

**Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto René Rachou  
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

**TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA NAS AMÉRICAS: EFETIVIDADE E  
CUSTOS DIRETOS MÉDICOS DAS OPÇÕES TERAPEUTICAS DISPONÍVEIS NO  
BRASIL**

por  
Janaína de Pina Carvalho

Belo Horizonte  
2023

**TESE**

**DSC - IRR**

**J.P. CARVALHO**

**2023**

JANAÍNA DE PINA CARVALHO

**TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA NAS AMÉRICAS: EFETIVIDADE E  
CUSTOS DIRETOS MÉDICOS DAS OPÇÕES TERAPEUTICAS DISPONÍVEIS NO  
BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva – área de concentração Saúde Coletiva.

**Orientação:**

Dra. Gláucia Fernandes Cota

**Coorientação:**

Dra. Tália Santana Machado de Assis

Belo Horizonte

2023

O presente trabalho foi realizado com apoio de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) - Código de Financiamento 001.

C331t Carvalho, Janaína de Pina.  
2023

Tratamento da leishmaniose mucosa nas américas: efetividade e custos diretos médicos das opções terapêuticas disponíveis no brasil / Janaína de Pina Carvalho. - Belo Horizonte, 2023.

150 f. : il. color.

Orientadora: Gláucia Fernandes Cota.

Coorientadoras: Tália Santana Machado de Assis

Tese (Doutorado Acadêmico em Ciências da Saúde), Belo Horizonte, 2023.

Bibliografia: f. 118 - 132.

1. Leishmaniose Mucocutânea/tratamento farmacológico. 2. Doenças Negligenciadas/tratamento farmacológico. 3. Tratamento Farmacológico/tendências. 4. Revisão Sistemática 5. Custos e Análise de Custo/estatística & dados numéricos. I. Título.

CDD 616.936 4

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica:  
Segemar Oliveira Magalhães – CRB/6 1975 FIOCRUZ. Instituto René Rachou.  
Biblioteca de Ciências da Saúde Prof. Zigman Brener

JANAÍNA DE PINA CARVALHO

**TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA NAS AMÉRICAS: EFETIVIDADE E  
CUSTOS DIRETOS MÉDICOS DAS OPÇÕES TERAPEUTICAS DISPONÍVEIS NO  
BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva – área de concentração Saúde Coletiva.

**Banca Examinadora:**

Prof. Dra. Gláucia Fernandes Cota (IRR / Fiocruz Minas) Presidente

Prof. Dra. Tália S. Machado de Assis (IRR/Fiocruz Minas e Cefet-MG) Coorientadora

Prof. Dr. Gustavo Adolfo Sierra Romero (UNB. Faculdade de medicina) Titular

Prof. Dra. Maria Regina Fernandes de Oliveira (UNB. Faculdade de medicina) Titular

Prof. Dra. Márcia Hueb (UFMT) Titular

Prof. Dr. Mônica Viegas Andrade (UFMG) Titular

Prof. Dra. Endi Lanza Galvão (UFVJM) Suplente

Tese defendida e aprovada em Belo Horizonte, 17/02/2023



## DEDICATÓRIA

Mamãe e papai, com amor. Vocês são e sempre serão meu exemplo.

Minha família linda, irmãs, irmão, cunhados e cunhadas, meu amor Lu e, em especial, aos meus amores Luan e Gael, pelos quais segui firme no propósito.

Amo todos vocês.

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora *Gláucia Cota* e à coorientadora *Tália Machado de Assis*, que além da orientação, também dedicaram carinho, atenção, compreensão e uma rica discussão.

À *Taynãna César Simões*, que se dedicou e foi essencial na parte estatística dos dados e participou ativamente da minha qualificação.

*Igor Luiz Cerqueira*, da Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME), Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), Ministério da Saúde, pela atenção dispensada e informações valiosas em tempo hábil.

À toda a equipe do CRL, *Ana, Hugo, Laís, Daniel, Lara* e *Vivi*, por todo o suporte e apoio e, em especial à *Pri* e *Gleizi* também pelas conversas mais amenas, que suavizavam a rotina.

Às amigas de trabalho *Rosiana, Mariana Pedras* e também à *Lucinha* e *Denise Pimenta* (nosso convívio diminuiu, mas o carinho é o mesmo), não só por todo o conhecimento compartilhado, mas pelo ombro amigo, puxão de orelha quando necessário e disposição em ajudar.

À *Sarah*, que chegou “abalando” as estruturas e incentivando todo mundo a sair da zona de conforto. Sua energia, conhecimento e disposição foram fundamentais!

À *Cris Gomes*, uma amizade inesperada, que me fez muito feliz e que me ergueu em momentos de desânimo.

Às amigas de vida inteira, *Lílian* e *Déia*, amigas do condomínio, *Regina, Fabi, Diana, Vaninha, Vanessa* e amiga que a maternidade me deu, *Ingrid* pelo apoio incondicional e compreensão nos momentos ausentes.

Aos professores e funcionários do Programa de pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, por possibilitarem a realização desse trabalho.

À Biblioteca do IRR, em prover acesso gratuito local e remoto à informação técnico-científica em saúde custeada com recursos públicos federais, integrando o rol de referências desta tese, também pela catalogação e normalização da mesma.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), outorga nº 301384/2019 e 420737/2017-0, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), outorga nº 2719024/2018 (processo APQ-00237-18), pelo financiamento proporcionado.

A todos meu sincero MUITO OBRIGADA!

## RESUMO

A leishmaniose mucosa (LM) pode ser considerada a mais negligenciada de todas as formas clínicas de leishmaniose. O número relativamente pequeno de casos, em comparação com a forma cutânea, e a letalidade tradicionalmente aceita como baixa, se confrontada com a forma visceral, ofuscam a alta morbidade representada por uma doença de evolução arrastada, destrutiva, estigmatizante e cercada por muitas incertezas.

Essa doença predomina em populações negligenciadas nas Américas, onde ocorrem aproximadamente 1500 casos por ano. Existem poucos ensaios clínicos em LM, o que explica o baixo nível de evidência que sustenta as recomendações atuais de tratamento, ainda fortemente baseadas no uso de antimoniais pentavalentes. De forma similar, são escassos os estudos econômicos com foco na doença.

O objetivo deste estudo foi estimar a efetividade e o custo direto médico das abordagens terapêuticas disponíveis para LM no Brasil, como informações que podem subsidiar a realização de uma avaliação econômica completa.

Diante da escassez de ensaios clínicos controlados, optou-se por revisão sistemática (RS) abrangente, incluindo estudos com diferentes delineamentos para a produção de uma estimativa da taxa de cura reunindo pacientes tratados com a mesma intervenção.

A estimativa de custos diretos foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), para três esquemas terapêuticos (antimoniato de meglumina, anfotericina B lipossomal e miltefosina), considerando quatro componentes do tratamento: a) medicamento; b) insumos para a saúde associados; c) procedimentos e d) exames complementares.

A RS reuniu vinte e sete estudos e um total de 1.666 pacientes com LM tratados. Os resultados confirmaram que o antimônio ainda é o principal fármaco utilizado no tratamento da LM, com taxa de cura de 63,3% (IC: 56,2 – 69,8%) considerando todos os derivados e doses de antimoniais pentavalentes. A taxa de cura do antimoniato de meglumina em monoterapia ou combinado com pentoxifilina foi de 65,1% (IC: 52,8 – 75,6%) e 77,4% (IC: 51,4 – 91,7%), respectivamente. A taxa de cura com miltefosina (65,2%, IC: 56,4 – 73,0%) foi similar à observada com doses habituais de antimoniais. Por sua vez, foi observada taxa de cura de 39,5% (IC: 16,4 – 68,5%) com anfotericina B desoxicolato, claramente mais baixa que a encontrada

com as formulações lipídicas, estimada em 79,4% (IC: 69,7 – 86,5%). Outras alternativas, como pentamidina, imidazóis e aminosidina, foram avaliadas em um pequeno número de casos e apresentaram taxas de cura variáveis. No geral, a qualidade dos estudos foi considerada baixa, com grande heterogeneidade na população e nas definições de caso e cura, o que limita uma análise global dos dados.

A estimativa de custo direto apontou o tratamento com antimoniato de meglumina como o de menor custo médio por paciente, R\$ 661,45 (US\$ 167,66), seguido do tratamento com miltefosina por R\$ 1.025,39 (US\$ 259,92), ambos em regime de tratamento ambulatorial. Já o custo médio do tratamento com anfotericina B lipossomal foi estimado em R\$ 2.822,13 (US\$ 715,35), considerando administração em regime de internação hospitalar. Em todas as estimativas o componente medicamento foi responsável por mais de 60% do custo total das abordagens terapêuticas estudadas.

Os resultados deste estudo permitem a condução de uma análise econômica completa, próxima etapa deste processo de construção da evidência. Para o presente, estes resultados já apontam as principais deficiências metodológicas que carecem de padronização e podem ajudar no planejamento de estudos clínicos robustos para LM, reduzindo as incertezas no manejo desta grave forma de leishmaniose nas Américas.

**Palavras-chave:** Leishmaniose mucocutânea; terapia medicamentosa; revisão sistemática, custos em saúde.

## ABSTRACT

Mucosal leishmaniasis (ML) can be considered the most neglected of all clinical forms of leishmaniasis. The relatively small number of cases, in relation to the cutaneous form, and the lethality traditionally accepted as low, in relation to the visceral form, overshadow the high morbidity represented by a disease with a slow, destructive, stigmatizing course and surrounded by many uncertainties.

This disease predominates in neglected populations in the Americas, where approximately 1,500 cases occur each year. There are few clinical trials in ML, which explains the low level of evidence supporting the current treatment recommendations, which are still strongly based on the use of pentavalent antimonials. Likewise, economic studies focusing on the disease are scarce.

The goal of this study was to estimate the effectiveness and direct medical cost of the therapeutic approaches available for ML in Brazil, as premises for carrying out a complete economic evaluation.

In view of the scarcity of controlled clinical trials, a comprehensive systematic review (SR) was performed, including studies with different designs to produce an estimate of the cure rate by grouping patients treated with the same intervention.

The estimate of direct costs was carried out from the perspective of the Unified Health System (SUS) for three therapeutic approaches (meglumine antimoniate, liposomal amphotericin B and miltefosine), considering four treatment components: a) drug; b) combined medical products, associated health supplies; c) procedures and d) complementary lab tests.

Twenty-seven studies with different designs were included with a total of 1,666 patients with ML treated. The results confirmed that antimony is still the main drug used in the treatment of ML, with a cure rate of 63.3% (CI: 56.2 – 69.8%) considering all derivatives and doses of pentavalent antimonies. The cure rate for meglumine antimoniate isolated and combined with pentoxifylline was 65.1% (CI: 52.8 – 75.6%) and 77.4% (CI: 51.4 – 91.7%), respectively. The cure rate with miltefosine (65.2%, CI: 56.4 – 73.0%) was similar to that observed with usual doses of antimonials. In turn, a cure rate of 39.5% (CI: 16.4 – 68.5%) was observed with amphotericin B deoxycholate, clearly lower than that found with lipid formulations, estimated at 79.4% (CI: 69.7 – 86.5%). Other alternatives, such as pentamidine, imidazoles and aminosidine, were evaluated in a small number of cases presenting variable cure rates. Overall, the

quality of the studies was considered low, with high heterogeneity in population and case and cure definitions, preventing a more assertive interpretation and extrapolation of the results.

The direct cost analysis pointed out the meglumine antimoniate therapy as the least expensive (US\$ 167.66 per patient), followed by miltefosine (US\$ 259.92), both on an outpatient basis. The average liposomal amphotericin B therapy cost per patient was US\$ 715.35, under hospitalization. In all estimates, the drugs accounted for more than 60% of the total cost for each treatment approach.

These findings can now be used to perform a complete economic analysis, the next step of this evidence building process. For now, the data gathered are already enough to point out the main methodological shortcomings that require standardization before proposing robust clinical trials for LM, an urgent need in order to reduce the uncertainties in the management of this severe form of leishmaniasis in the Americas.

**Keywords:** Leishmaniasis, Mucocutaneous; Drug Therapy; Systematic Review; Health Care Costs

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Hierarquia clássica de evidência para questões sobre efetividade de uma intervenção ou tratamento.....	39
Figura 2 – Proposta da nova pirâmide da medicina baseada em evidências. ....	40
Figura 3 – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com antimoniato de meglumina em dose padrão (20 mg/kg/dia por 30 dias). ....	135
Figura 4 – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com sódio estibogluconato. ....	135
Figura 5 – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com miltefosina.....	136

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação da gravidade da leishmaniose mucosa, de acordo com Llanos-Cuentas et al. (1997).....	29
Quadro 2 – Critério de cura de acordo com pontuação por gravidade da doença, de acordo com Soto et al. (2007). ....	29
Quadro 3 – Classificação de estágios clínicos da leishmaniose mucosa, de acordo com Lessa et al. (2012). ....	30
Quadro 4 – Esquema terapêutico, grupo de pacientes elegíveis e medicamentos complementares necessários a cada terapia sob avaliação. ....	58
Quadro 5 – Número de unidades farmacêuticas consideradas para cada esquema terapêutico em avaliação em cada faixa etária. ....	59
Quadro 6 – Descrição, número e fonte de dados dos procedimentos relacionados a cada uma das intervenções terapêuticas para leishmaniose mucosa em avaliação. ....	61
Quadro 7 – Exames de monitoramento considerados indicados durante tratamento de leishmaniose mucosa com cada alternativa terapêutica. ....	62
Quadro 8 – Valores unitários considerados para cada medicamento incluído nas estimativas de custo de alternativas terapêuticas para leishmaniose mucosa, ano base 2019.....	64
Quadro 9 – Descrição, custo unitário e quantidade dos componentes considerados para cada alternativa terapêutica estudada. ....	66



## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Número médio de pacientes com leishmaniose mucosa no Brasil e média de pesos por grupo de idade e sexo de 2014 a 2018. ....	54
--	----

## **LISTA DE GRÁFICOS DO APÊNDICE**

Gráfico A 1 – Distribuição por faixa etária da média de casos de leishmaniose mucosa, de acordo com o sexo e subgrupos populacionais, em diferentes períodos. ....	138
--	-----

## LISTA DE TABELAS DO APÊNDICE

Tabela A 1 – Média de casos de leishmaniose mucosa por faixa etária, sexo e subgrupos populacionais em diferentes períodos.....	138
Tabela A 2 – Número de casos de leishmaniose mucosa no Brasil e média de casos, estratificados por sexo e faixa etária, no período de 2014 a 2018.....	139
Tabela A 3 – Número de casos de leishmaniose mucosa no Brasil, estratificados por sexo e faixa etária, detalhado para menores de 12 anos, maiores de 50 e 55 anos, no período de 2014 a 2018. ....	140
Tabela A 4 – Média de pesos de pacientes com leishmaniose mucosa no Brasil, por faixa etária, ponderada por sexo, no período de 2014 a 2018. ....	141
Tabela A 5 – Número de ampolas estimado e utilizado de antimoniato de meglumina e pentoxifilina por faixa etária. ....	143
Tabela A 6 – Número de frascos-ampolas de anfotericina B lipossomal por faixa etária. ....	144
Tabela A 7 – Número de cápsulas de miltefosina e de ampolas de medroxiprogesterona (para mulheres em idade fértil) por faixa etária. ....	145
Tabela A 8 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber antimoniato de meglumina, associado ou não à pentoxifilina. ....	147
Tabela A 9 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber anfotericina B lipossomal. ....	148
Tabela A 10 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber miltefosina. ....	149
Tabela A 11 – Custos diretos médicos para cada esquema terapêutico por tratamento de paciente diagnosticado com leishmaniose no Brasil.....	150

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABCL	Anfotericina B complexo lipídico
ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-utilidade
AIO	Análise de impacto orçamentário
AM	Antimoniato de meglumina
AMC	Análise de minimização de custos
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAQ	Ano de vida ajustados por qualidade (QALY, em inglês)
BPS	Banco de Preços em Saúde
c-AMB	Anfotericina B coloidal
Cefet	Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais
CGAFME	Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CRL	Centro de Referência em Leishmaniose
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (em inglês: “ <i>disability-adjusted life years</i> ”),
d-AMB	Anfotericina B desoxicolato
Datusus	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DTNs	Doenças Tropicais Negligenciadas
EA	Eventos Adversos
ECG	Eletrocardiograma
ECR	Estudos clínicos randomizados
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimático (em inglês: “ <i>Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay</i> ”)
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HLGL	Grupo de Termos de Alto Nível (em inglês: “ <i>High Level Group Terms</i> ”)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalos de confiança
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IDRM	Intradermorreação de Montenegro
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IRR	Instituto René Rachou
L-AMB	Anfotericina B lipossomal
LC	Leishmaniose cutânea
LM	Leishmaniose mucosa
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
MedDRA®	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology</i>

MF	Miltefosina
MS	Ministério da Saúde
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde (em inglês: WHO – <i>World Health Organization</i> )
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde (em inglês: PAHO – <i>Pan American Health Organization</i> )
OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PCR	Reação em cadeia da polimerase (em inglês: “ <i>polimerase chain reaction</i> ”)
PNGTS	Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PT	Termo Preferido (em inglês: “ <i>Preferred Term</i> ”)
PTC	Parecer Técnico Científico
Ptx	Pentoxifilina
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade ou “anos com qualidade de vida perfeita” (em inglês: “ <i>quality-adjusted life years</i> ”)
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER, em inglês)
RIFI	Reação de imunofluorescência indireta
RoB 2	fFerramenta de risco de viés Cochrane
RS	Revisão sistemática
Sb <sup>v</sup>	Antimônio pentavalente
SED	Simulações de eventos discretos
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIGTAP/SUS	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SOC	Classificação por Sistemas Órgãos: (em inglês: “ <i>System Organ Classes</i> ”)
SSG	Sódio estibogluconato
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFMT	Universidade Federal de Mato Grosso
UFVJM	Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
YLD	Anos vividos com incapacidade (em inglês: “ <i>years lived with disability</i> ”).

## SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO .....	20
2	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA .....	21
3	OBJETIVOS .....	23
	3.1 OBJETIVO GERAL.....	23
	3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
4	REVISÃO DA LITERATURA .....	24
	4.1 CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DA LEISHMANIOSE MUCOSA.....	24
	4.2 A LEISHMANIOSE MUCOSA .....	25
	4.2.1 <i>Classificações da leishmaniose mucosa</i> .....	28
	4.3 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA LEISHMANIOSE MUCOSA.....	30
	4.3.1 <i>Derivados de antimônio pentavalente</i> .....	31
	4.3.2 <i>Anfotericina B</i> .....	32
	4.3.3 <i>Miltefosina</i> .....	34
	4.3.4 <i>Pentamidina</i> .....	35
	4.3.5 <i>Outras alternativas</i> .....	36
	4.4 PERSPECTIVA ECONÔMICA DAS DECISÕES EM SAÚDE.....	37
	4.5 AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	38
	4.5.1 <i>Revisão sistemática da literatura</i> .....	40
	4.6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	41
	4.6.1 <i>Custos em saúde</i> .....	42
	4.6.2 <i>Quantificação e valoração dos custos</i> .....	43
	4.7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS RELACIONADAS ÀS LEISHMANIOSES.....	45
5	MÉTODOS .....	46
	5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	46
	5.1.1 <i>Delineamento geral, protocolo e registro</i> .....	46
	5.1.2 <i>Crítérios, fontes e estratégias utilizadas</i> .....	46
	5.1.3 <i>Condução da revisão sistemática</i> .....	47
	5.1.4 <i>Síntese dos dados e análise estatística</i> .....	48
	5.1.5 <i>Avaliação de risco de viés</i> .....	50
	5.2 AVALIAÇÃO ECONÔMICA PARCIAL DO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE MUCOSA NO BRASIL.....	51
	5.2.1 <i>Delineamento geral da estimativa de custos</i> .....	51
	5.2.2 <i>Fonte do custo dos medicamentos e insumos associados</i> .....	52
	5.2.3 <i>Fonte do custo dos procedimentos e exames complementares</i> .....	53
	5.2.4 <i>Pressupostos para definição da população em estudo</i> .....	53
	5.2.5 <i>Pressupostos relacionados às intervenções sob avaliação</i> .....	54
	5.2.6 <i>Pressupostos relacionados aos procedimentos (consultas, internação, administração de medicamentos)</i> .....	60
	5.2.7 <i>Pressupostos relacionados aos exames de monitoramento</i> .....	61
	5.2.8 <i>Valoração dos componentes dos esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose mucosa no Brasil</i> .....	63
	5.2.9 <i>Análise de sensibilidade</i> .....	67
6	RESULTADOS.....	68

6.1	ARTIGO 1: “ <i>THE CURE RATE AFTER DIFFERENT TREATMENTS FOR MUCOSAL LEISHMANIASIS IN THE AMERICAS: A SYSTEMATIC REVIEW</i> ” .....	68
6.2	ARTIGO 2: “ <i>ESTIMATING DIRECT COSTS OF THE TREATMENT FOR MUCOSAL LEISHMANIASIS IN BRAZIL</i> ” .....	103
7	CONCLUSÕES .....	113
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PROPOSIÇÕES PARA A PESQUISA E PARA A PRÁTICA .....	114
	REFERÊNCIAS .....	118
	APÊNDICES .....	133
	APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA FINALIZADA EM 15 DE DEZEMBRO DE 2021 .....	133
	APÊNDICE 2 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE COM BASE EM ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	135
	APÊNDICE 3 - MÉTODOS PARA DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	137
	<b>3.1</b> <i>Definição do período de casos de leishmaniose mucosa no Brasil.</i> .....	137
	<b>3.2</b> <i>Estimativa de peso médio dos pacientes com leishmaniose mucosa</i> .....	140
	APÊNDICE 4 – PRESSUPOSTOS E MÉTODOS PARA DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE DE UNIDADES FARMACÊUTICAS DE CADA MEDICAMENTO OU INSUMO PARA A SAÚDE ASSOCIADO AO ESQUEMA TERAPÊUTICO.....	142
	<b>4.1</b> <i>Quantitativo antimoniato de meglumina e pentoxifilina</i> .....	142
	<b>4.2</b> <i>Quantitativo de anfotericina B lipossomal</i> .....	144
	<b>4.3</b> <i>Quantitativo de miltefosina e anticoncepcional</i> .....	144
	APÊNDICE 5 – VALORES DOS COMPONENTES DE CADA ESQUEMA TERAPÊUTICO POR FAIXA ETÁRIA .....	146

## 1 APRESENTAÇÃO

O delineamento desta tese foi realizado em 2018, antes da declaração da situação de pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) pela Organização Mundial da Saúde (OMS, do inglês *World Health Organization*, WHO), em 2020, divulgada no Brasil pela Organização Panamericana da Saúde (OPAS, em inglês *Pan American Health Organization*, PAHO) (OPAS; OMS, 2020). O propósito inicial era produzir uma avaliação econômica completa que subsidiasse recomendação para tratamento da forma mucosa da leishmaniose. As informações de eficácia seriam oportunizadas pelo ensaio clínico de fase 3 “*Estudo multicêntrico de avaliação da eficácia e segurança da miltefosina em comparação com anfotericina B lipossomal para tratamento de leishmaniose mucosa*”, iniciado em 2018. A partir deste estudo, proposto e coordenado pela equipe do Centro de Referência em Leishmaniose (CRL) do Instituto René Rachou (IRR) – Fiocruz Minas, pretendia-se realizar, na sequência, uma análise econômica de custo-efetividade (ACE), seguida por análise de impacto orçamentário (AIO).

A pandemia de COVID-19 desorganizou os serviços de saúde, impactando significativamente o recrutamento de pacientes para o estudo clínico, que teve a sua extensão prorrogada em mais de dois anos.

Diante da indisponibilidade de dados de eficácia provenientes do ensaio clínico de fase 3, a estratégia adotada foi a reunião de dados de efetividade através de revisão sistemática da literatura, seguida por levantamento de custos, premissas para um estudo de custo-efetividade. Assim, essa tese é composta por uma revisão sistemática da literatura e uma estimativa de custos diretos médicos para as opções terapêuticas disponíveis para leishmaniose mucosa (LM) no Brasil, informações que devem ajudar a subsidiar decisões terapêuticas e políticas públicas para uma doença endêmica e negligenciada de grande relevância para as Américas.



## 2 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

As leishmanioses são um grupo de doenças classificadas como negligenciadas por afetarem majoritariamente populações vulneráveis, que recebem pouco investimento da indústria farmacêutica. Elas resultam do subdesenvolvimento, perpetuam a pobreza e geram consequências sociais e econômicas devastadoras (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2020; ZICKER; ALBUQUERQUE; FONSECA, 2019). Esse grupo de doenças é causado por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitido pela picada de insetos infectados, podendo se manifestar nas formas visceral (LV) e tegumentar (LT), esta última com potencial para causar acometimento cutâneo (LC) ou mucoso (AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.*, 2007; BRASIL, 2017a). A LM é considerada a forma mais grave de LT, devido ao seu caráter destrutivo e potencial para gerar dano funcional nos tratos respiratório e digestivo. O envolvimento mucoso ocorre caracteristicamente anos após o aparecimento das lesões cutâneas, embora também possa ser detectado simultaneamente com o envolvimento cutâneo (MARSDEN, P. D., 1986). A possibilidade de recidiva é sempre uma preocupação após o tratamento de LT (MACHADO, P. R. L. *et al.*, 2007; NETTO *et al.*, 1990), por outro lado, de modo geral, óbito é um evento inesperado, tendo em vista o acometimento restrito à pele e mucosas provocado pela doença. Ainda assim, a letalidade por LT, de acordo com registros do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), do Ministério da Saúde (MS) do Brasil, ao longo dos últimos anos, tem se revelado surpreendentemente alta. Estudo recente aponta possível relação da letalidade a fatores socioeconômicos, à capacidade instalada dos serviços de saúde e à toxicidade ao tratamento, agravada por algumas condições clínicas, e não à doença diretamente (BRASIL, 2022b; SOUZA, 2018).

As recomendações mais recentes para tratamento da LM são ainda baseadas em evidências clínicas de baixa ou muito baixa qualidade. De acordo com as diretrizes de tratamento para as Américas, os derivados de antimônio pentavalente (Sb<sup>v</sup>), associados ou não à pentoxifilina, permanecem fortemente recomendados, enquanto outras alternativas, como anfotericina B lipossomal (L-AMB) e miltefosina (MF) possuem recomendação de uso fraca, dada a escassez de estudos clínicos robustos (PAHO, 2022).

Além do critério eficácia, decisões terapêuticas devem considerar aspectos como segurança, comodidade, aceitabilidade e custo. De forma sucinta, a escolha de uma tecnologia em detrimento de outra exige ponderação entre as consequências

para a saúde e o seu custo. Nesse contexto, avaliações econômicas se apresentam como um parâmetro importante a ser considerado nas decisões em saúde, visto que, elas levam em consideração o custo de oportunidade. Os estudos econômicos contribuem para a alocação mais eficiente de recursos reconhecidamente limitados (BRASIL, 2014), e são ainda mais relevantes no contexto das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) (ASSIS, T. M. DE; RABELLO; COTA, 2021).

A fim de produzir parâmetros para subsidiar a tomada de decisão sobre o tratamento de LM, o presente estudo apresenta uma estimativa da efetividade dos tratamentos baseada em revisão sistemática da literatura e dos custos diretos médicos envolvidos com as diferentes alternativas terapêuticas disponíveis nas Américas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Estimar a efetividade e o custo direto médico das abordagens terapêuticas disponíveis para leishmaniose mucosa nas Américas, como premissas para a realização de avaliação econômica completa.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Estimar a taxa de cura e de eventos adversos observada com os diferentes tratamentos medicamentosos para leishmaniose mucosa descritos na literatura científica
2. Estimar os custos diretos médicos de três alternativas terapêuticas para leishmaniose mucosa: anfotericina B lipossomal, miltefosina e antimoniato de meglumina.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1 Contexto epidemiológico da leishmaniose mucosa

De acordo com a OMS, em 2018, 92 países ou territórios eram endêmicos ou já haviam relatado casos de LT. Atualmente estima-se que ocorram mais de 1 milhão de novos casos de LT por ano (ALVAR *et al.*, 2012; WHO, 2022). Enquanto a LV se concentra em poucos países (mais de 90% dos casos globais são notificados por dez países), a LT está amplamente distribuída por três regiões: Américas, bacia Mediterrânea e Ásia ocidental (ALVAR *et al.*, 2012).

Nas Américas, a OPAS tem empreendido esforços para reunir dados de notificação na região por meio do sistema de notificação SisLeish – OPAS/OMS. De acordo com essa plataforma, nos últimos 20 anos (2001 a 2020), dezoito países notificaram 1.067.759 casos de LC e LM (média anual de 53.387 casos), sendo o Brasil responsável pelo maior percentual de casos: 41% (16.432) dos registros em 2020 (total de 39.705) (OPAS; OMS, 2021b). Ainda de acordo com o SisLeish, 3,4% a 4,3% das notificações com forma clínica informada mencionam acometimento mucoso.

Por sua vez, com base no SINAN / MS, no Brasil, foram identificados 288.133 casos de LT entre os anos 2007 e 2020 (anos com informações disponíveis) e desses, 6% (17.079 casos) foram identificados com a forma clínica mucosa. Entre os casos de LM notificados, predominam homens (76%) e a maior parte dos pacientes tem mais de 20 anos de idade (74%). A região com maior número de notificações de LM é a norte (38%), seguida da centro-oeste (21%), sudeste (19%), nordeste (17%) e sul (5%) (BRASIL, 2022b). Com uma média de menos de 1500 casos/ano nos últimos anos no Brasil, estimativa sujeita a alguma subnotificação, o impacto da LM se relaciona não ao contingente acometido ou a sua letalidade, mas à morbidade envolvida, ou seja, a desfechos não fatais ao longo da vida e que determinam a carga da doença. Justamente por permitir comparar parâmetros complementares aos indicadores tradicionais em saúde, a carga de doença é usualmente utilizada por gestores para estabelecer prioridades de investimentos. O indicador normalmente utilizado é o DALY ou “anos de vida perdidos ajustados por incapacidade” (em inglês: “*disability-adjusted life years*”), que além de informações sobre mortalidade, ou anos de vida perdidos por morte prematura, incorpora também os anos de vida vividos com saúde abaixo do ideal devido à condição (avalia tanto mortalidade quanto morbidade) (CHEN *et al.*,

2015). Para doenças não fatais, tal como a LT, onde se inclui a LM, o DALY tem sido substituído pelo indicador denominado YLD ou “anos vividos com incapacidade” (em inglês: “*years lived with disability*”). Confirmando a importância destes “novos” parâmetros em saúde para a compreensão e comparação do impacto das doenças, dois estudos avaliando a carga global de doenças com dados de 2017 mostram um DALY maior para LV (7,2 por 100.000) que para LT (3,4 por 100.000), provavelmente devido à maior letalidade de LV, enquanto o YLD é menor para LV (0,8 mil) do que para LT (263,6 mil), pelo mesmo motivo, se vive mais tempo com LT, porém com mais incapacidades (JAMES *et al.*, 2018; KYU *et al.*, 2018).

#### 4.2 A leishmaniose mucosa

As leishmanioses são um conjunto de síndromes clínicas causadas por protozoários de mais de 20 espécies do gênero *Leishmania* e são transmitidas pela picada de insetos vetores (flebotomíneos fêmeas). As manifestações clínicas dependem da espécie do parasito infectante, cujo potencial de transmissão está relacionado à sua afinidade com o vetor, além de características genéticas e adquiridas do hospedeiro, em especial do padrão de resposta imune. Como descrito anteriormente, as formas clínicas podem ser divididas em LV (mais grave, devido à letalidade se não tratada) e LT (mais prevalente), que inclui acometimento cutâneo ou mucoso (BURZA; BOELAERT, 2018; COLMENARES *et al.*, 2002; CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014).

A definição de LM é um desafio, tendo em vista que não há um consenso entre autores e os termos “leishmaniose mucosa” ou “leishmaniose cutaneomucosa” são usados indistintamente para diferentes apresentações clínicas em que algum acometimento mucoso seja observado (PEDRAS, 2021). Segundo a OMS, LM deveria ser designação aplicada exclusivamente à leishmaniose tegumentar com acometimento mucoso de ocorrência nas Américas (WHO, 2010), em especial aquela causada por *L. (Viania) braziliensis*, coincidindo com a doença descrita historicamente por Marsden e denominada no passado de Espúndia (MARSDEN, P. D., 1986, 1994; MARSDEN, PHILIP D *et al.*, 1984). Neste sentido, percebe-se que as tradicionais designações leishmaniose do “Velho Mundo” ou “Novo Mundo” (MONGE-MAILLO, BEGOÑA; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013; WHO, 2010) tampouco são suficientes para distinguir as diferentes formas clínicas com que a doença se apresenta no continente americano.

Exemplo dessa diversidade de apresentações, salienta-se a existência de acometimento mucoso concomitante e contíguo à lesão de pele, de evolução não tão crônica, muitas vezes sugerindo tratar-se do local da infecção primária pela picada do flebótomo (BRASIL, 2017a; MARSDEN, P. D., 1986; MARSDEN, PHILIP D *et al.*, 1984), muito distinta da forma mucosa isolada e tardia. Em contraste, ainda se encontra na literatura a terminologia cutaneomucosa empregada para nomear a doença unicamente com base no risco potencial de acometimento mucoso tardio, ainda que inexistente ao diagnóstico da lesão de pele, trazendo mais ambiguidade no âmbito da vigilância epidemiológica, da assistência e da pesquisa (BURZA; BOELAERT, 2018; REITHINGER *et al.*, 2007). Para permitir a delimitação do foco deste estudo, adotou-se aqui a definição pragmática de LM como a doença por *Leishmania* e envolvimento mucoso, com ou sem acometimento cutâneo, simultâneo ou prévio, e de ocorrência nas Américas. Com essa abrangência, a espécie mais relacionada à ocorrência de LM é *L. (V.) braziliensis* (MARSDEN, P. D., 1986; MARSDEN, PHILIP D *et al.*, 1984), seguida em menor frequência por *L. (Viania) panamensis* e *L. (Viania) guyanensis* (GUERRA *et al.*, 2011; MARSDEN, P. D., 1994; OSORIO; CASTILLO; OCHOA, 1998) e relatos esporádicos com *L. (Viania) peruviana*, híbrido *L. (V.) braziliensis- L. (V.) peruviana*, *L. (Leishmania) amazonensis* e *L. (Leishmania) mexicana* (MARSDEN, P. D., 1994; OPAS; OMS, 2021a).

Sob o aspecto clínico, a mucosa nasal é, em geral, o local inicial e mais acometido na LM. Os sintomas iniciais da LM são inespecíficos e incluem coriza e coceira nasal, progredindo para formação de crostas, sangramento e granuloma no septo nasal. Inicialmente podem ser observadas inflamação, coriza e congestão nasal, podendo evoluir para ulceração e perfuração do septo. Além do septo nasal, lábios, palato, nasofaringe, orofaringe, laringe e traqueia são sítios comuns da doença, geralmente de caráter destrutivo, podendo levar a deformidades, desfigurações faciais e disfunções respiratórias e digestivas, sejam anatômicas ou funcionais, como alterações de fonação, deglutição e respiração ou até complicações pulmonares, além de estigmatização e desordens psicológicas (AMATO, VALDIR S. *et al.*, 1998; AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.*, 1995, 2007; CARVALHO, E. M. *et al.*, 2018; GOTO; LAULETTA LINDOSO, 2012; LESSA, M. M. *et al.*, 2007; MARSDEN, P. D., 1986; OPAS; OMS, 2021a).

Lessa *et al.* (2007) descreve que a faringe é o segundo e a laringe o terceiro sítio de eleição da LM, iniciando com uma infiltração edematosa e evoluindo para

intensa agressão tecidual, que pode levar a estenoses amplas na comunicação da orofaringe com a rinofaringe ou disfonia. O grau de comprometimento da epiglote pode levar a disfagia dolorosa, comprometendo a alimentação normal do indivíduo. Os autores relatam ainda a possibilidade de comprometimento do orifício faringiano e também comprometimento da mucosa labial e rebordo gengival (LESSA, M. M. *et al.*, 2007). O acometimento genital (CABELLO; CARABALLO; MILLÁN, 2002) e ocular (VERALDI *et al.*, 2010) embora raros, também são descritos na literatura.

Na forma clássica de LM, também denominada LM tardia, o acometimento mucoso ocorre meses ou anos após o acometimento cutâneo, podendo observar-se cicatrizes sugestivas de LC. Não se conhece claramente os determinantes para a evolução da doença de acometimento cutâneo para o mucoso, sendo especulada a influência de fatores relacionados ao parasito, como polimorfismo e diferenças genotípicas, resistência natural do hospedeiro e magnitude da resposta imunológica (LESSA, M. M. *et al.*, 2007). (2005) Machado-Coelho *et al.* (2005) identificaram como principais fatores para desenvolvimento de LM: gênero (masculino), idade (mais de 22 anos de idade), mal estado nutricional e tempo de doença (maior que 4 meses). A LM caracteriza-se por pobreza parasitária e intensa resposta inflamatória, acompanhada de lesão tecidual (CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014). Sabe-se que a resposta imune do hospedeiro é um fator chave para a progressão da doença, apresentando uma dualidade entre resposta imune protetiva e patogênica (GOLLOB; VIANA; DUTRA, 2014). Imunologicamente, a LM se caracteriza por aumento na produção de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  e baixos níveis de IL-10, o que é associado à exacerbação da resposta inflamatória e destruição tecidual (CONCEIÇÃO-SILVA; ALVES, 2014; OLIVEIRA, W. N. *et al.*, 2014). Exceto por dois casos descritos por Marsden *et al.* (1991), diferente da LC, para LM não é observada cura espontânea (MARSDEN, P. D., 1994; MARSDEN, P. D. *et al.*, 1991).

O diagnóstico da LM por critérios clínico-epidemiológicos (BEZEMER *et al.*, 2022) é reconhecido hoje não apenas como insuficiente, pela existência de inúmeras outras condições clinicamente indistinguíveis, como também temerário, dada a alta toxicidade das opções terapêuticas disponíveis para a leishmaniose. Por outro lado, a confirmação diagnóstica por exames complementares exige a disponibilidade de infraestrutura laboratorial instalada, capacidade técnica e organização em saúde, que contrasta com a realidade das regiões endêmicas.

