB

Exames prévios indispensáveis ao início do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemograma ² ● Ureia e creatinina ¹ ● TGO e TGP ¹ ● FAL e GGT ¹ ● ECG ²
<p>Em caso de alteração em quaisquer destes exames a qualquer momento, o acompanhamento do paciente deve ser semanal.</p>	
Prescrição	<p style="text-align: center;">2,5 mg/kg/dia por 28 dias (2 prescrições de 14 dias cada)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 30-45 kg: 2 cápsulas de 50 mg ao dia (12/12h) ● > 45 kg: 3 cápsulas de 50 mg ao dia (8/8h)
Documentos necessários	<ul style="list-style-type: none"> ● Formulário de Prescrição de Miltefosina; <ul style="list-style-type: none"> ○ É necessário fazer a notificação no SINAN ● Termo de responsabilidade/compromisso para miltefosina em duas vias <ul style="list-style-type: none"> ○ Mulheres < 55 anos ○ Mulheres > 55 anos e homens ● Relatório médico justificando a prescrição ● Receita de controle especial em duas vias com quantidade de cápsulas para 14 dias

Tabela 12 - Proposta de protocolo de acompanhamento dos pacientes em uso de miltefosina no HUB
(cont.)

Orientações ao paciente	<ul style="list-style-type: none"> ● Os efeitos colaterais gastrointestinais são os mais comuns (2). Os pacientes devem ser orientados a ingerir a medicação após as refeições (café da manhã, almoço e jantar). Pode ser feita a prescrição de sintomáticos. ● Em caso de vômitos ou diarreia, o paciente deve aumentar a ingestão de líquidos até melhora do quadro, que costuma ser transitório. O aumento da ingestão de líquidos reduz riscos à função renal. (2) ● A miltefosina é teratogênica. Em caso de paciente em idade fértil, deve-se excluir gravidez e comprovar utilização de 2 métodos de contracepção altamente eficazes, sendo um deles de barreira, durante o tratamento e até 5 meses após o término do uso da medicação. (2) ● Enfatizar a importância dos exames e consultas de retorno durante e após o tratamento, mesmo em caso de aparente melhora do quadro.
Retornos pós tratamento	<ul style="list-style-type: none"> ● Após 28 dias de medicação (final do tratamento); ● 3 meses após o fim do tratamento; ● 6 meses após o fim do tratamento; ● 1 ano após o fim do tratamento e a partir de então anual até 5 anos.
1 - Exames exigidos pelo Ministério da Saúde	
2 - Exames sugeridos por este protocolo	

Fonte: elaborada pela autora.

6. CONCLUSÃO

Este trabalho buscou trazer um maior entendimento dos pacientes em uso de miltefosina no HUB, com suas características demográficas, efeitos colaterais e taxas de cura após o uso da medicação. Além disso, também foi feita uma comparação com pacientes de alguns estudos da literatura. A média de idade elevada em nossos pacientes foi um achado importante, assim como a prevalência de interrupção por alterações no ECG, um dado não presente nos estudos que foram utilizados para comparação. A partir das informações obtidas, uma sugestão de protocolo para acompanhamento de nossos pacientes foi desenhada.

Com a diferença nos trabalhos analisados quanto à taxa de cura em pacientes sabidamente infectados por *L. (V.) braziliensis*, devemos considerar a frase de Soto, 2008, em tradução livre: “A quimioterapia deve ser avaliada em cada região endêmica, mesmo que a ‘mesma’ espécie de *Leishmania* cause doença nesses locais.” (6) Estudos mais detalhados, de preferência multicêntricos dentro do Brasil, são necessários para desenhar um panorama mais atualizado da leishmaniose tegumentar, assim como para avaliar as melhores opções de tratamento em cada região em nosso país de dimensões continentais.

7. REFERÊNCIAS

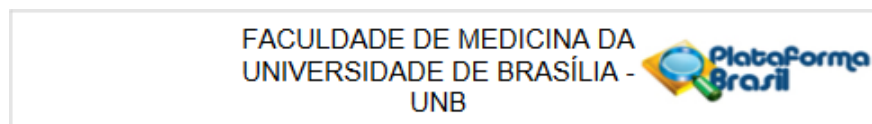
1. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Brasília (DF); 2018.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº13, de 01 de julho de 2020. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. Publicada por Ofício Circular nº 204/2020 de 18 de novembro de 2020.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar. Brasília (DF); 2017.
4. Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A, Luz M, Gutierrez P, Arboleda M, Berman JD, Junge K, Engel J, Sindermann H. miltefosina for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2004 May 1;38(9):1266-72
5. Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jan;7(1):7.
6. Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, Berman JD. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Feb;78(2):210-1.
7. 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 Aug;83(2):351-6.
8. Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, Sousa RS, Talhari A, Penna G, Carvalho EM. miltefosina in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Dec 21;4(12):e912.

9. Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, Lima Machado PR, Talhari S. 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.
10. Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, Prager M, Osorio L, Rojas MX, Pérez M, Nicholls RS, Gore Saravia N. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis.* 2012 Feb 15;205(4):684-92.
11. Barroso, D. H., Gomes, C. M., Silva, A. M. da, & Sampaio, R. N. R. (2021). Comparison of cardiotoxicity between N-methyl-glucamine and miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 96(4), 502–504.
12. Croft, S.L.; Neal, R.A.; Pendergast, W.; Chan, J.H. (1987). "The activity of alkyl phosphorylcholines and related derivatives against *Leishmania donovani*". *Biochemical Pharmacology*. 36 (16): 2633–2636.
13. Hirve S, Kroeger A, Matlashewski G, Mondal D, Banjara MR, et al. (2017) Towards elimination of visceral leishmaniasis in the Indian subcontinent—Translating research to practice to public health. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 11(10): e0005889.
14. Santos, Shammara Noleto. Miltefosina no tratamento de cães com leishmaniose: efeitos hematológicos e bioquímicos. 2018.56f. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos) – Universidade Federal do Tocantins, Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos, Araguaína, 2018.
15. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt>. Acesso em 11/01/2022.

