

MEDICAMENTOS DE USO ORAL EM MONOTERAPIA OU ASSOCIAÇÕES PARA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

APRESENTAÇÃO

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.

A leishmaniose, em suas duas formas, 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. Devido a esse cenário, que se identifica a relevância de se realizar o monitoramento dos 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, neste caso, pela leishmaniose tegumentar americana.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

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). 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).

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).



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).

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-fosfolípídio 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 100 mg/kg/dia, porém não apresentou resultados positivos (13).

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; Amphotericina B (AmBisome®); Macrolídeo poliênico; Eflornitina; Metronidazol; Antimoniato de Meglumina (Pentostam™) e Stibogluconato de sódio (SbV); Sitamaquine; Allopurinol; Dapsone; Itraconazol; Cetoconazol; Posaconazol e Sulfato de Zinco (18). Outras drogas ocasionalmente utilizadas para leishmaniose cutânea, porém não aprovadas pelo FDA: 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.

PANORAMA DA TECNOLOGIA PARA O SUS

Para contextualizar os achados do MHT como panorama do SUS, foi elaborado um questionário e enviado a dezenove especialistas, entre eles, profissionais da assistência, pesquisadores e gestores, obtendo-se nove respostas. As perguntas diziam respeito a quais medicamentos merecem ser monitorados quanto à 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.

Dentre os medicamentos, aqui mencionados, 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.

RECOMENDAÇÕES

Este trabalho avaliou tanto os medicamentos orais que vem sendo utilizados 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 evidências 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. Entretanto, como os estudos utilizando o Fluconazol vêm apresentando resultados satisfatórios, recomenda-se, apesar das poucas evidências, o seu monitoramento em associação com antimoniato de meglumina.

EXPEDIENTE

Elaboração: Juliana da Motta Girardi¹; Daniel Savignon Marinho²; Flávia Tavares Silva Elias¹; Daniella Cristina Rodrigues Pereira¹

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.

Apoio: Programa de pesquisa em Leishmanioses: uma solução para saúde pública e Projeto Ações para apoio a governança regulatória de produtos sujeitos a vigilância sanitária.

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: pepts@fiocruz.br

Projeto Gráfico e Fotografia: Sergio Velho Junior - Núcleo de Educação a Distância - Escola Fiocruz de Governo - Brasília, Brasil.

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

Agradecimentos aos informantes chave consultados.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2a. 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/doi/10.1093/cid/civ124>
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 C57BL/6 TT - The use of azithromycin 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 (Vianna) 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 (Vianna) 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 access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by Leishmania (Vianna) 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/doi/10.1186/14752875420>
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.