De forma sucinta, pois não se constituem em objeto desta tese, estão descritos como úteis no diagnóstico de LM os testes parasitológicos, imunológicos e moleculares. Os testes parasitológicos se baseiam na visualização direta do parasito em microscopia óptica, cultura ou tecido (histologia) a partir de material coletado das lesões. Apesar de altamente específicos, a típica escassez parasitária na lesão mucosa limita o uso das técnicas parasitológicas (CASTÉS; AGNELLI; RONDÓN, 1984; CONVIT *et al.*, 1993; PEDRAS, 2021). Entre os testes imunológicos, destaca-se a Intradermorreação de Montenegro (IDRM), amplamente utilizada no Brasil até 2015, quando teve sua produção descontinuada após o estabelecimento de novas exigências sanitárias para a fabricação do antígeno (BRAZ, 2019). Por sua vez, os testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos anti-*Leishmania*, em diferentes plataformas – reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e ensaio de imunoabsorção enzimático (ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), embora sugerido por muitos pesquisadores como úteis e sustentados pelo racional da existência de resposta imune exacerbada, ainda não foram validados como acurados (GOTO; LINDOSO, 2010; OLIVEIRA, D. S. DE, 2018). Por fim, como testes moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase – PCR, tem se mostrado a alternativa que reúne as maiores taxas de sensibilidade e especificidade, com potencial para permitir a identificação da espécie de *Leishmania* envolvida a partir do DNA extraído (ANDRADE *et al.*, 2008; GOMES *et al.*, 2015; GOTO; LINDOSO, 2010; PEDRAS, 2021). Pesam contra seu uso mais difundido a inexistência de padronização da técnica, que viabilizaria um kit comercial, e o alto custo unitário do exame, em comparação com os demais.

#### 4.2.1 Classificações da leishmaniose mucosa

Além da falta de uniformidade na designação, que dificulta a exata delimitação da condição em análise, a determinação do espectro clínico da condição é aspecto essencial ante a uma avaliação comparativa entre diferentes abordagens terapêuticas, por representar um fator determinante do desfecho de interesse. Para LM, também falta consenso em relação a melhor forma de classificar a doença. A classificação de Llanos-Cuentas *et al.* (1997), descrita no **Quadro 1**, embora não seja universalmente aceita, é a única já estudada e confirmada como com poder discriminatório em relação ao prognóstico.



**Quadro 1 – Classificação da gravidade da leishmaniose mucosa, de acordo com Llanos-Cuentas et al. (1997).**

Classificação	Extensão da lesão	Intensidade dos sintomas
Leve	Restritos ao nariz	-
Moderado	Envolvimento de <b>mais de duas</b> membranas mucosas	Desconforto respiratório <b>leve ou nenhum</b> : odinofagia, disfonia e / ou dificuldade respiratória <b>leve</b>
Severo (intenso)	Envolvimento de <b>mais de duas</b> membranas mucosas	Doença moderada (odinofagia, disfonia) somada a dificuldade respiratória <b>severa</b>

FONTE: adaptação de (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1997).

Embora não tenha proposto exatamente uma classificação, mas uma sistematização da descrição do acometimento mucoso de forma hierárquica para tornar a avaliação de cura mais objetiva, Soto et al. (2007) definiram uma graduação da doença a partir do somatório de pontos atribuídos a quatro sinais e sintomas em cinco diferentes sítios de acometimento (**Quadro 2**).

**Quadro 2 – Critério de cura de acordo com pontuação por gravidade da doença, de acordo com Soto et al. (2007).**

Sítios da lesão	Sinais patológicos	Pontuação dos sinais patológicos	Resultado
1. Pele nasal 2. Mucosa nasal 3. Palato 4. Faringe 5. Laringe	1. Eritema 2. Edema 3. Infiltração 4. Erosão	0 = nenhuma; 1 = leve; 2 = moderado e 3 = intenso	Soma da pontuação do sinal patológico em cada sítio existente e compara o resultado em diferentes momentos para definir critério de cura

FONTE: adaptação de (SOTO, J. *et al.*, 2007).

Por sua vez, Lessa et al. (2012) se basearam na combinação da localização anatômica, aspecto visual e padrão histológico para propor uma classificação da intensidade da LM (**Quadro 3**).

**Quadro 3 – Classificação de estágios clínicos da leishmaniose mucosa, de acordo com Lessa et al. (2012).**

Estágio	Observação clínica na mucosa nasal	Descrição
I.	Nodulação sem ulceração	Lesões nodulares sem ulcerações, tipicamente ao longo do septo cartilaginoso, assoalho nasal e parede lateral. Sintomas leves, como rinorreia sem sangue e alguma obstrução nasal.
II.	Ulceração superficial	Lesões granulares finas com ulcerações superficiais. Clinicamente os pacientes reclamam de rinorreia com sangue e obstrução nasal.
III.	Ulceração profunda	Úlcera profunda com granulação mais intensa e infiltração da mucosa. Caracteriza-se pela presença de crosta e sangramento fácil, sensação dolorosa na pirâmide nasal e importante obstrução nasal.
IV.	Perfuração do septo	Necrose da cartilagem no septo anterior com perfuração do septo.
V.	Destruição da arquitetura nasal e alteração da estrutura facial	Envolvimento de pirâmide nasal com mudanças na arquitetura facial como consequência da destruição do tecido.

FONTE: adaptação de (LESSA, H. A. *et al.*, 2012)

Diferentemente de LC, que já dispõe de proposta de padronização para os principais parâmetros clínicos e desfechos em pesquisa (OLLIARO *et al.*, 2013, 2018), para LM faltam definições mínimas para sistematizar a construção e a reunião de dados de eficácia/efetividade, pré requisito para a abordagem baseada em evidência.

### 4.3 Tratamentos disponíveis para leishmaniose mucosa

São poucas as alternativas terapêuticas disponíveis para LM, todas relacionadas a significativa toxicidade (CARVALHO, E. M. *et al.*, 2018; GOTO; LINDOSO, 2010; PINART *et al.*, 2020). Além da escassez de princípios ativos com ação sobre *Leishmania*, os medicamentos ativos existentes, em geral, não tiveram sua efetividade determinada por ensaios randomizados, mas um uso baseado na observação empírica. Por esse reduzido número de estudos de qualidade, as recomendações mais recentes de tratamento da LM produzidas pela OPAS/OMS são ainda baseadas em evidências clínicas de baixa ou muito baixa qualidade, e os Sb<sup>v</sup>, pela maior experiência acumulada, permanecem fortemente recomendados (PAHO, 2022). Outros medicamentos como L-AMB, anfotericina B desoxicolato (d-AMB) e MF figuram como alternativas de tratamento para LM, mas sustentadas por pequeno

número de estudos, o que justifica sua recomendação fraca. Além dessas, também faz parte do arsenal terapêutico para LM o isotionato de pentamidina, em especial para doença causada por *L. guyanensis*.

Além da inexistência de estimativas confiáveis sobre as taxas de cura com os diferentes tratamentos para LM, duas questões dificultam a produção desta informação: a) a falta de padronização dos critérios de cura, seja em relação aos parâmetros e momento indicado para a avaliação; b) a inexistência de classificação para as diferentes formas clínicas com comprometimento mucoso e provável influência na taxa de cura, necessária para estratificação dos pacientes e identificação de intervenção grupo-específica.

As principais características farmacológicas do arsenal terapêutico para LM são descritas a seguir.

#### **4.3.1 Derivados de antimônio pentavalente**

Duas formulações de antimoniais pentavalentes são disponíveis: sódio estibogluconato (SSG), comercializado com o nome Pentosam<sup>®</sup>, utilizado na América Latina em países como Bolívia, Peru e Panamá; e antimoniato de meglumina (AM), comercializado com o nome Glucantime<sup>®</sup>, comumente utilizado no Brasil e Argentina (AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.*, 2008; BERMÚDEZ *et al.*, 2006; BRASIL, 2017a; FRANKE *et al.*, 1990, 1994; GARCÍA BUSTOS *et al.*, 2014; LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1997).

Ambas as formulações são quimicamente parecidas e podem ser administradas tanto por via intramuscular quanto intravenosa, esta última é preferível, pois possibilita a aplicação de grandes volumes sem o inconveniente da dor local. A solução de SSG contém 10% de Sb<sup>v</sup> (100 mg/mL) e a de AM contém 8,1% de Sb<sup>v</sup> (81 mg/mL) (WHO, 2010). O mecanismo de ação ainda não está claramente compreendido, mas sabe-se que, *in vivo*, o Sb<sup>v</sup> é reduzido a Sb<sup>III</sup> e ambos agem induzindo a fragmentação do DNA do parasito (PINART *et al.*, 2020; SERENO *et al.*, 2001). A dose usual para LM é de 20 mg de Sb<sup>v</sup>/kg/dia em dose única diária por 30 dias contínuos. A associação com pentoxifilina, inibidor de TNF- $\alpha$ , é considerada opcional e se baseia em estudo brasileiro que demonstrou tendência de redução no tempo até a cura (MACHADO *et al.*, 2007). A dose preconizada de pentoxifilina são

400 mg a cada 8 horas, por via oral, por 30 dias (MACHADO, P. R. L. *et al.*, 2007; PAHO, 2022).

As taxas de cura com Sb<sup>v</sup>, nos poucos estudos clínicos randomizados (ECR) realizados com LM variam de 40% a 60% para MA (KOPKE *et al.*, 1991; SAMPAIO, R. N. R. *et al.*, 2019) e de 62,5% a 75% para SSG (FRANKE *et al.*, 1994; LLANOS-CUENTAS *et al.*, 1997). Falhas e recidivas com Sb<sup>v</sup> variam entre 17% e 33,8%, sendo observadas em geral após um ano do fim do tratamento (SAMPALIO, R. N. R. *et al.*, 2019).

Ainda que o perfil de toxicidade dos derivados de antimônio no tratamento de LM não tenha sido estudado de forma sistemática, a dose dependência (ATSDR, 2019; “Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022; SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2010) já estabelecida para essa classe de medicamentos, além de outros dados epidemiológicos indiretos (SOUZA, 2018), permite supor que a frequência e a gravidade dos eventos adversos (EA) sejam ainda maiores que as observadas em pacientes com LC. De acordo com revisão sistemática realizada por (OLIVEIRA, L. F. *et al.*, 2011), os principais EA clínicos relatados com Sb<sup>v</sup> foram dores musculoesqueléticas, distúrbios gastrintestinais e dores de cabeça de intensidade leve a moderada, além de reações no local da administração, como flebite e edema. Eventos adversos laboratoriais incluíram aumento leve a moderado de enzimas hepáticas e pancreáticas. As alterações eletrocardiográficas mais observadas foram prolongamento do intervalo QTc e distúrbio de repolarização ventricular.

Ainda que dados disponíveis na literatura não sejam conclusivos na demonstração de teratogenicidade e riscos ao recém-nascido, o uso de antimônio é fortemente desaconselhado em mulheres grávidas ou lactantes (“Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022; LÉONARD; GERBER, 1996). Outras contraindicações são as disfunções hepáticas, renais ou cardíacas, além de alteração eletrocardiográfica, sendo considerado de risco entre pacientes com mais de 50 anos (BRASIL, 2017a; PAHO, 2022).

#### **4.3.2 Anfotericina B**

A anfotericina B é um fármaco de natureza insolúvel em água, que exige estratégia de solubilização para viabilizar a administração endovenosa. A anfotericina B foi desenvolvida como pó liofilizado a ser administrado na forma de sal desoxicolato

para formação de um coloide na água (d-AMB), mesmo mecanismo utilizado na formulação coloidal (c-AMB). Por sua vez, na formulação complexo lipídico (ABCL), o fármaco é envolto em um complexo de lipídeos (dimiristoilfosfatidilcolina e dimiristoilfosfatidilglicerol). Já a formulação lipossomal (L-AMB) é preparada pela adição de pequenas vesículas unilamelares. Todas essas formulações já foram produzidas industrialmente, a saber: Ambisome<sup>®</sup> (L-AMB); Amphocil<sup>®</sup> (c-AMB); Abelcet<sup>®</sup> (ABCL); Fungison<sup>®</sup> e Anforicin B<sup>®</sup> (d-AMB). Atualmente, têm registro válido no Brasil os medicamentos Ambisome<sup>®</sup>, Abelcet<sup>®</sup> e Anforicin B<sup>®</sup>. Os demais tiveram seus registros cancelados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (ANVISA, 2022).

A anfotericina B é um antifúngico, macrocíclico e poliênico de amplo espectro produzido por *Streptomyces nodosus*. O mecanismo de ação consiste na formação de complexos com percursores do ergosterol na membrana da *Leishmania*, dando origem a poros que permitem a entrada de íons na célula. A resistência a este fármaco é bastante rara (“AMBISOME, anfotericina B lipossomal: pó para solução para infusão”, 2022; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; ELLIS, 2002).

Baseado em estudos observacionais em LM, a taxa de cura com a formulação desoxicolato de anfotericina B varia de 14% a 37% (SANTOS *et al.*, 2019; SOTO, J. *et al.*, 2007), enquanto com formulações lipídicas de anfotericina está descrita entre 78% e 100% (AMATO, V. S. *et al.*, 2009; PEDRAS *et al.*, 2018).

Devido à ausência de estudos randomizados comparando as anfotericinas com derivados de Sb<sup>v</sup>, as recomendações de uso das anfotericinas para LM permanecem classificadas como fracas (OPAS, 2022). Ainda assim, em função de um perfil de segurança mais favorável que os antimoniais, as L-AMB são aceitas como a opção de primeira escolha para grávidas e lactantes, pacientes com alterações eletrocardiográficas, portadores de doenças hepáticas, renais ou cardíacas e pacientes transplantados ou vivendo com HIV. A dose recomendada é de 2 a 3 mg/kg por dia até 20 a 40 mg/kg de dose total acumulada, com a ressalva de que intervalos entre as doses maiores do que 24 horas podem ser necessários no caso de elevação de creatinina (PAHO, 2022).

Apesar da frequência variar com a formulação de anfotericina, as reações infusionais agudas estão descritas com todas as apresentações (febre, calafrios, hipoxia, hipotensão e hipertensão), sendo mais comuns com d-AMB e menos frequentes com L-AMB (HAMILL, 2013). Todas as formulações lipídicas (coloidal,

complexo lipídico e lipossomal) estão associadas a uma menor toxicidade renal quando comparadas à d-AMB. A disfunção renal secundária à anfotericina é dose-dependente e, na maior parte dos casos, reversível. Tubulopatia renal é da mesma forma evento frequente comum a todas as anfotericinas, causando acidose tubular e espoliação intensa de potássio e magnésio. Outros eventos comuns incluem cefaleia, náuseas, vômito, mal-estar, perda ponderal e flebite. Das alterações hematológicas, anemia é comum, sendo trombocitopenia e leucopenia leve menos frequentemente descritas (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; SANTOS *et al.*, 2019).

O perfil de segurança mais favorável das formulações lipídicas de anfotericina B tem justificado sua indicação, por alguns, como medicamento de primeira escolha para LM. Existem porém, dois obstáculos a serem ultrapassados: seu custo ainda alto, o que pode constituir barreira de acesso ao tratamento (AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.*, 2008; DEN BOER *et al.*, 2011) e a necessidade de confirmação de sua efetividade em estudos bem desenhados. Não existe avaliação de custo efetividade dos tratamentos para LM.

#### 4.3.3 Miltefosina

A MF foi o primeiro medicamento de uso oral aprovado para leishmaniose, inicialmente para LV, na Índia (AGRAWAL; SINGH, 2006) e posteriormente para LT, em países onde predominam diferentes espécies (CHRUSCIAK-TALHARI *et al.*, 2011; MACHADO, P. R. *et al.*, 2010; MONGE-MAILLO, B.; LOPEZ-VELEZ, 2015; SOTO, J. *et al.*, 2004). No Brasil, a MF foi incorporada ao SUS como tratamento de LT em 2018 (BRASIL, 2018a). Como não houve interesse de registro do fabricante no Brasil, a aquisição da MF exigiu a mediação da OPAS através de sua inclusão no Fundo Rotativo Regional para Provisões Estratégicas de Saúde Pública como medicamento para doença negligenciada.

Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas está provavelmente relacionado à inibição da citocromo C oxidase nas membranas lipídicas da *Leishmania*, que está envolvida na função mitocondrial, induzindo apoptose, além de produzir efeitos imunomodulatórios que aumentam a fagocitose por macrófagos (LUQUE-ORTEGA; RIVAS, 2007; PONTE *et al.*, 2012; SAMPAIO, R. N. R. *et al.*, 2019).

O esquema posológico estabelecido baseia-se na dose de 2,5 mg/kg/dia (máximo de 150 mg/dia) por 28 dias, em cápsulas a serem ingeridas durante as refeições, a fim de diminuir efeitos gastrintestinais (PAHO, 2022). Como o único produto comercialmente disponível, Impavido®, é disponibilizado em cápsulas de 50 mg, efetivamente, a posologia recomendada varia com o peso do paciente: 50 mg de 12 em 12 horas para pacientes de até 45 kg e 50 mg de 8 em 8 horas, para pacientes com mais de 45 kg (IMPAVIDO, 2015).

A principal preocupação de segurança é seu potencial teratogênico, condicionando o uso em mulheres em idade fértil ao emprego de método anticonceptivo seguro durante o uso e por 4 meses após o término do tratamento (DORLO *et al.*, 2012; IMPAVIDO, 2015). Os eventos adversos são dose dependente, com destaque para as desordens gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Reações alérgicas com manifestação cutânea, elevação dos níveis de transaminases e de creatinina também podem ser observados. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; IMPAVIDO, 2015; MONGE-MAILLO, B.; LOPEZ-VELEZ, 2015; OLIVEIRA, L. F. *et al.*, 2011).

A taxa de cura da LM com MF foi descrita entre 53 % na Guatemala (onde predomina *L. (V.) braziliensis* e *L. mexicana mexicana*) a 91 % na Colômbia (onde predomina *L. (V.) panamensis*) (GARCÍA BUSTOS *et al.*, 2014; SAMPAIO, R. N. R. *et al.*, 2019; SOTO, J. *et al.*, 2004, 2007; SOTO, JAIME *et al.*, 2009).

#### **4.3.4 Pentamidina**

A pentamidina é uma diamina comercializada como sal isotionato de pentamidina em pó para suspensão e apresentada em ampolas contendo 300 mg do sal para reconstituição. O medicamento não está registrado em vários países, incluindo o Brasil, fato que também exige aquisição por meio do Fundo Rotativo Regional para Provisões Estratégicas de Saúde Pública da OPAS/OMS. (ANVISA, 2022; BRASIL, 2017a).

A ação da pentamidina se dá no genoma do protozoário, dificultando a replicação e a transcrição no nível mitocondrial (MISHRA; SAXENA; SINGH, 2007). A dose recomendada para LM são 7 a 10 doses de 3 mg a 4 mg/kg/dia, administradas em dias alternados, tanto por via intramuscular quanto intravenosa (BRASIL, 2017a).

A pentamidina tem sido associada com alto risco de toxicidade (ROATT *et al.*, 2020). Os EA mais frequentes são dor musculoesquelética, anorexia, dor abdominal, náusea, vômito, dor de cabeça, astenia e fadiga (minimizados pela administração lenta do medicamento). A hipoglicemia pode ocorrer a qualquer momento e é potencialmente fatal, exigindo monitoramento. Paradoxalmente, observa-se também hiperglicemia, pancreatite e o desenvolvimento de diabetes. Também é nefrotóxica, apresentando aumento de creatinina sérica. Outros EA incluem exantemas cutâneos, tromboflebite, anemia, neutropenia e elevação de enzimas hepáticas. A via endovenosa é a preferencial, uma vez que a administração intramuscular é associada à abscessos estéreis que podem infectar-se secundariamente (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; OLIVEIRA, L. F. *et al.*, 2011).