16. Dorlo TP, van Thiel PP, Huitema AD, Keizer RJ, de Vries HJ, Beijnen JH, de Vries PJ. Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Aug;52(8):2855-60. doi: 10.1128/AAC.00014-08.
17. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
18. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(Suppl 1):8
19. Impavido [bula em inglês]. Orlando (FL): Profounda Inc.; 2015.
20. Nascimento RCRMD, Álvares J, Guerra AA Junior, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, Leite SN, Costa KS, Soeiro OM, Guibu IA, Karnikowski MGO, Acurcio FA. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saude Publica*. 2017 Nov 13;51(suppl 2):19s
21. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versão 5.0. Washington (D.C.); 2017
22. Barroso DH, Gomes CM, Silva AMD, Sampaio RNR. Comparison of cardiotoxicity between N-methyl-glucamine and miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2021 Jul-Aug;96(4):502-504

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SEGUIMENTO DOS PACIENTES EM USO DE MILTEFOSINE NO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Pesquisador: ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 06494723.2.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.869.353

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, que tem como objetivo obter um panorama mais fidedigno do uso de miltefosine e desenvolver um protocolo de acompanhamento complementar para os pacientes em uso desta medicação, adequado às necessidades de nosso próprio ambulatório. Serão rastreados via AGHU os pacientes atendidos no ambulatório de Leishmaniose da Dermatologia do HUB que fizeram uso de miltefosine de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde (2,5 mg/kg/dia via oral por 28 dias) no período de 01/01/2022 a 31/08/2022. Dentre estes pacientes, serão analisados via prontuário e Complab a razão da escolha do miltefosine como tratamento, o relato dos pacientes em relação a efeitos colaterais quando descrito em prontuário, o resultado dos exames laboratoriais coletados antes, durante e após o tratamento (hemograma, ureia, creatinina, TGO, TGP, FAL, GGT, bilirrubinas direta e indireta, amilase e lipase), a presença de alterações eletrocardiográficas descritas em prontuário antes, durante e após o tratamento, a necessidade ou não de interrupção do uso da medicação e o motivo para tal e a cura clínica em 3 meses, quando descrita em prontuário. Os dados obtidos serão comparados com os já disponíveis na literatura, visando observar coincidências ou inconsistências.

Objetivo da Pesquisa:

Obter um panorama mais fidedigno do uso de miltefosine no Serviço Dermatologia do HUB e

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

8.1. ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética (cont.)

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.869.353

desenvolver um protocolo de acompanhamento complementar para os pacientes em uso desta medicação, adequado às necessidades de nosso próprio ambulatório.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos:

Como possível risco é importante citar a exposição de dados dos pacientes, o que será ativamente evitado pelos pesquisadores responsáveis.

Benefícios:

Como benefícios do estudo podem ser listados um maior conhecimento do uso da medicação miltefosine na instituição, levando a um maior entendimento de suas indicações, efeitos colaterais e percentual de cura clínica, promovendo um melhor cuidado ao paciente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) da residência médica em Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou adequadamente:

Cronograma, orçamento, currículos dos pesquisadores, termo de concordância e compromisso do pesquisador e termo de concordância institucional do HUB - UnB EBSERH.

Solicitou dispensa do TCLE:

Alegando que - "Serão utilizados dados obtidos dos prontuários médicos. Serão respeitados a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e assegurado que os dados não serão divulgados."

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está adequado em relação às exigências deste Comitê de ética.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após apreciação na reunião dia 25/01/2023 do colegiado CEP/FM o projeto foi aprovado.OBS: De acordo com a Resolução CNS 466/12, nos inciso II.19 e II.20, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parciais e final do seu projeto de pesquisa. Bem como a

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

8.1. ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética (cont.)

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.869.353

notificação de eventos adversos, de emendas ou modificações no protocolo para apreciação do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2053833.pdf	09/01/2023 20:24:34		Aceito
Outros	12_Lattes_dra_Carmen.pdf	09/01/2023 20:23:13	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Outros	11_Lattes_Aridne.pdf	09/01/2023 20:22:53	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Outros	10_Resumo_estruturado.pdf	09/01/2023 20:22:32	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Cronograma	09_Cronograma_atualizado.pdf	09/01/2023 20:22:12	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Orçamento	08_Planilha_de_orcamento.pdf	09/01/2023 20:21:53	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Outros	07_Termo_de_concordancia_da_proposante.pdf	09/01/2023 20:21:42	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Declaração de concordância	06_Termo_de_concordancia_institucional.pdf	09/01/2023 20:21:12	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	05_Projeto_de_pesquisa_EDITAVEL.docx	09/01/2023 20:21:05	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	04_Solicitacao_de_dispenza_do_TCLE.pdf	09/01/2023 20:20:54	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Outros	03_Termo_de_responsabilidade_e_compromisso_do_pesquisador.pdf	09/01/2023 20:20:46	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Outros	02_Carta_de_encaminhamento.pdf	09/01/2023 20:20:03	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito
Folha de Rosto	01_Folha_de_rosto.pdf	09/01/2023 20:19:03	ARIDNE SOUZA COSTA CAMPOS	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** cepfm@unb.br

8.1. ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética (cont.)

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 5.868.353

Não

BRASILIA, 30 de Janeiro de 2023

Assinado por:

**Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))**

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)31071-7170 **E-mail:** capfm@unb.br