A principal indicação do isotionato de pentamidina é a leishmaniose causada por *L. guyanensis*, condição em que maior taxa de cura (em LC) já foi demonstrada em relação ao tratamento com antimônio (GADELHA *et al.*, 2018; NEVES *et al.*, 2011). Para LM, as evidências de eficácia provem de estudos observacionais pequenos, com taxa de cura variando de 72,7% a 90,9% (AMATO, V. S. *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2019). Como nenhum estudo comparativo foi identificado para pentamidina em LM, diferente da primeira versão do documento (PAHO; WHO, 2018), no último manual para tratamento das leishmanioses nas Américas, a pentamidina não figura como uma das alternativas recomendadas (PAHO, 2022).

#### **4.3.5 Outras alternativas**

Com base em pequenas séries ou uso anedótico, existem outras opções terapêuticas descritas para tratamento de LM, com destaque para os derivados azólicos (uso oral) e paromomicina (também conhecida como aminosidina), para uso parenteral (MONGE-MAILLO, BEGOÑA; LÓPEZ-VÉLEZ, 2013). Em geral, as taxas de cura descritas entre pacientes tratados com imidazólicos são baixas: 60% com doses diárias de 400 mg de itraconazol por 6 semanas (AMATO, VALDIR S. *et al.*, 2000) e 23% com a mesma dose por 12 semanas (CALVOPINA *et al.*, 2004). Estudo observacional retrospectivo com fluconazol (doses de 450 a 900 mg por 4 meses) revelou taxa de cura de 33% (PEDRAS *et al.*, 2018). Por sua vez, a adição de itraconazol à anfotericina B não conferiu benefício adicional (RODRIGUEZ *et al.*, 1995). Dois estudos brasileiros com a paromomicina mostraram taxa de cura entre 48



e 67%, com dose de 16 mg/kg/dia por 20 dias. No Peru, estudo randomizado avaliando a dose de 14 mg/kg/dia por 21 dias mostrou que o tratamento não teve efetividade (LLANOS-CUENTAS *et al.*, 2007; ROMERO, G. A. *et al.*, 1996; ROMERO, G. A. S. *et al.*, 1998).

#### 4.4 Perspectiva econômica das decisões em saúde

Tão importante quanto a confirmação da eficácia, acurácia e segurança de uma intervenção é a avaliação de sua viabilidade econômica. O valor investido em dada tecnologia para a obtenção de determinado benefício em saúde é entendido como uma dimensão essencial a ser considerada ante a definição por sua incorporação, alteração ou exclusão. No Brasil, a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), instituída em 2011, representa a instância formal responsável pelo trâmite processual e análise criteriosa que compõe o processo de avaliação de tecnologias em saúde (BRASIL, 2011). De forma resumida, são dois os pilares que sustentam os pareceres: I) **Evidências científicas** sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia; e II) **Avaliação econômica** comparativa dos benefícios e custos em relação às tecnologias vigentes (BRASIL, 2011). Cada vez mais, outros aspectos vem sendo reconhecidos como necessários para escolhas acertadas em saúde, tais como a promoção de acesso, preferências dos usuários, respeito ao princípio da equidade, dentre outros, mas sua análise detalhada foge ao escopo desta tese (TOMA *et al.*, 2017).

Reunidas no tópico **evidências científicas** estão as informações relativas às propriedades da tecnologia em termos de eficácia ou acurácia e segurança, idealmente produzidos em condições reais de uso. Em geral, a eficácia é utilizada em ATS como uma aproximação da efetividade, devido à complexidade logística de obtenção do último parâmetro. Para intervenções terapêuticas, a metodologia ideal para estimativa de eficácia são os ECR controlados, ainda que realizados sob condições artificialmente controladas, mas necessárias para inibir a influência perniciosa de vieses já identificados. Alternativamente, na ausência de ECR, estudos de coorte e caso-controle podem ser utilizados (AKOBENG, 2005; TOMA *et al.*, 2017).

Por sua vez, a **avaliação econômica** compreende os levantamentos dos custos envolvidos na utilização da tecnologia e a estimativa orçamentária para dada incorporação. As análises econômicas são consideradas completas quando os custos são ponderados em relação aos benefícios em saúde resultantes do uso de dada

tecnologia (TOMA *et al.*, 2017), ou seja, alguma medida de desempenho ou desfecho das alternativas sob avaliação (BRASIL, 2014). As avaliações parciais estimam apenas a magnitude dos gastos. A maior utilidade das análises que apresentam os desfechos confrontados com os custos torna as avaliações econômicas completas ferramentas mais apropriadas para a incorporação, substituição ou exclusão de tecnologias no sistema de saúde (BRASIL, 2014).

#### 4.5 Avaliação das evidências científicas

A primeira etapa do processo de ATS é a avaliação da eficácia, acurácia e segurança de uma tecnologia, pois, caso critérios mínimos aceitáveis destes parâmetros não sejam alcançados, não se justifica a realização de uma análise econômica (TOMA *et al.*, 2017). A análise de eficácia, acurácia e segurança consiste basicamente na estimativa da capacidade da tecnologia em produzir os benefícios em saúde pretendidos. Segundo a concepção científica vigente, essa observação exige a reunião hierárquica e crítica das informações disponíveis, ao que podemos nomear “abordagem baseada em evidências”. O conceito tem origem na expressão “medicina baseada em evidência”, disseminado a partir da década de 1990 com o reconhecimento que a prática médica deveria usar consciente e explicitamente as melhores evidências para tomada de decisão sobre o cuidado individual do paciente, em substituição ao manejo clínico baseado na experiência e observação individual (SACKETT *et al.*, 1996).

De forma sucinta, o desempenho de uma tecnologia precisa estar estimado em bases suficientemente confiáveis, o que se alcança por meio de estudos com delineamento planejado para evitar vieses. Por esta razão, o desenho de estudo considerado ideal para fornecer dados de eficácia em ATS é o ECR, ou uma reunião de vários ECR em meta-análise.

A estrutura hierárquica em termos de qualidade de evidência é ilustrada em forma de pirâmide na **Figura 1** (AKOBENG, 2005), onde estudos com metodologias mais rigorosas, considerados de maior qualidade técnica e capacidade de representar a realidade são colocados no topo, enquanto que aqueles com alto risco de resultados espúrios são alocados na base. Desta representação conclui-se que as revisões sistemáticas de ECR são os métodos integrativos de revisão bibliográfica

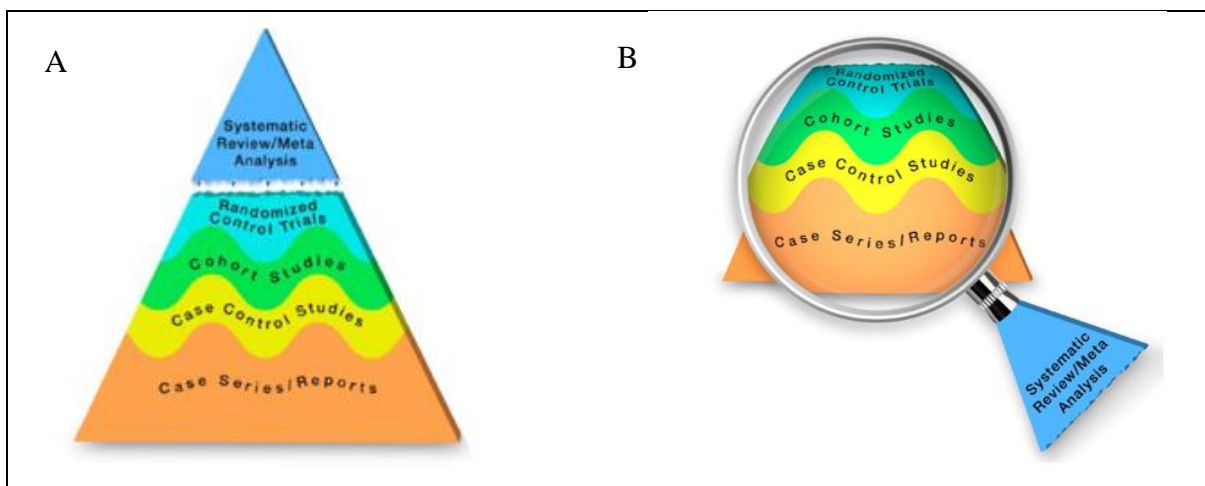
considerados os métodos mais adequados para resumir e sintetizar as evidências disponíveis (SAMPAIO, R. F.; MANCINI, 2007). Este modelo de valorização da evidência vem sendo criticado por ser um critério rígido e simplista, incapaz de transparecer as fragilidades e pontos fortes que muitas vezes coexistem no mesmo estudo. Assim, Murad *et al.* (2016) propuseram uma nova pirâmide de evidências (**figura 2**), com mais flexibilidade na categorização dos diferentes estudos, sendo o limite entre os estudos apresentado como ondas e não como linhas rígidas. Da mesma forma, admite-se a revisão sistemática de estudos de diferentes desenhos, não apenas de ECR, ampliando o emprego dessa ferramenta para síntese da literatura. Além disso, a proposta traz a revisão sistemática como um estudo independente da pirâmide, facultativo e variável, dependendo do contexto de cada temática. Observe-se que as revisões sistemáticas são retiradas do topo da pirâmide, sendo apresentadas sob a perspectiva de uma lente.



**Figura 1** – Hierarquia clássica de evidência para questões sobre efetividade de uma intervenção ou tratamento.

ECR: ensaio clínico randomizado

Fonte: Adaptação de AKOBENG, 2005



**Figura 2** – Proposta da nova pirâmide da medicina baseada em evidências. (A) Revisão da pirâmide: (1) as linhas que separam os desenhos do estudo ficam onduladas, (2) revisões sistemáticas são “cortadas” da pirâmide. (B) A pirâmide revisada: as revisões sistemáticas são uma lente através da qual a evidência é vista (aplicada).

Fonte: Adaptação de (MURAD, M. HASSAN *et al.*, 2016)

Em outras palavras, a nova proposta para a classificação da qualidade da evidência permite considerar várias limitações metodológicas, tais como imprecisão, inconsistência e uso de medidas indiretas como fatores capazes de influenciar a confiança no resultado, independentemente do desenho do estudo. Este racional foi a base para o desenvolvimento da ferramenta GRADE (em inglês: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE).

#### 4.5.1 Revisão sistemática da literatura

A revisão sistemática (RS) é uma forma de pesquisa que utiliza estudos primários disponíveis em diferentes bancos de dados como fonte de dados sobre determinado tema. Diferente da revisão narrativa, que em geral lida com ampla gama de questões relacionadas a um determinado tópico, a RS busca responder questões clínicas específicas em profundidade e é caracterizada pela utilização de métodos explícitos, sistematizados e reprodutíveis de busca, apreciação crítica e síntese da informação (COOK; MULROW; HAYNES, 1997; SAMPAIO, R. F.; MANCINI, 2007).

Outra diferença é que a RS permite apresentar uma síntese quantitativa do efeito, chamada de “meta-análise”, que representa a síntese estatística dos resultados de vários estudos independentes, que por reunir amostras maiores tende a apresentar uma estimativa mais precisa do tamanho do efeito. No entanto, nem sempre é

apropriado conduzir estas análises estatísticas, de forma que toda meta-análise parte de uma RS, mas nem toda RS resulta, necessariamente, em meta-análise (BRASIL, 2021b; SAMPAIO, R. F.; MANCINI, 2007).

Além de dar poder estatístico às comparações pelo aumento da amostra, a reunião de estudos avaliando as mesmas intervenções em metanálise pode contribuir para aumentar a validade externa dos estudos, ou seja, ampliar a capacidade de generalização e aplicação dos resultados (BRASIL, 2021b).

Mas ainda que sejam consideradas o topo da evidência, as revisões sistemáticas com metanálise estão sujeitas a vieses em diferentes domínios (BRASIL, 2017c), justamente por reunirem dados produzidos originalmente sob diferentes condições, o que agrega heterogeneidade metodológica com potencial para desvirtuar as medidas finais de efeito sumarizadas.

#### **4.6 Avaliação econômica**

No âmbito da saúde pública no Brasil, preconiza-se que as avaliações econômicas sejam realizadas sob a perspectiva do SUS, que é o pagador das tecnologias, além de incluir a estimativa de impacto orçamentário (BRASIL, 2012, p. 009), parâmetros indispensáveis para a decisão de incorporação pela CONITEC.

A avaliação econômica realizada de forma completa compara custos e alguma medida de desempenho ou desfecho das alternativas sob avaliação (BRASIL, 2014). Os desfechos em saúde para análises econômicas podem ser entendidos como os efeitos ou consequências à saúde e podem ser clínicos, econômicos ou de utilidade. Os desfechos clínicos são aqueles avaliados em estudos de eficácia e segurança, por exemplo: eventos adversos evitados ou pacientes curados. A definição de desfechos clínicos deve considerar todos os desfechos importantes decorrentes da intervenção, com foco em resultados finalísticos, evitando-se, idealmente, a utilização de desfechos intermediários ou substitutos (como, por exemplo, a utilização de parâmetros laboratoriais, que normalmente não refletem exatamente o benefício em saúde). Desfechos monetários são a conversão de consequências clínicas em unidades monetárias, utilizando, principalmente, técnicas de capital humano ou de disposição a pagar. Estes desfechos podem ser úteis quando há necessidade de comparação entre intervenções de áreas distintas. Outro desfecho muito utilizado é o de utilidade, que expressa a preferência do indivíduo por determinado estado de

saúde e considera que a forma como uma tecnologia afeta pacientes e outros atores não se limita apenas à mudança nas taxas de morbimortalidade, mas também possui características subjetivas. Esta percepção ampliada sobre saúde tem levado à utilização das chamadas medidas de qualidade de vida, expressas em indicadores como QALY (*quality-adjusted life years* ou “anos de vida ajustados por qualidade” ou “anos com qualidade de vida perfeita”) e DALY (BRASIL, 2014; SILVA *et al.*, 2016).

Quatro tipos principais de avaliações econômicas completas são relatados na literatura: análise de minimização de custos (AMC), análise de custo-benefício (ACB), análise de custo efetividade (ACE) e análise de custo-utilidade (ACU). Essas sempre medem os custos em alguma unidade monetária, mas diferem na forma de mensuração do desfecho em saúde (RASCATI, 2010).

As ACE são as avaliações mais utilizadas nas avaliações econômicas em saúde, devido à facilidade para comparar diferentes tecnologias, desde que avaliadas para o mesmo desfecho (como anos de vida ganhos ou mortes evitadas). Sua vantagem é justamente a facilidade na quantificação dos desfechos, em comparação com outros tipos de análises, pois as unidades de medida são coletadas rotineiramente na prática clínica. Os resultados das análises de custo-efetividade são expressos pela Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI ou *ICER*, em inglês), que é a diferença nos custos, dividida pela diferença nos desfechos.

#### **4.6.1 Custos em saúde**

Para definir os custos envolvidos em determinada tecnologia, é necessário identificar, quantificar e valorar todos os recursos utilizados (BRASIL, 2021a).

Existem na literatura diferentes classificações dos tipos de custo em saúde, sendo a mais usual a divisão em quatro categorias: diretos médicos, diretos não médicos, indiretos e intangíveis (BRASIL, 2021a; RASCATI, 2010).

Os *custos diretos médicos* são mais fáceis de serem medidos e referem-se aos gastos gerados pela utilização dos serviços de saúde, como custos com medicamentos, atendimentos clínicos, diárias hospitalares, exames laboratoriais etc. Os *custos diretos não médicos* estão relacionados ao tratamento, mas não são de natureza médica, como os custos dos pacientes e familiares com transporte para a unidade de saúde, adaptações domiciliares ou veiculares necessárias pela condição de saúde, dentre outros. *Custos indiretos* envolvem custos relacionados a

consequência da doença ou da intervenção, como perda de produtividade por ausência no trabalho ou da queda de rendimento. Os *custos intangíveis* são de difícil valoração, pois dependem da percepção do indivíduo e incluem mudanças na qualidade de vida e as consequências da doença ou tratamento, como dor, sofrimento, ansiedade ou fadiga (BRASIL, 2021a; OLIVEIRA, M. L. DE; SANTOS; SILVA, 2014; RASCATI, 2010).

A perspectiva sob a qual o estudo será conduzido é a primeira definição operacional em um levantamento de custos, pois determina quais os itens devem ser contabilizados. Existem diferentes perspectivas a serem consideradas, que podem ser do paciente, do serviço de saúde onde se dá o uso da tecnologia, do SUS, da saúde suplementar ou mesmo de toda a sociedade (BRASIL, 2021a).

Mesmo em um sistema de saúde baseado no acesso gratuito à assistência, como o SUS, a inclusão da perspectiva da sociedade tem sido cada vez mais reconhecida como necessária para o alcance de todos os aspectos relevantes envolvidos. Nela estão incluídos os custos diretos e indiretos (como tempo perdido pelos pacientes e seus familiares, ou custos relacionados à morte prematura). Apesar da abrangência, por ser de difícil mensuração, a perspectiva da sociedade é pouco descrita na literatura. Assim, a perspectiva mais utilizada em estudos farmacoeconômicos é a da instituição pagadora ou prestadora de serviço. Entende-se por instituição um hospital, clínica, plano de saúde ou o SUS, que é comprador de serviços públicos e privados (BRASIL, 2014; RASCATI, 2010).

Importante salientar que, sob a perspectiva do SUS, deve-se considerar todos os custos diretos (médicos e não médicos) cobertos pelo sistema público, desde procedimentos cobertos pelas tabelas de reembolso de procedimentos do SUS, custos com medicamentos, recursos diagnósticos e terapêuticos, e pagamento dos profissionais envolvidos (custo por hora de trabalho); até custos com publicidade e propaganda (como custos de uma campanha de divulgação da vacinação ou de educação em saúde) (BRASIL, 2014).

#### **4.6.2 Quantificação e valoração dos custos**

Após a definição da perspectiva do estudo, deve-se definir o método para valoração dos custos, que dependem da forma como são identificados e avaliados os componentes do custo. Em relação à identificação, os custos podem ser estimados

por macrocusteio (ou custeio bruto) ou de microcusteio. Em relação à avaliação dos componentes, os métodos podem ser realizados de cima para baixo (*top-down*) ou de baixo para cima (*bottom-up*) (BRASIL, 2021a). As estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado ano, sendo necessário ajustes, como taxa de desconto, para custos que serão incorridos no futuro ou correção pela inflação, para custos ocorridos no passado (BRASIL, 2014).

A valoração por microcusteio considera o serviço individual, onde os componentes de custos são definidos no nível mais detalhado a partir de dados individuais do tratamento. Ela envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada componente de uma intervenção (por métodos observacionais, com coleta em prontuário, questionários ou outros) e podem ser utilizadas abordagens tanto de baixo para cima (para os componentes de custo que se acredita terem impacto no custo total), quanto de cima para baixo. A avaliação por microcusteio permite um alto grau de detalhamento e precisão, além de auxiliar a identificar se as diferenças de custo entre as opções terapêuticas em avaliação surgem da variação dos custos ou da intensidade da utilização dos recursos (BRASIL, 2014, 2021a).

Por outro lado, a valoração por macrocusteio utiliza dados dos componentes de custos em nível agregado, em geral, partindo de bases eletrônicas de dados, que fornecem uma visão do todo, com estimativas de custo nacional e, portanto, confere validade externa. Na abordagem de cima para baixo estima-se o custo médio por paciente, enquanto na de baixo para cima, estima-se o custo individual. A principal desvantagem do método por macrocusteio é a baixa precisão, uma vez que não possibilita o rastreamento dos custos incorridos diretamente pelo paciente, no entanto, é um método mais fácil de ser aplicado e mais generalizável e, por isso, utilizado em estudos que pretendem gerar informação genérica de custos de uma região ou população (BRASIL, 2014, 2021a; OLIVEIRA, M. L. DE; SANTOS; SILVA, 2014).

A escolha pela técnica de valoração depende da precisão, confiabilidade requerida, da pergunta a ser respondida pelo estudo ou da viabilidade de obtenção dos dados. Em geral, o microcusteio é a melhor opção para serviços mais complexos, quando os recursos humanos têm peso maior, quando a intenção é entender a informação de custos de um procedimento para subsidiar a definição de estratégias mais assertivas de remuneração, ou identificar oportunidades de redução de perdas. Por sua vez, o macrocusteio é preferido quando tecnologias (medicamentos, ou



equipamentos, por exemplo) são a maioria do uso de recursos e quando se busca uma informação mais genérica e ágil (BRASIL, 2014, 2021a)

#### **4.7 Avaliações econômicas relacionadas às leishmanioses**

Existem poucos estudos econômicos publicados avaliando intervenções para as leishmanioses nas Américas. A maioria desses avaliaram testes diagnósticos e tratamentos para pacientes portadores de leishmaniose visceral (LV) (ASSIS, T. M. DE; RABELLO; COTA, 2021; ASSIS, T. S. M. DE; AZEREDO-DA-SILVA; *et al.*, 2017; ASSIS, T. S. M. DE *et al.*, 2019; ASSIS, T. S. M. DE; ROSA; *et al.*, 2017; CARVALHO, I. P. S. F. DE *et al.*, 2017; MACHADO DE ASSIS *et al.*, 2016).

Com foco em LM, foram localizadas dois estudos do tipo ACE. Em uma análise realizada no Brasil comparando diferentes tratamentos, Sb<sup>v</sup>, d-AMB, L-AMB, a última foi a alternativa custo-efetiva. A outra ACE, conduzida na Colômbia, avaliou diferentes técnicas diagnósticas para a doença (CASTILLO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2019; MISTRO *et al.*, 2017) e confirmou que testes diagnósticos de LM baseados em PCR são estratégias custo-efetivas.

Também no Brasil, identifica-se o Parecer Técnico Científico (PTC) apresentado à CONITEC em outubro de 2018 que subsidiou a Recomendação nº 365 para incorporação da MF ao SUS para o tratamento de pacientes com LT. Apesar do título abranger a LT como um todo, os estudos utilizados no documento avaliaram essencialmente pacientes com LC (BRASIL, 2018b; RAMOS; ELIAS, 2015).

Abordando as intervenções disponíveis para LM, mas com foco em LC, estudo na Colômbia comparando AM e MF para tratamento de crianças demonstrou superioridade da MF, sob a perspectiva do paciente e da sociedade, e moderado aumento dos custos, na perspectiva do governo (BERGER *et al.*, 2017).

## 5 MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática para estimativa de efetividade e frequência de eventos adversos e uma avaliação econômica parcial para estimativa de custos médicos diretos para diferentes esquemas terapêuticos disponíveis para LM nas Américas.

Apesar da metodologia dos dois estudos que compõem essa tese estarem detalhadas nos artigos apresentados em Resultados, para garantir clareza e completude a este documento, os métodos serão descritos brevemente a seguir, em português, com referência a informações adicionais disponíveis nos **Apêndices 1 a 5**.

### 5.1 Revisão Sistemática

#### 5.1.1 Delineamento geral, protocolo e registro

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura de acordo com as recomendações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (PAGE *et al.*, 2021). O protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42019130708.

#### 5.1.2 Critérios, fontes e estratégias utilizadas

Foram selecionados estudos avaliando pacientes com diagnóstico de LM submetidos a tratamento especificado e com desfecho clínico disponível.

A estratégia de busca foi orientada pelo acrônimo PICO, conforme descrito a seguir:

- (P) População: indivíduos com leishmaniose adquirida nas Américas e acometimento mucoso;
- (I) Intervenção: qualquer tratamento farmacêutico medicamentoso;
- (C) Comparador, se aplicável: qualquer outra terapia, placebo ou nenhum tratamento;
- (O) Desfecho de interesse: taxa de cura.

Outros desfechos de interesse considerados secundários foram a frequência e características dos eventos adversos e taxa de recidiva de LM.

Foram excluídos:

- estudos não originais (revisão de literatura, cartas, respostas, editoriais, diretrizes, publicações apresentando os mesmos pacientes descritos em outro artigo);
- estudos que abordam subgrupos de pacientes com características específicas (pacientes imunossuprimidos ou falhados);
- estudos nos quais, para cada intervenção avaliada, menos de 10 pacientes foram tratados e
- estudos onde as amostras incluíam pacientes com outras condições clínicas e não estava disponível informação sobre o número de pacientes com LM curados.

Não houve restrição de idioma, desenho de estudo ou data de publicação. As bases para a busca na literatura foram MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS e *Web of Science*. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas referências incluídas nas revisões sistemáticas identificadas, sendo a busca na literatura concluída em 15 de dezembro de 2021. As estratégias de busca em cada base de dados estão disponíveis no **Apêndice 1**.

### **5.1.3 Condução da revisão sistemática**

A seleção dos artigos foi realizada em colaboração com outras autoras (Carolina Senra Alves de Souza, Mariana Lourenço Freire e Gláucia Cota), de forma independente, avaliando títulos e resumos usando o software *Rayyan* (MOURAD OUZZANI *et al.*, 2016). As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os autores ou, na ausência de consenso, por um terceiro revisor. Em seguida, quatro autores confirmaram a elegibilidade por nova triagem dos textos completos.

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos com colaboração de mais três autoras (Sarah Nascimento Silva, Mariana Lourenço Freire e Lindicy Leidicy Alves) de forma independente e confirmados por um segundo revisor. Foi utilizado formulário padrão, coletando-se informações sobre as características dos estudos, população, resultados e eventos adversos. Caso mais de uma publicação relatasse os mesmos pacientes, o estudo com o maior número de pacientes era selecionado e os demais estudos eram excluídos para evitar casos duplicados. Quando os mesmos pacientes

foram descritos em mais de uma publicação, mas pela apresentação de desfechos diferentes (por exemplo, taxas de cura e recidiva), eles foram considerados, mas os pacientes foram contados apenas uma vez.

O desfecho de interesse foi a taxa de cura a qualquer momento após o término do tratamento, utilizando a abordagem de intenção de tratar, independentemente de como o autor a descreveu na publicação original e expressa como o número de casos curados pelo número total de casos tratada com uma determinada intervenção.

Perdas observadas durante o seguimento foram consideradas, para fim desta análise, como falhas terapêuticas. Para manter a consistência entre as definições de cura utilizadas, sempre que possível o critério de cura utilizado nas análises foi o mais estrito possível, ou seja, mesmo para autores que consideraram uma melhora clínica acima de 90% como cura, se os dados de cura completa estavam disponíveis, estes foram os adotados como cura.

Considerando D1 como o primeiro dia de tratamento, e utilizando como referência as definições propostas por Olliaro (2013) (OLLIARO *et al.*, 2013), adotamos arbitrariamente os seguintes intervalos para padronizar a extração dos dados de taxa de cura em diferentes momentos após o tratamento: avaliação de cura realizada entre D60 e D135 foi assumido como D90; a avaliação de cura realizada entre D136 e D270 foi assumida como D180; e a avaliação de cura realizada entre D271 e D390 foi assumida como D360. Para estimativa da taxa de recidiva, foram considerados apenas os pacientes considerados curados anteriormente.

A segurança da terapia antileishmania foi capturada em cada estudo como o número de eventos adversos (EA) por total de pacientes (ou tratamentos, alternativamente, caso seja a única informação disponível) avaliados. As taxas foram expressas em porcentagens e apresentadas juntamente com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, calculados pelo modelo de efeitos aleatórios de Mantel Haenszel. A classificação de EA adotada originalmente (gravidade, intensidade ou outra) também foi obtida e, quando disponível, foi descrita para cada estudo.

#### **5.1.4 Síntese dos dados e análise estatística**

O software Comprehensive Meta-Analysis® v.3.0 foi usado para analisar cada grupo de braços dos diferentes artigos que avaliaram o mesmo tratamento (taxas

combinadas). Para todas as análises foi utilizada a taxa de cura da última avaliação relatada nos estudos originais. Quando possível, também foi realizada comparação direta (meta-análise) de diferentes intervenções.

Para permitir a comparação com os resultados já obtidos em revisões sistemáticas clássicas incluindo apenas ECR, além da análise global incluindo todos os desenhos de estudo, análise de sensibilidade reunindo apenas estudos randomizados foi realizada quando disponível. Estudos randomizados comparando antimonio de meglumina em dose padrão (20/mg/kg/dia por 30 dias) com SSG e MF, sendo os resultados apresentados no **Apêndice 2**.

Utilizou-se a estatística de inconsistência ( $I^2$ ) para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, optando-se pelo modelo de análise por efeitos aleatórios, uma estratégia que permite incorporar a heterogeneidade inter estudos por meio de um IC amplo, gerando uma estimativa mais conservadora da medida do efeito. Caso fosse encontrada heterogeneidade significativa, os resultados do modelo de efeitos aleatórios eram destacados e os resultados eram analisados com cautela, com ênfase na busca das diferenças entre os estudos. Para uma análise global dentro de uma determinada terapia com subgrupos, foi usada uma análise de efeitos mistos: um modelo de efeitos aleatórios foi usado para combinar estudos dentro de cada subgrupo e um modelo de efeito fixo foi usado para combinar subgrupos e produzir o efeito geral. A variância de estudo para estudo (tau-quadrado) foi considerada a mesma para todos os subgrupos; este valor foi calculado dentro de subgrupos e então agrupado.

O *Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology* (MedDRA®), versão 25.0, uma terminologia médica internacional desenvolvida sob os auspícios do *International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, ICH, 2022), foi usado para padronizar os dados de segurança nesta revisão. Em resumo, cada EA relatado no estudo primário foi registrado e classificado de acordo com o “Termo Preferido” (*Preferred Term – PT*), “Grupo de Termos de Alto Nível” (*High Level Group Terms – HLGL*), e “Classificação por Sistemas Órgãos” (*System Organ Classes – SOC*). Na mesma ordem hierárquica da estratificação por sistema-órgão, o sistema MedDRA inclui o termo “*investigações*” para designar alterações de exames complementares de diagnóstico referentes a diversos sistemas.

### 5.1.5 Avaliação de risco de viés

Dois pares de pesquisadores independentes avaliaram o risco de viés usando ferramentas específicas de acordo com o desenho do estudo. Os ensaios clínicos randomizados foram avaliados usando a ferramenta de risco de viés Cochrane (RoB 2) (HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (EDITORS), 2022; STERNE *et al.*, 2019) e ensaios clínicos não randomizados e estudos de coorte prospectivos foram avaliados usando a *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) (WELLS *et al.*, 2021). Além disso, a escala NOS modificada (MURAD, MOHAMMAD HASSAN *et al.*, 2018) foi usada para avaliar o viés em estudos observacionais retrospectivos (principalmente séries de casos), conforme realizado anteriormente por outros (BAZERBACHI, F. *et al.*, 2017; BAZERBACHI, FATEH *et al.*, 2017, 2018; HAFFAR *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2021). A RoB 2 é baseada em cinco domínios: (1) processo de randomização; (2) desvios das intervenções pretendidas; (3) dados de resultados ausentes; (4) mensuração do resultado; e (5) seleção do resultado reportado. Por sua vez, a ferramenta NOS inclui nove itens que podem ser categorizados em três dimensões: 1) seleção dos grupos de estudo, 2) comparabilidade dos grupos e 3) determinação dos resultados de interesse. O instrumento adotado para avaliação de relato de caso é baseado em quatro domínios (seleção, apuração, causalidade e relato) e oito itens. Essa ferramenta foi adaptada, conforme sugerido por Murad (2018), resultando em cinco itens. Três desses cinco itens, relacionados aos aspectos do relato e do resultado, receberam duplo peso. Para padronizar a avaliação do risco de viés, definiu-se que o tempo mínimo de seguimento de 90 dias (OLLIARO *et al.*, 2013) e uma perda de seguimento inferior a 20% seriam os parâmetros para um estudo de baixo risco de viés. Para todos os domínios, assumiu-se que o risco era alto se não houvesse informações suficientes para avaliar a qualidade.

## **5.2 Avaliação econômica parcial do tratamento de leishmaniose mucosa no Brasil**

### **5.2.1 Delineamento geral da estimativa de custos**

Foi conduzida uma avaliação econômica parcial para estimar os custos diretos médicos de diferentes esquemas terapêuticos para o tratamento da LM, sob a perspectiva de análise do SUS, de acordo com recomendações das “*Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*” (BRASIL, 2014) e do “*Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar*” (BRASIL, 2017a).

A população em estudo foi definida como a média de casos confirmados de LM no Brasil notificados no SINAN nos últimos 5 anos (2014 a 2018, tendo em vista que a avaliação foi conduzida em 2019), considerando que todos os casos de LM na população em estudo foram tratados com cada um dos esquemas terapêuticos sob avaliação, excluindo os casos de contraindicação de uso.

Para definição das intervenções (esquemas terapêuticos), considerou-se os medicamentos recomendados como primeira linha para tratamento de LM pelo “*Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar*” e o medicamento aprovado como primeira linha de tratamento para LT em 2018 e distribuído no Brasil a partir de 2020 (após a realização desta estimativa de custos) (BRASIL, 2017a, 2018a, 2020a):

- ✓ Antimoniato de meglumina (AM)
- ✓ Anfotericina B lipossomal (L-AMB)
- ✓ Miltefosina (MF)

Foram estimados os custos diretos médicos anuais totais e custos diretos médicos por paciente tratado com cada esquema terapêutico, obtidos por macrocusteio, ou seja, dados agregados ou custos globais para o conjunto de casos tratados disponibilizados em bases de informações do MS e de registros de preços de comercialização (NUNES DA SILVA; TOLENTINO SILVA; GOMES PEREIRA, 2016). Neste cálculo foram incluídos custos envolvidos diretamente no tratamento e também no monitoramento clínico e laboratorial da toxicidade dos medicamentos, de acordo com as recomendações específicas para cada esquema terapêutico, observando-se as recomendações contidas no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2017a). Também foram utilizadas orientações contidas nas bulas ou

documentos elaborados pelos fabricantes dos medicamentos com informações aos pacientes e prescritores (“AMBISOME, anfotericina B lipossomal: pó para solução para infusão”, 2022; “Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022; “PENTOXIFILINA: comprimidos revestidos”, 2022; IMPAVIDO, 2015). Custos relacionados ao diagnóstico de LM não foram considerados, pois entende-se que é pré-requisito ao tratamento e não parte do tratamento.

Foi considerado o horizonte temporal entre a avaliação clínica pré-tratamento e o acompanhamento por 6 meses para avaliação de cura. Desta forma, quatro componentes foram incluídos na estimativa de custos:

- a) medicamento;
- b) insumos para a saúde associados ao tratamento;
- c) procedimentos (consultas, administração de medicamentos, hospitalização);
- d) exames complementares.

Todos os custos foram apresentados em reais (R\$), moeda corrente brasileira, considerando o ano base 2019. Os valores de custos identificados em anos diferentes do ano base foram ajustados para esse ano com base na taxa oficial de inflação determinada pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado, disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019).

Os custos médios individuais para cada esquema terapêutico foram estimados somando-se os custos de todos os componentes em todos os estratos de pacientes elegíveis, dividido pelo número médio anual de pacientes para aquele esquema terapêutico.

A seguir são apresentadas as fontes de custo, parâmetros e pressupostos utilizados em cada uma das definições.

### **5.2.2 Fonte do custo dos medicamentos e insumos associados**

Os custos unitários da unidade farmacêutica de cada medicamento em avaliação foram informados pela Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do MS, via endereço eletrônico institucional ([nucleoendemias@saude.gov.br](mailto:nucleoendemias@saude.gov.br)), em 23/8/2019.



Os custos dos métodos de contracepção, preconizado para uso por mulheres em idade fértil em tratamento com a miltefosina, foram consultados no Banco de Preços em Saúde (BPS) do MS (BRASIL, 2016). Para esta definição foi considerado o preço médio ponderado, que representa a tendência central dos preços unitários de um produto considerando todas as compras em um período de interesse (BRASIL, 2016).

### **5.2.3 Fonte do custo dos procedimentos e exames complementares**

O custo de procedimentos (consulta médica, internação, administração de medicamento) e exames complementares foram obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais – OPM do SUS (SIGTAP/SUS). Este sistema contém, desde janeiro de 2008, informações tanto de procedimentos hospitalares quanto ambulatoriais do Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS) (BRASIL, 2007, 2019b).

### **5.2.4 Pressupostos para definição da população em estudo**

Todos os esquemas terapêuticos sob análise têm sua posologia baseada em peso do paciente e a definição de população elegível para o tratamento é definida com base em idade e sexo. Assim, para maior aproximação em relação ao custo real, a estimativa do custo total de cada tratamento baseou-se na soma dos custos dos subgrupos de pacientes de LM, estratificados por faixa etária e sexo, para os quais foram estimados o peso médio ponderado. A metodologia para definição da população em estudo e extrapolação de pesos ponderados por faixa etária, pode ser consultada no **Apêndice 3** e os dados finais considerados estão disponíveis na **Tabela 1**.

**Tabela 1** – Número médio de pacientes com leishmaniose mucosa no Brasil e média de pesos por grupo de idade e sexo de 2014 a 2018.

Faixa etária (anos)	Média anual de casos de LM (sexo masculino)	Média anual de casos de LM (sexo feminino)	Média anual de casos de LM (Total)*	Peso médio masculino (kg)	Peso médio feminino (kg)	Peso médio ponderado por sexo (kg)
<1	9	3	11	8,1	7,5	8,0
1 - 4	6	7	13	14,9	14,4	14,6
5 - 9	14	11	24	25,3	25,2	25,3
10	4	2	6	33,4	34,3	33,7
11	6	4	10	36,8	39,5	37,9
12	3	2	6	42,0	44,2	42,9
13	5	2	7	47,4	47,9	47,5
14	9	2	11	52,3	50,0	51,8
15-19	36	11	47	62,3	54,3	60,4
20-39	228	63	291	76,4	66,1	74,2
40-44	64	16	81	77,8	69,3	76,1
45-49	72	21	93	77,2	68,6	75,3
50-54	73	21	94	76,4	68,6	74,7
55-59	64	19	82	75,5	68,9	74,0
60-64	68	15	83	74,8	67,0	73,4
65-69	56	16	72	73,1	66,3	71,6
70-79	72	26	98	70,2	63,2	68,3
80 e +	33	13	46	66,6	58,9	64,4
<b>TOTAL</b>	<b>822</b>	<b>254</b>	<b>1.075</b>	-	-	-

**Legenda:** LM: leishmaniose mucosa. \* a soma pode não ser exata, devido à arredondamentos dos números médios de casos.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil, IBGE e PNS 2013.

### 5.2.5 Pressupostos relacionados às intervenções sob avaliação

Assumiu-se que todos os medicamentos em análise são utilizados conforme recomendação contida no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2017a), seja em relação à posologia do tratamento, seja em relação aos grupos de pacientes elegíveis para cada medicamento, o que está estabelecido para os esquemas terapêuticos com AM e L-AMB. Apesar do medicamento MF ainda não constar no Manual do MS, seu uso está sustentado pela aprovação na Conitec (BRASIL, 2018b). Para esta alternativa terapêutica, foram utilizadas as recomendações posológicas, restrições de uso e de monitorização preconizadas pelo fabricante (IMPAVIDO, 2015). Para todas as intervenções, a quantidade de unidades farmacêuticas de cada medicamento foi definida de acordo com peso e faixa etária.

Os pressupostos adotados neste estudo estão descritos no **Quadro 4** e descritos a seguir.

A) Antimoniato de meglumina em associação ou não com pentoxifilina:

- Indicado para pacientes até 49 anos, de acordo com recomendações do MS do Brasil, associado à pentoxifilina. Esta última aprovada unicamente para pacientes acima de 12 anos (BRASIL, 2017a; “Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022; “PENTOXIFILINA: comprimidos revestidos”, 2022).
- Assumiu-se o tratamento em regime ambulatorial neste trabalho, considerando que a condição clínica LM, por si, não exigiria cuidados hospitalares.
- Foram consideradas contraindicações a este medicamento a presença de algumas comorbidade (insuficiência renal, cardíaca, hepática ou outras que comprometam a imunidade) e condições clínicas específicas (transplantados renais, cardíacos ou hepáticos; falha terapêutica ao antimoniato de meglumina e gestantes), indicadas no Quadro 4 (BRASIL, 2017a; “Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022). Nestes casos, o MS define a anfotericina B lipossomal como primeira escolha. Numa tentativa de estimar o número médio de casos de LM apresentando condições com restrição de uso de AM, foi realizada consulta ao MS sobre o número de tratamentos de anfotericina B lipossomal autorizados para pacientes com menos de 49 anos. De acordo com os registros federais, 5,5% dos tratamentos com L-AMB para LM foram dispensados para menores de 50 anos (33 liberações em 600 casos de LM), o que não afeta os cálculos finais deste estudo (MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS), 2020).

## B) Anfotericina B lipossomal

- Considerou-se, neste estudo, que todos os pacientes com LM são elegíveis para anfotericina B lipossomal, pois nenhuma condição associada ou comorbidade é considerada contraindicação absoluta ao uso de anfotericina B lipossomal (“AMBISOME, anfotericina B lipossomal: pó para solução para infusão”, 2022; BRASIL, 2017a).
- Assumiu-se neste trabalho que esta abordagem terapêutica exige internação hospitalar, pois a anfotericina B lipossomal deve ser administrada por via endovenosa exclusivamente em ambiente hospitalar e a LM não consta entre as condições contempladas para tratamento em regime de hospital-dia no âmbito do SUS.
- Definiu-se a dose total de 30 mg/kg como padrão neste estudo, por se tratar da dose média aproximada recomendada no Brasil (25 a 40mg/kg) (BRASIL, 2017a). Esta é a dose utilizada habitualmente na prática clínica (CUNHA *et al.*, 2015) e resulta em uma média de 10 dias de internação.

## C) Miltefosina

- Recomendada apenas para pacientes com mais de 12 anos, pois não existem dados de eficácia e segurança em populações pediátricas. Exceto reação alérgica ao medicamento, gravidez e síndrome de Sjögren-Larsson, nenhuma outra restrição absoluta foi identificada (BRASIL, 2020b; IMPAVIDO, 2015). Assumiu-se que o medicamento será autoadministrado pelo paciente com monitorização médica em regime ambulatorial, uma vez que se trata de medicamento de uso oral. A dose preconizada pelo fabricante e determinada de acordo com a faixa de peso do paciente (abaixo ou acima de 45 kg) foi usada como parâmetro.
- Considerou-se a necessidade de adoção de medidas anticoncepcionais por mulheres em idade fértil (mulheres com menos 55 anos), devido ao reconhecido potencial teratogênico da miltefosina. Assim, previu-se a utilização de, no mínimo, dois métodos de contracepção (um altamente efetivo e outro de barreira, conforme exigido pelo MS) por 30 dias antes do início do tratamento, ao longo do tratamento e por quatro meses após o término deste (BRASIL, 2020b), tempo total mínimo de 180 dias de contracepção. Considerando as opções de métodos anticoncepcionais

disponíveis no SUS, optou-se por incluir o custo do acetato de medroxi-progesterona 150 mg/mL suspensão injetável para uso trimestral, devido à confiabilidade do efeito, seja por sua ação prolongada, seja pela possibilidade de supervisão da adesão, sendo considerados o total de duas aplicações. Como método de barreira a ser combinado com o método hormonal, considerou-se o custo do fornecimento de preservativo masculino, por ser o de uso mais difundido no Brasil, estimando o fornecimento de uma unidade diária pelo tempo total de 180 dias (BRASIL, 2019a).

**Quadro 4** – Esquema terapêutico, grupo de pacientes elegíveis e medicamentos complementares necessários a cada terapia sob avaliação.

Medicamento e apresentação	Pacientes elegíveis	Posologia	Nível de atenção para administração	Pressupostos assumidos	Insumos para a saúde associados
<b>Antimoniato de meglumina:</b> ampolas de 5 mL (81 mg Sb <sup>v</sup> /mL)	Pacientes até 49 anos, sem comorbidades ou condições clínicas contraindicadas*	20 mg/kg/dia (até o máximo de 1.215 mg ou 3 ampolas) por 30 dias	Ambulatorial	De 1 a 3 ampolas /dia /paciente	Pentoxifilina (apenas para maiores de 12 anos, 400 mg via oral 3 vezes ao dia por 30 dias)
<b>Anfotericina B lipossomal:</b> frasco-ampola de 50 mg	Pacientes com mais de 50 anos ou com comorbidades*	3 a 5 mg/kg/dia (até dose total acumulada de 25 a 40 mg/kg) por cerca de 10 dias	Hospitalar	3 mg/kg/dia  Dose total acumulada de 30 mg/kg  Número de ampolas foi arredondado para número inteiro superior ao cálculo por kg	-
<b>Miltefosina:</b> cápsulas de 50 mg	Pacientes com mais de 12 anos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 45 kg: 100 mg/dia por 28 dias</li> <li>• &gt; 45kg: 150 mg/ dia por 28 dias</li> </ul>	Domiciliar com acompanhamento ambulatorial	Método anticonceptivo para mulheres em idade fértil elegíveis ao tratamento (12 a 55 anos)	Método anticonceptivo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Método efetivo: medroxiprogesterona, ampolas de 150mg/mL suspensão (uma antes e uma após o tratamento)</li> <li>• Método de barreira: preservativo masculino (1 por dia. Total: 180 unidades)</li> </ul>

**Legenda:** \*comorbidades: insuficiência renal, cardíaca ou hepática ou outras que comprometam a imunidade; transplantados renais, cardíacos ou hepáticos; falha terapêutica ao antimoniato de meglumina e gestantes. Sb<sup>v</sup>: antimoniato pentavalente.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor.

### 5.2.5.1 Determinação da quantidade de unidades farmacêuticas de cada medicamento ou insumo para a saúde associado ao esquema terapêutico

A determinação da quantidade de unidades farmacêuticas necessárias em cada uma das intervenções em análise foi realizada de acordo com o peso médio ponderado pela distribuição por sexo, por cada faixa etária, respeitando-se as restrições de uso. Os detalhes desta metodologia estão descritos no **Apêndice 4** e as quantidades definidas no **Quadro 5**.

**Quadro 5** – Número de unidades farmacêuticas consideradas para cada esquema terapêutico em avaliação em cada faixa etária.

Faixa etária	Nº de amp de AM / paciente	Nº de comp de Pentoxifilina/ paciente	Nº de f.amp de L-AMB / paciente	Nº de cap de MF/ paciente	Nº anticoncepcional efetivo: 2 doses (trimestral)	Nº anticoncepcional de barreira: 1 por dia (180 dias)
<1 Ano	30	-	5	-	-	-
1 - 4	30	-	9	-	-	-
5 - 9	60	-	16	-	-	-
10	60	-	21	-	-	-
11	60	-	23	-	-	-
12	90	90	26	56	2	180
13	90	90	29	84	2	180
14	90	90	32	84	2	180
15-19	90	90	37	84	2	180
20-39	90	90	45	84	2	180
40-44	90	90	47	84	2	180
45-49	90	90	46	84	2	180
50-54	-	-	44	84	2	180
55-59	-	-	46	84	-	-
60-64	-	-	44	84	-	-
65-69	-	-	43	84	-	-
70-79	-	-	41	84	-	-
80 e +	-	-	39	84	-	-

**Legenda:** AM: antimoniato de meglumina. Amp: ampola. Cap.: cápsulas. Comp.: comprimidos. f.amp: frasco ampolas.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor.

### 5.2.6 Pressupostos relacionados aos procedimentos (consultas, internação, administração de medicamentos)

Considerando os pressupostos contidos no **Quadro 4** sobre o nível de atenção definido para cada esquema terapêutico, sendo ambulatorial para AM e MF e hospitalar para L-AMB, o número de consultas médicas, tempo de internação e procedimentos necessários foram definidos com base no nível de atenção e tempo de tratamento.

Independentemente do esquema terapêutico foi considerada pelo menos uma consulta médica pré-tratamento, quando são avaliados os resultados dos exames diagnósticos e definida a terapia para cada caso. Também foi considerada uma consulta médica ambulatorial para avaliação de cura, independente do esquema terapêutico utilizado, em torno do 180º dia do tratamento, conforme definido no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar (BRASIL, 2017a, p. 107). Os valores da consulta foram obtidos por meio da tabela SIGTAP (procedimento: “*consulta médica em atenção especializada*” – código 03.01.01.007-2).

Para os esquemas ambulatoriais, tratamento com AM em associação com pentoxifilina (maiores de 12 anos) e tratamento com MF, foram considerados os custos envolvidos com consultas médicas antes, durante (em intervalos semanais) e após o tratamento. Especificamente para a intervenção AM, que exige a administração endovenosa ou intramuscular por 30 dias, foi considerado o custo de 30 administrações (procedimento: “*Administração de medicamentos na atenção especializada*” – código 03.01.10.001-2).

Para o esquema terapêutico com L-AMB, considerou-se o procedimento internação hospitalar para “*tratamento de outras doenças devidas a protozoários (B55 a B64)*” (código 03.03.01.005-3), que cobre cinco dias de permanência. Como o tempo mínimo necessário para a administração da dose total acumulada de L-AMB é de 10 dias, partindo-se da dose dia de 3 mg/Kg (ver **Quadro 4**), ao pacote internação foram somadas cinco diárias (procedimento: “*diária de permanência a maior*” – código 08.02.01.019-9). Tal como realizado para as duas outras intervenções terapêuticas em análise, foram computadas uma consulta médica pré e outra pós-tratamento.

O **Quadro 6** resume as informações de quantidade e tipos de procedimentos considerados em cada tratamento.



**Quadro 6** – Descrição, número e fonte de dados dos procedimentos relacionados a cada uma das intervenções terapêuticas para leishmaniose mucosa em avaliação.

Medicamento	Nº de procedimentos considerados	Descrição	Nome do procedimento (SIGTAP)	Código BR do procedimento (SIGTAP)
Antimoniato de Meglumina + pentoxifilina	6	1 consulta pré-tratamento, 4 consultas durante o tratamento (semanal em 30 dias) e 1 consultas de avaliação de cura (180 dias).	Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2
	30	Tratamento de 30 dias	Administração de medicamentos na atenção especializada	03.01.10.001-2
Anfotericina B lipossomal	2	1 consulta pré-tratamento e 1 consultas de avaliação de cura (180 dias).	Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2
	1	Internação com média de permanência prevista: 5 dias	Tratamento de outras doenças devidas a protozoários (B55 a B64)	03.03.01.005-3
	5	5 diárias, para completar 10 dias de internação	Diária de permanência a maior	08.02.01.019-9
Miltefosina	6	1 consulta pré-tratamento, 4 consultas durante o tratamento (semanal em 28 dias) e 1 consultas de avaliação de cura (180 dias).	Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do SIGTAP e pressupostos (BRASIL, 2019b)

**Legenda:** SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS

### 5.2.7 Pressupostos relacionados aos exames de monitoramento

A definição dos exames complementares necessários antes e durante cada esquema terapêutico baseou-se em recomendação vigente do MS e recomendação oficial dos respectivos fabricantes conforme descrito no **Quadro 7** **Erro! Autoreferência de indicador não válida.** (“AMBISOME, anfotericina B lipossomal: pó para solução para infusão”, 2022; “Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022; BRASIL, 2017a; IMPAVIDO, 2015). Para recomendações divergentes, assumiu-se a recomendação mais específica ou conservadora. Para a definição da periodicidade de monitoramento laboratorial quando não claramente especificado, estabeleceu-se intervalo semanal a partir do início do tratamento.

O componente laboratorial do tratamento com anfotericina B lipossomal foi contabilizado separadamente apenas no pré-tratamento, uma vez que o pacote de

internação hospitalar já inclui os procedimentos relativos à administração de medicamentos e avaliação profissional.

Além dos exames hematológicos, bioquímicos e eletrocardiográfico, definiu-se que todas as mulheres em idade fértil (10 a 55 anos) deveriam realizar teste de gravidez de alta sensibilidade (dosagem sérica de gonadotrofina coriônica humana - beta-HCG) antes do início do tratamento, independente do medicamento a ser utilizado. Para a abordagem terapêutica miltefosina, seguindo recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 2020b), além de testagem 30 dias antes do início do tratamento, pesquisa de gravidez deve ser repetida a cada prescrição e mensalmente por quatro meses após o término do medicamento, resultando em um mínimo de 7 dosagens de beta-HCG.

**Quadro 7** – Exames de monitoramento considerados indicados durante tratamento de leishmaniose mucosa com cada alternativa terapêutica.

Exames	Periodicidade	Fonte para periodicidade	Nº de exames considerado por paciente
<b>Medicamentos: Antimoniato de meglumina + Pentoxifilina</b>			
<b>Beta HCG (para mulheres em idade fértil, 10 a 49 anos)</b>	1 vez antes do tratamento	Recomendação geral de segurança	1
<b>Monitorização cardíaca</b> Eletrocardiograma (ECG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Semanal</li> <li>2 vezes por semana (pacientes acima de 50 anos e portadores de comorbidades)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manual LTA 2017</li> <li>Bula</li> </ul>	5
<b>Função Hematopoiética</b> Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Semanal por 30 dias</li> </ul>	Manual LTA e Bula	5
<b>Função renal</b> Ureia			5
Creatinina			5
<b>Função hepática</b> Transaminase oxalacética			5
Transaminase pirúvica			5
Bilirrubinas total e frações			5
Fosfatase alcalina			5
<b>Função pancreática</b> Amilase			5
Lipase			5
<b>Medicamento: Anfotericina B lipossomal</b>			
<b>Beta HCG (para mulheres em idade fértil, 10 a 49 anos)</b>	1 vez antes do tratamento	Recomendação geral de segurança	1
<b>Função Hematopoiética</b> Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Avaliação regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bula</li> </ul>	1
<b>Função renal</b>			1

Exames	Periodicidade	Fonte para periodicidade	Nº de exames considerado por paciente
Ureia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Diariamente</li> <li>Avaliação regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manual LTA 2017 Bula</li> </ul>	1
Creatinina			
<b>Função hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Avaliação regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bula</li> </ul>	1
Transaminase oxalacética			
Transaminase pirúvica			
Bilirrubinas total e frações			
Fosfatase alcalina			
<b>Eletrólitos séricos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Diariamente</li> <li>Avaliação regular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manual LTA 2017</li> <li>Bula</li> </ul>	1
Potássio			
Magnésio			
<b>Medicamentos: Miltefosina</b>			
<b>Beta HCG (para mulheres em idade fértil, 10 a 49 anos)</b>	1 vez antes do tratamento, a cada prescrição e por 4 meses após fim do tratamento	RDC 337/2020	7
<b>Função renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Monitorar durante terapia (definido neste estudo como semanal. Ou seja, 4 vezes em 28 dias e por 4 semanas após o término da terapia (1 vez)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendações do fabricante (Impavido)</li> </ul>	6
Ureia			
Creatinina			
<b>Função hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Basal</li> <li>Monitorar durante terapia (definido neste estudo como semanal. Ou seja, 4 vezes em 28 dias)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendações do fabricante (Impavido)</li> </ul>	5
Transaminase oxalacética			
Transaminase pirúvica			
Bilirrubinas total e frações			

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do Manual LTA, RDC 337/2020 e Bula dos medicamentos

**Legenda:** Manual LTA = Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar

### 5.2.8 Valoração dos componentes dos esquemas terapêuticos para tratamento de leishmaniose mucosa no Brasil

Os medicamentos utilizados para tratamento de LM são adquiridos de forma centralizada pelo MS e a seguir são distribuídos aos estados e ao Distrito Federal, cabendo a esses a distribuição aos municípios (BRASIL, 2022a). Os valores pagos informados pelo MS sobre as últimas compras realizadas estão descritos no **Quadro 8**, com a devida correção para o ano de 2019. Como algumas compras foram efetivadas em anos anteriores, foi realizado ajuste pela variação do IPCA acumulada do ano 2018 e 2017 (IBGE, 2019).

O custo da medroxiprogesterona 150 mg/mL suspensão injetável (código BR0398702), previsto para mulheres em idade fértil, foi estimado a partir do BPS, considerando o valor da média ponderada de dados agrupados de licitações ocorridas

e registradas no sistema em 2019 (BRASIL, 2019a).

**Quadro 8** – Valores unitários considerados para cada medicamento incluído nas estimativas de custo de alternativas terapêuticas para leishmaniose mucosa, ano base 2019.

Medicamento	Quantidade (unidade farmacêutica)	Valor unitário (R\$)	Valor TOTAL (R\$)	Ano	Valor unitário ajustado para 2019* (R\$)	Fonte
Antimoniato de Meglumina 300mg/mL solução injetável	1.384.450	4,6800	6.479.226,00	2018	4,8709	MS
Anfotericina B 50mg (Lipossomal)	120.000	58,3540	7.002.483,84	2018	60,7348	MS
Pentoxifilina 400 mg comprimido revestido	166.880	0,4240	70.757,12	2017	0,4543	MS
Miltefosina 50 mg cápsulas	199.976	10,6952	2.138.779,40	2019	10,6952	MS
Anticoncepcional (medroxiprogesterona 150 mg/mL suspensão injetável, ampola)	159.555	10,8200**	3.416.754,32	2019	10,8200	BPS
Método de barreira (preservativo masculino)	257.250	0,2363**	67.630,00	2019	0,2363	BPS

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do MS, BPS e IBGE.

**Legenda:** MS = Ministério da Saúde. BPS = Banco de Preços em Saúde.

\*Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado, disponibilizado pelo IBGE (IBGE, 2019).

Taxa 2018 = 3,75% e 2017 = 2,95%.

\*\* Preço médio ponderado do BPS.

Os pressupostos e quantidades de cada componente estão descritos anteriormente. O

Quadro 9 descreve o custo unitário, com sua fonte de informação, e os valores de cada componente em cada esquema terapêutico.

**Quadro 9** – Descrição, custo unitário e quantidade dos componentes considerados para cada alternativa terapêutica estudada.

Compo- nente	Descrição	Custo unitário (R\$)	Fonte* (código)	Quantidade por esquema terapêutico		
				Antimoniato de meglumina	Anfotericina B lipossomal	Miltefosina
	Número de pacientes considerado	-	1	<b>600</b>	<b>1.075</b>	<b>1.011</b>
medicamento	antimoniato de meglumina	4,87	2	**	**	**
	anfotericina B lipossomal	60,73	2	**	**	**
	miltefosina	10,70	2	**	**	**
Insumos para a saúde associados	pentoxifilina	0,45	2	**	**	**
	anticoncepcional efetivo*	10,82	3	**	**	**
	anticoncepcional de barreira*	0,24	3	**	**	**
procedimento	Consulta médica em atenção especializada	10,00	4	6	2	6
	Administração de medicamentos na atenção especializada	0,63	4	30	-	-
	Tratamento de outras doenças devidas a protozoários (B55 a B64) - Hospitalização	138,74	4	-	1	-
	Diária de permanência a maior	20,06	4	-	5	-
Exames complementares	<b>Monitorização cardíaca:</b> Eletrocardiograma (ECG)	5,15	4	5	-	-
	<b>Função Hematopoiética:</b> Hemograma	4,11	4	5	1	-
	<b>Função renal:</b> Ureia	1,85	4	5	1	6
	Creatinina	1,85	4	5	1	6
	<b>Função hepática:</b> Transaminase oxalacética	2,01	4	5	1	5
	Transaminase pirúvica	2,01	4	5	1	5
	Bilirrubinas total e frações	2,01	4	5	1	5
	Fosfatase alcalina	2,01	4	5	1	-
	<b>Função pancreática:</b> Amilase	2,25	4	5	-	-
	Lipase	2,25	4	5	-	-
	<b>Eletólitos séricos:</b> Potássio	1,85	4	-	1	-
	Magnésio	2,01	4	-	1	-
	<b>Beta HCG***</b>	7,85	4	1	1	7

**Legenda:** \*Fonte: 1 = Sistema Nacional de Agravos de Notificação; 2 = Ministério da Saúde; 3 = Banco de Preços em Saúde; 4 = Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais. \*\*Variável, por faixa etária, peso e sexo. \*\*\* Para mulheres em idade fértil, 10 a 55 anos.

### **5.2.9 Análise de sensibilidade**

A fim de verificar o impacto da variação de parâmetros usados no modelo nos resultados obtidos e estimar a confiabilidade dos resultados (HENDRIKS *et al.*, 2014), foram realizadas variações nos custos dos medicamentos e nos subgrupos de pacientes elegíveis para receber o tratamento com L-AMB. Assim, realizou-se análise de sensibilidade considerando variação arbitrária de 25% nos custos e alterando o critério de seleção da população elegível para este tratamento. Em relação à última, calculou-se o custo anual apenas de casos com contraindicação ao AM, ou seja, pacientes com mais de 49 anos, o que representa uma população média elegível de 475 pacientes com LM por ano.

## 6 RESULTADOS

Os resultados estão disponíveis em artigos publicados, apresentados a seguir.

### 6.1 Artigo 1: “*The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: a systematic review*”

**Revista:** PLOS Neglected Tropical Diseases

**Data da aceitação para publicação:** 2 de novembro de 2022

**Data da publicação:** 17 de novembro de 2022

**Disponível no endereço eletrônico:**

[https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010931#:~:text=The%20overall%20cure%20rate%20including,72.4\)%20\(Fig%202\).](https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010931#:~:text=The%20overall%20cure%20rate%20including,72.4)%20(Fig%202).)

**DOI:** <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931>

**Observação:** o **Apêndice 1** foi apresentado no item de “Métodos” e está presente como material suplementar no artigo publicado.

**Material suplementar:** o **Apêndice 2** apresentado no item de “Métodos” não foi incluído no artigo publicado



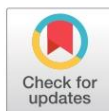
## RESEARCH ARTICLE

# The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: A systematic review

Janaína de Pina Carvalho<sup>1\*</sup>, Sarah Nascimento Silva<sup>1</sup>, Mariana Lourenço Freire<sup>1</sup>, Líndicy Leidicy Alves<sup>1</sup>, Carolina Senra Alves de Souza<sup>1,2</sup>, Gláucia Cota<sup>1</sup>

**1** Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecto-Parasitárias, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **2** Coordenação Estadual de Laboratórios e Pesquisa em Vigilância da Subsecretaria de Vigilância em Saúde da Secretaria do Estado da Saúde de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

\* [janaina.carvalho@fiocruz.br](mailto:janaina.carvalho@fiocruz.br)



## Abstract

### Background

Mucosal or mucocutaneous leishmaniasis is the most severe form of tegumentary leishmaniasis due to its destructive character and potential damage to respiratory and digestive tracts. The current treatment recommendations are based on low or very low-quality evidence, and pentavalent antimonial derivatives remain strongly recommended. The aim of this review was to update the evidence and estimate the cure rate and safety profile of the therapeutic options available for mucosal leishmaniasis (ML) in the Americas.

### Methodology

A systematic review was conducted in four different databases and by different reviewers, independently, to evaluate the therapeutic efficacy and toxicity associated with different treatments for ML. All original studies reporting cure rates in more than 10 patients from American regions were included, without restriction of design, language, or publication date. The risk of bias was assessed by two reviewers, using different tools according to the study design. The pooled cure rate based on the latest cure assessment reported in the original studies was calculated grouping all study arms addressing the same intervention. The protocol for this review was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO: CRD42019130708.

### Principal findings

Twenty-seven original studies from four databases fulfilled the selection criteria. A total of 1,666 patients with ML were treated predominantly with pentavalent antimonials in Brazil. Other interventions, such as pentamidine, miltefosine, imidazoles, aminosidine sulfate, deoxycholate and lipidic formulations of amphotericin B (liposomal, lipid complex, colloidal dispersion), in addition to combinations with pentoxifylline, allopurinol or sulfa were also considered. In general, at least one domain with a high risk of bias was identified in the included

## OPEN ACCESS

**Citation:** Carvalho JdP, Silva SN, Freire ML, Alves LL, Souza CSA, Cota G (2022) The cure rate after different treatments for mucosal leishmaniasis in the Americas: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16(11): e0010931. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931>

**Editor:** Gregory Deye, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, UNITED STATES

**Received:** July 28, 2022

**Accepted:** November 2, 2022

**Published:** November 17, 2022

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931>

**Copyright:** © 2022 Carvalho et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the manuscript and its [Supporting Information](#) files.

**Funding:** GC is funded by National Counsel Technological and Scientific Developments – CNPq (grant number: 301384/2019). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

studies, suggesting low methodological quality. The pooled cure rate based on the latest cure assessment reported in the original studies was calculated grouping all study arms addressing the same intervention. It was confirmed that antimony is still the most used treatment for ML, with only moderate efficacy (possibly increased by combining with pentoxifylline). There is already evidence for the use of miltefosine for ML, with a cure rate similar to antimony, as observed in the only direct meta-analysis including 57 patients (OR: 1.2; 0.43–3.49,  $I^2 = 0$ ). It was possible to gather all descriptions available about adverse events reported during ML treatment, and the toxicity reflected the pattern informed in the manufacturers' technical information.

## Conclusions

This study provides an overview of the clinical experience in the Americas related to ML treatment and points out interventions and possible combinations that are eligible to be explored in future well-designed studies.

### Author summary

Mucosal leishmaniasis (ML) is a deforming leishmaniasis clinical form related to functional damage and stigmatization. This disease is caused mainly by *L. braziliensis* and predominates in neglected populations in the Americas, where approximately 2000 cases occur per year. There are few ML clinical trials, which makes the current treatment supported by fragile scientific evidence. In this study, we carried out an extensive literature search to gather the accumulated evidence for ML treatment. Twenty-seven studies with different designs were included with a total of 1,666 patients with ML treated. The results confirmed that antimony is still the main drug used for ML treatment, with only a moderate cure rate, an efficacy possibly increased by pentoxifylline combination. Miltefosine was found to be an alternative, with a cure rate similar to antimonials standard doses. In turn, the high toxicity of amphotericin B deoxycholate was clearly demonstrated, generating low cure rates due to early interruption of treatment. Other alternatives such as pentamidine, imidazoles, and aminosidine, were evaluated in a small number of cases and presented variable cure rates. The quality of the studies is low, and there is great heterogeneity in the definitions of cure, which limits a global analysis of the data. More and well-designed studies are needed to guide ML treatment recommendations.

## Introduction

Mucosal (ML) or mucocutaneous (MCL) leishmaniasis is considered the most severe form of tegumentary leishmaniasis (TL) due to its destructive character and potential for functional loss in the respiratory and digestive tracts. Mucous involvement characteristically occurs years after the appearance of skin lesions, although it can also be detected simultaneously with or without apparent cutaneous involvement [1,2]. Although the species *L. panamensis*, *L. guyanensis* and *L. amazonensis* [3,4] have also been implicated with mucosal involvement, in addition to *L. infantum* and *L. major* [5], according to the World Health Organization, the term 'mucocutaneous leishmaniasis' should be applied only to the New World disease, caused by *L. braziliensis* [6].

Relative to the magnitude of the problem, approximately half of the cases of the American TL cases are registered in Brazil [7], which has a robust national epidemiological surveillance system based on the mandatory notification for all forms of leishmaniasis. Based on the Notifiable Diseases Information System (SINAN) of the Ministry of Health, between 2007 and 2020, 288,133 cases of TL were registered in Brazil, and in 17,079 (6%) ML was the clinical presentation indicated in the notification form [8]. In the Americas, the Pan American Health Organization has made efforts to gather notification data from all countries through the SisLeish platform. According to this database, between 3.4% and 4.3% of ML or MCL cases have been observed in relation to the total number of CL cases reported in recent years, estimates likely underreported [7].

The established therapeutic options available for ML require parenteral administration and have a high toxicity profile [6]. According to the treatment guidelines for the Americas, the current recommendations are based on low or very low-quality evidence and the pentavalent antimonial (Sb<sup>v</sup>) derivatives (with or without oral pentoxifylline) remain strongly recommended, given the scarcity of studies evaluating other alternatives [9].

Other systematic reviews have been published on the subject [1,10,11], but they are outdated or have included only the few randomized controlled studies (RCTs) available. Assuming that the available evidence in RCTs is insufficient to support treatment recommendations, we decided to carry out a more flexible search and analyze all the accumulated experience in ML treatment. Therefore, the aim of this review was to update the evidence and estimate the cure rate with the therapeutic options available for LM in the Americas based on a comprehensive and critical literature search. The safety profile related to each of the therapeutic options was also evaluated, when reported, and considered the secondary outcome of this review.

## Methods

### Protocol and registration

The protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under protocol CRD42019130708. This review was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [12] statement (S1 Table).

### Eligibility criteria

The eligibility criteria were established according to a guiding question defined based on the acronym PICO: (P) Population: subjects with leishmaniasis acquired in the Americas and mucosal involvement; (I) Intervention: any pharmaceutical drug treatment; (C) Comparator, if applicable: any other therapy, placebo, or no treatment; (O) Outcome: cure rate. Secondary outcomes: adverse events and relapse rates. RCTs, nonrandomized clinical trials, and observational studies (cohorts or case reports) were considered eligible.

### Exclusion criteria

The exclusion criteria were nonoriginal studies (literature review, letters, replies, editorials, guidelines, publications presenting the same patients previously described in another article); in vitro studies, or those addressing nonhuman participants or specific populations (immunosuppressed or failed patients) and studies in which, for each intervention evaluated, fewer than 10 patients were treated. Studies that did not present the number of ML patients cured, when there were CL patients in the sample, were also excluded. There were no language or publication date restrictions.



### Information sources and search strategies

The literature search was concluded on December 15th, 2021, and the sources were MEDLINE (PubMed), Embase, LILACS, and Web of Science. Supporting information (S2 Table) describes in detail the search strategy for each database and the number of studies retrieved. A manual search was also performed in the references included in the previously published systematic reviews.

### Study selection and data extraction

The titles and abstracts of the retrieved articles were independently evaluated by two reviewers (JPC and CSAS) using Rayyan software [13]. Disagreements were resolved by consensus or by a third reviewer (MLF, GC). After the initial selection, four authors (JPC, SNS, MLF, and LLA) performed a new screening in pairs of the selected full texts to confirm eligibility or identify exclusion criteria.

Four review authors (JPC, SNS, MLF and LLA) independently extracted data from the included studies using a standard data extraction form to collect characteristics of the studies, population, outcomes, and adverse events. The data extracted were then confirmed by a second reviewer (JPC, SNS and GC). If more than one publication reported the same patients, the study with the largest number of patients was selected and the other studies were excluded to avoid duplicate cases. When the same patients were described in more than one publication but for the presentation of different outcomes (e.g., cure and relapse rates), they were considered, but patients were counted only once.

### Outcomes

The outcome of interest was cure rate at any moment after the end of treatment, using the intention-to-treat approach, regardless of how the author described it in the original publication and expressed as the number of cases cured by the total number of cases treated with a given intervention. Thus, the losses observed during the follow up were considered therapeutic failures. In order to maintain consistency among the definitions of cure used in the studies, the cure criterion assumed in the analyzes was as strict as possible, that is, even for authors who considered a re-epithelialization above 90% as cure, if the data on complete healing were available, these were the ones adopted as cure. Considering D1 as the first day of treatment, and using the definitions proposed by Olliaro (2013) [14], we arbitrarily adopted the following intervals to standardize the cure rate data extraction at different times after treatment: cure assessment performed between D60 and D135 was assumed to be D90; cure assessment performed between D136 and D270 was assumed to be D180; and cure assessment performed between D271 and D390 was assumed to be D360. For relapse rate estimation, only patients considered cured previously were considered. The safety of antileishmanial therapy was captured in each study as the number of adverse events (AE) per total patients (or treatments, alternatively, in case it is the only information available) evaluated. The rates were expressed as percentages and presented together with their respective 95% confidence intervals (CIs) calculated using the Mantel Haenszel random effects model. The adopted AE classification originally used (severity, intensity or other) was also obtained and, when available, was described for each study.

### Data synthesis and statistical analysis

Comprehensive Meta-Analysis software v.3.0 was used to perform a one-group meta-analysis of study arms using a given treatment (pooled rates) based on the latest cure assessment

reported in the original studies. Clinical cure rates were calculated according to the intention-to-treat analysis: the analysis was based on the total number of randomly assigned participants, irrespective of how the original study's authors analysed the data. These unadjusted indirect comparisons were compared with direct comparisons, when available. We used the inconsistency ( $I^2$ ) statistic to evaluate heterogeneity. If significant heterogeneity was found, the results from the random effects model were emphasized and summary measures were analyzed as limited information, looking for differences in studies. A random effects model is a strategy that allows the interstudy heterogeneity to be incorporated through a broad CI, generating a more conservative estimate of the measure of the effect. For a global analysis within a given therapy with subgroups, a mixed effects analysis was used: a random effects model was used to combine studies within each subgroup and a fixed effect model was used to combine subgroups and yield the overall effect. The study-to-study variance (tau-squared) was assumed to be the same for all subgroups; this value was computed within subgroups and then pooled.

The Medical Dictionary for Regulatory Activities terminology (MedDRA), version 25.0, an international medical terminology developed under the auspices of the International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [15], was used to standardize the safety data in this review. In brief, each AE reported in the primary study was recorded and classified in accordance with the Preferred Term (PT), High Level Group Terms (HLGL), and System Organ Classes (SOC). In the same hierarchical order of the stratification by system-organ, the MedDRA system includes the term "investigations" to designate alterations of complementary diagnostic tests referring to several systems.

### Quality of evidence assessment

Two pairs of independent researchers (MLF/SNS and MLF/LLA) assessed the risk of bias using specific tools according to the study design. RCTs were evaluated using the Cochrane risk of bias score (RoB 2) [16,17] and nonrandomized clinical trials and prospective cohort studies were evaluated using the Newcastle Ottawa Scale (NOS) [18]. In addition, the modified NOS (Murad, 2018 [19]) was used to assess bias in retrospective observational studies (mostly case series), as previously performed by others [20–24]. RoB 2 is based on five domains: (1) randomization process; (2) deviations from intended interventions; (3) missing outcome data; (4) measurement of the outcome; and (5) selection of the reported result. In turn, the NOS tool includes nine items that can be categorized into three dimensions: 1) selection of study groups, 2) comparability of groups, and 3) determination of the results of interest. The adopted tool for case report assessment is based on four domains (selection, ascertainment, causality and report) and eight items. This tool was adapted, as suggested by Murad (2018), resulting in five items. Three of these five items, related to report and outcome aspects, received double weight. To standardize the risk of bias assessment, it was defined that the minimum follow-up time of 90 days [14] and a loss to follow-up of less than 20% would be the parameters for a low risk of bias study. For all domains, the risk was assumed to be high if there was not enough information to assess the quality.

## Results

### Studies and population characteristics

The search identified 1,104 records from the Embase (350), MEDLINE (323), Web of Science (231) and LILACS (200) databases. The process of study selection and reasons for exclusion are summarized in a PRISMA flow diagram (Fig 1). After removal of duplicates, 822 records had their titles and abstracts evaluated and 679 were excluded. From the 143 selected studies, 142 were read in full to confirm their eligibility and to extract the data. After numerous

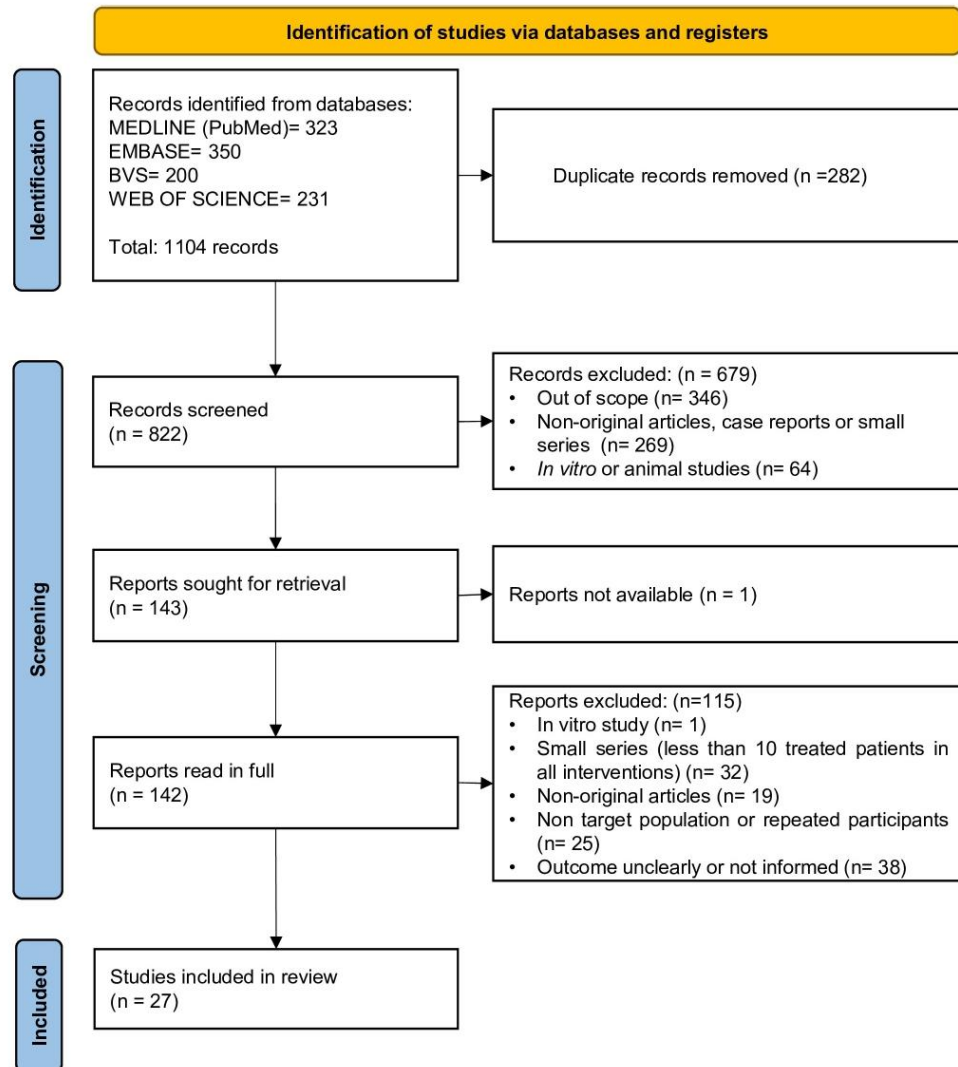


Fig 1. PRISMA flow diagram of the study selection process.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g001>

attempts, we were unable to obtain Fernandes's (1990) [25] study for full text evaluation. After 115 exclusions, 27 articles were included for quantitative synthesis.

Among the 27 studies included, 7 were RCTs, 15 were observational studies (12 retrospective and 3 prospective) and 5 were nonrandomized experimental studies. The main



methodological characteristics of the studies, namely, design, definitions of ML case and cure, follow-up time and origin are presented in [Table 1](#). Most studies were conducted in Brazil (17 studies), and the other countries were Bolivia (3), Peru (4), Argentina (1), Panama (1) and Ecuador (1). In total, 1,666 patients with ML were gathered, and the interventions evaluated were pentavalent antimonials [26–29], both meglumine antimonate (MA) [29–40] and sodium stibogluconate (SSG) [29,41–45]; different lipid formulations of amphotericin, such as liposomal preparation (L-AMB), a lipid complex (ABLC) and a colloidal dispersion (c-AMB) [28,31,33,46,47] and deoxycholate amphotericin B (d-AMB) [28,33,48,49]; aminosidine sulfate (AS) [50,51]; pentamidine (PENT) [28,33]; miltefosine (MF) [30,32,48,52]; imidazoles (IMIDZ) [26,28,31,33,53]; and few combined therapies based on antimony derivatives and sulfa [26], allopurinol [42] or pentoxifylline [34,40].

All studies included symptomatic patients, that is, individuals with clinical manifestation of mucosal involvement, and most of them with confirmation of *Leishmania* infection either by direct examination, culture, polymerase chain reaction (PCR) or presence of amastigote in the histological examination. Some studies also considered a Montenegro skin test (MST), serological tests, epidemiological exposition, and a therapeutic test, as alternative confirmatory criteria.

Most studies defined cure as complete epithelialization of all lesions, associated with the disappearance of inflammatory signs (infiltration, oedema, redness). For some authors, based on the assessment of a lesion severity score, a clinical improvement above 90% was considered a cure [32,48,52]. For these studies, the total number of patients with complete healing was also reported, allowing us to extract this as the study cure outcome, to maintain consistency with the other studies. In one study, the definition adopted for cure was not informed [26]. Some series described more than one course of treatment for the same patient who did not achieve cure after the first treatment attempt. In these cases, the outcome considered was the number of patients cured with the first course of a given intervention.

In general, the authors used the terms “relapse” or “recurrence” indistinctly. In 11 studies, the condition was defined as the reappearance of the activity of an already healed mucosa [27,28,31,33,36,41,42,45,46,50,51]. For three studies, relapse could occur after incomplete healing [42,45,50], and for the other five studies, relapse could be new lesion onset [27,28,31,33,45]. Time for cure assessment and follow-up varied widely among studies and the initial date from which the follow-up accounting starts was not a consensus among the authors, some counting from the first and others from the last day of treatment. Most studies presented cure assessment within one year from the end of treatment but at different moments. The follow-up time in general was also variable, ranging from one month [40] to 10 years [36]. When the follow-up time was not previously set but the patients’ follow-up average was presented, this information was considered ([Table 1](#)).

As shown in [Table 2](#), the population gathered in this review was mostly made up of adults, with an average age varying from 30.7 to 74 years. Only five studies [26,27,33,38,49] included children, and in four studies, the authors did not report the patient’s ages [34,36,37,48]. Based on studies providing the sample size stratified by sex, the male:female ratio was 1077:437, as expected due to the recognized predominance of men affected by ML. The nasal mucosa was the most affected site, and the average duration of symptoms before treatment varied from 3 to 272 months.

ML severity was classified using different criteria across the studies. The Llanos-Cuentas (1997) classification [42], which combines mucosal lesion extension and severity of symptoms, was used in five studies [31,33,39,42,50]. In turn, Soto’s (2007) [48] classification was adopted in three studies [32,48,52] and Lessa’s classification (2012) [54] was used in two others [30,40]. Several other criteria were used for classifying the disease severity, including the presence of

Table 1. Characteristics of the included studies.

Year, Author [reference]	Study design	Country (cases)	Treatment (patients)	ML case definition	Cure definition	Relapse definition	Cure assessment	Follow-up (months)
2019, Sampaio [30]	RCT	Brazil (38)	MA 20 mg/kg/day, EV, for 30 days. (18) MF, 50mg (1.3 a 2 mg/kg/day), Oral, for 28 days. (20)	Active mucosal lesion and epidemiological exposition in addition to Leishmania visualization (culture, direct examination, histology), or at least two of the followings: compatible histology, positive MST or positive IIFR.	Complete epithelialization and the absence of inflammation signs within four years after the end of treatment	NR	At 90 days, 180 days and 4 years after the end of treatment.	48
2019, Santos [28]	Observational retrospective	Brazil (105)	ABL 1–4 mg/kg/dia. (13), limit to 2500mg d-AMB 1 mg/kg/dia. (14), limit to 2500mg L-AMB (1–4 mg/kg/day), limit to 2500mg (32) Itraconazole 200mg/day, Oral, for 6 weeks. (10) Pentamidine 4 mg/kg/day. Oral, for 10 days. (11) Sb <sup>v</sup> 20 mg/kg/day, EV, for 30 days (25)	PCR, culture, or Leishmania visualization during histological examination or immunohistochemistry.	Complete epithelialization within 1 year after the end of the treatment	Resurgence after complete healing or a new lesion for one year follow up	At 1 year after the end of the therapy	12
2018, Cataldo [38]	Observational retrospective	Brazil (27)	MA 5mg/kg/day, IM or EV, for 30 to 120 days. (27)	Active mucosal lesion and visualization of parasites in culture	Complete epithelialization and disappearance of inflammatory signs and no relapse recurrence.	NR	During treatment, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 and 60 months after the end of treatment.	60
2018, Pedras [31]	Observational retrospective	Brazil (35)	L-AMB 3mg/kg/day, mean 2,550 mg; range: 2.10–3.00 mg, EV, for 14 days; range: 11–20 days. (9) Fluconazole 600mg, range: 450–900mg, Oral, for 120 days; range: 49–396 days. (9) MA 20mg/kg/day, EV, for 30 days. (17)	Active mucosal lesion and one or more of the following: positive PCR or a compatible histological exam associated with a positive therapeutic test and a positive immunological test (MST or IIFR)	Complete epithelialization	Resurgence after complete healing or a new lesion at any moment.	At 6 months after the end of the treatment.	12
2017, Cincurá [40]	Observational retrospective	Brazil (251)	MA 20mg/kg/day, EV with/without pentoxifylline, 1,200 mg/day, Oral, for 30 days. (251)	Active mucosal lesion and a positive PCR or a compatible histology associated with a positive MST	Complete epithelialization and no relapse at 90 days after initiation of therapy.	NR	At 90 days after the start of treatment.	3

(Continued)



Table 1. (Continued)

Year, Author [reference]	Study design	Country (cases)	Treatment (patients)	ML case definition	Cure definition	Relapse definition	Cure assessment	Follow-up (months)
2015, Cunha [46]	Observational retrospective	Brazil (29)	L-AMB mean total cumulative dose 32.5 mg/kg; range: 18.2–55.2 mg/kg, EV. (29)	Active mucosal lesion and at least one of following: epidemiological exposition, visualization of parasites in smear, culture or histology, positive PCR or a positive immunological test (MST or serology)	Complete re-epithelialization 6 months after the end of the treatment.	Resurgence after complete healing during a one year of follow up	At 6 months after the end of the treatment.	6
2014, Bustos [32]	RCT	Argentina (19)	MA 10 a 20 mg/kg/day; limit to 850 mg/day; for 28 to 35 days. (10) MF 2.5 a 3.3 mg/kg/day, Oral, for 28 to 35 days. (9)	Active mucosal lesion and visualization of parasites in culture or a positive PCR or a positive MST (not clearly reported)	Improvement > 90% in relation to the initial score at 12 months after the end of treatment.	NR	At 2, 6, 9 and 12 months after treatment.	12
2014, Rocio [47]	Observational retrospective	Brazil (16)	L-AMB 3–5 mg/kg/day; upper daily limit of 200 mg; EV, until 40 mg/kg. (16)	Active mucosal lesion and visualization of parasites (smear or culture or histology) or a positive immunological test (MST, ELISA, IIFR) or	Complete healing within one year after the end of treatment	NR	At 12 months after the end of treatment	12
2009, Amato [33]	Observational retrospective	Brazil (140)	c-AMB 3 mg/kg/day; upper daily limit of 200 mg; EV, limit to 40 mg/kg. (9) d-AMB 1 mg/kg/day (upper daily limit of 50 mg), EV, limit to 1500 mg. (17) L-AMB 3–5 mg/kg/day (upper daily limit of 200 mg), EV, limit to 40 mg/kg. (4) Itraconazole 200 mg/day, Oral, for six weeks. (15) MA 20mg/kg/day, EV, for 30 days. (73) Pentamidine 4 mg/kg/day, EV, limit to 2000 mg. (22)	Active mucosal lesion and visualization of parasites in smear or immunohistochemistry or a compatible histology associated with a positive therapeutic test.	Complete healing within 1 year after the end of the treatment	Resurgence after complete healing or a new lesion during a 1 year of follow-up	1 year after the end of the therapy.	at least 18
2009, Soto [52]	Observational prospective	Bolivia (21)	MF, 50mg; 2.5 to 3.3 mg/kg/day, Oral, for 6 weeks. (21)	Active mucosal lesion and visualization of parasites in smear or culture or a positive MST and a suggestive CL scar	Improvement of > 90% in relation to the initial score	NR	1 year after the end of treatment (Group C)	12

(Continued)

Table 1. (Continued)

Year, Author [reference]	Study design	Country (cases)	Treatment (patients)	ML case definition	Cure definition	Relapse definition	Cure assessment	Follow-up (months)
2007, Llanos-Cuentas [50]	RCT	Peru (38)	AS, 14 mg/kg, IM, for 21 days. (21) MA 20mg/kg/day, EV, for 28 days. (17)	Active mucosal lesion and visualization of parasites by culture, histology, and/or PCR on a biopsy specimen.	Complete epithelialization and disappearance of inflammatory signs at 1 year after the end of treatment.	Resurgence after complete or incomplete healing	At the end of treatment and every 3 months for 1 year.	12
2007, Machado [34]	RCT	Brazil (23)	MA 20mg/kg/day, EV, for 30 days. (12) MA 20mg/kg/day, EV, plus pentoxifylline, 400 mg, Oral, 3 times daily, for 30 days. (11).	Active mucosal lesion and by at least 2 of the following laboratory methods: a positive MST, visualization of parasites in culture or compatible histology	Complete epithelialization and disappearance of inflammatory signs at 150 days after initiation of therapy.	NR	At 150 days after initiation of therapy.	24
2007, Soto [48]	Observational prospective	Bolivia (97)	d-AMB 1mg/kg/day, EV, for 45 days. (19) MF, 50mg, 2.5 a 3.3 mg/kg/day, Oral, for 28 days. (78)	Active mucosal lesion and visualization of parasites in smear or culture or a positive MST associated with a skin scar suggestive of CL	Improvement of > 90% in relation to the initial score	NR	At the end of therapy, and at 2, 6, 9, and 12 months after the end of therapy	12
2006, Bermudez [41]	Observational prospective	Bolivia (18)	SSG, 20 mg/kg/day, for 20 days. (18)	Active mucosal lesion and positive MST or a positive parasitological test (culture, smear or PCR).	Complete scarring (for ulcers) or flattening (nodular lesions) associated with absence of infiltration and disappearance of inflammatory signs within 3 months of the end of treatment, and no relapse within 12 months of the end of treatment.	Resurgence after complete healing for one year follow up	At 12 months after the end of treatment	12
2005, Name [27]	Observational retrospective	Brazil (148)	Sb <sup>v</sup> 20mg/kg/day for 30 days. (148)	Active mucosal lesion and epidemiological exposition and a simultaneously associated skin lesion suggestive of CL or a positive parasitological test (culture, smear or inoculation in hamster), immunological (IIRI and MST) or compatible histology	Epithelialization, absence of local infiltration and erythema within one year after the end of treatment	Resurgence after complete healing or a new lesion for one year follow up	At the end of treatment and within one year after the end of treatment	12
2004, Calvopina [53]	non-randomized experimental	Ecuador (13)	Itraconazole, 400 mg/day in two daily doses, Oral, for 12 weeks. (13)	Active mucosal lesion and positive a parasitological test, (smear, cultures, PCR) or a positive MST	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers)	NR	At 3, 6 e 12 months after treatment	12

(Continued)

Table 1. (Continued)

Year, Author [reference]	Study design	Country (cases)	Treatment (patients)	ML case definition	Cure definition	Relapse definition	Cure assessment	Follow-up (months)
2000, Oliveira-Neto [39]	non-randomized experimental	Brazil (31)	MA 5mg/kg/day, IM, for 30 days. (21)	Active mucosal lesion (mild to moderate) and at least four of the following five criteria: a) compatible clinical lesions and disease history. b) a positive MST. c) suggestive histology. d) negative tests for other diseases that may affect the oronasal mucous membranes notably leprosy, paracoccidioidomycosis and syphilis. e) demonstration of leishmania in cultures, histology and/or PCR.	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers) associated with disappearance of inflammatory signs	NR	At the end of treatment and at 3,6,12 months.	12
			MA 5mg/kg/day, IM, for 45 days. (10)					
1997, Llanos-Cuentas [42]	RCT	Peru (81)	SOG 20mg/Kg/day, EV, for 28 days. (41)	Active mucosal lesion (severe or moderate) and demonstration of leishmania in culture and/or PCR	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers) associated with disappearance of inflammatory signs	Resurgence after complete or incomplete healing or a new lesion	At 12 months after treatment	12
			SOG 20mg/Kg/day, EV, for 28 days plus allopurinol 20 mg/Kg/day, Oral for 28 days. (40)					
1996, Romero [51]	non-randomized experimental	Brazil (13)	AS 16mg/kg/day, IM, for 20 days. (13)	Active mucosal lesion and compatible histology or positive inoculation in hamster or positive MST or positive IIFR.	Complete remission and no relapse during one-year	Resurgence after complete healing for one year follow up	At 12 months after treatment	Mean 12.6 (11.5–14)
1995, Oliveira [36]	Observational retrospective	Brazil (51)	MA 10 a 20mg/kg/day, for 30 days. (51)	Active mucosal lesion and demonstration of leishmania in culture, histology or a positive inoculation in hamster	Remission of lesions for a minimum period of 1 year	Resurgence after complete healing for one year follow up	At 12 months after treatment	Mean 124
1994, Franke [43]	RCT	Peru (40)	SOG 20mg/kg/day EV for 28 days. (20)	Active mucosal lesion and demonstration of leishmania in culture	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers) associated with disappearance of inflammatory signs	NR	At 12 months after treatment	12
			SOG 20mg/kg/day EV for 40 days. (20)					
1993, Zocoli [26]	Observational retrospective	Brazil (303)	Ketoconazole 3 tablets/day for 21 days; 2 tablets/day for 28 days and 1 tablet/day for 90 days, Oral. (25)	Two or more diagnostic tests: compatible histology, positive MST, demonstration of leishmania in direct exam or a positive therapeutic test.	NR	NR	At 6 months after treatment	at least 6
			Sb <sup>v</sup> 25 ampoules, IM, on alternate days. (98)					
			Sb <sup>v</sup> 25 ampoules plus Sulfa, IM, on alternate days. (180)					

(Continued)

Table 1. (Continued)

Year, Author [reference]	Study design	Country (cases)	Treatment (patients)	ML case definition	Cure definition	Relapse definition	Cure assessment	Follow-up (months)
1991, Kopke [37]	RCT	Brazil (17)	MA 14mg/kg/dia, EV, 3 series of 30 days with an interval of 15 days. (10)	Active mucosal lesion associated with epidemiological exposition, positive MST or IIFR, or compatible histology	Complete healing	NR	At two years after treatment	24
			MA 28mg/kg/dia, EV, 3 series of 30 days with an interval of 15 days. (7)					
1991, Saenz [44]	non-randomized experimental	Panamá (16)	SSG 20 mg/kg/day, EV, for 28 days. (16)	Active mucosal lesion associated with demonstration of leishmania in culture c or positive MST.	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers) and no relapse during follow-up.	NR	At 12 months after treatment	12
1990, Franke [45]	non-randomized experimental	Peru (29)	SSG 20 mg/kg/day, EV, for 28 days. (29)	Active mucosal lesion and demonstration of leishmania in culture	Complete epithelialization (for ulcers) or complete resolution (for non-ulcers) associated with disappearance of inflammatory signs	Resurgence after complete or incomplete healing or a new lesion during 12 months of follow-up.	At the end of treatment and 3 months after the end of treatment.	12
1989, Sampaio [29]	Observational retrospective	Brazil (56)	MA 28mg/kg/day, EV, 10–12 days, 3 series with an interval of 15 days. (26)	Active mucosal lesion, a positive therapeutic test and at least one of the following three conditions: MST, positive, parasitological evidence or compatible histology.	Complete healing within one month after the end of treatment and no relapse in to 69 months after treatment.	NR	Within 1 month after the end of treatment	30
			Sb <sup>5+</sup> -MA or SSG-20mg/kg/day, EV, 14 to 85 days; mean 30 days. (12)					8
			SSG 10mg/kg/day, EV, 30 days. (18)					12
1960, Sampaio [49]	Observational retrospective	Brazil (11)	d-AMB, 1mg/kg to 1.25mg/kg, EV, on alternate days (total dose 725–1,850 mg).	Active mucosal lesion associated with positive MST, or compatible histology	Complete healing	NR	NR	Variable: few weeks to one year.

ABL: Amphotericin B, lipid complex. AS: Aminosidine Sulfate. CL: cutaneous leishmaniasis. c-AMB: Amphotericin B colloidal dispersion. d-AMB: deoxycholate amphotericin B. ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). EV: Intravenous. IIFR: Indirect Immunofluorescence Reaction. IM: intramuscular. L- AMB: Liposomal amphotericin B. MA: Meglumine antimoniate. ML: mucosal leishmaniasis. MF: Miltefosine. MST: Montenegro Skin Test. NR: No reported. PCR: Polymerase Chain Reaction. RCT: Randomized Clinical Trial. Sb<sup>5+</sup>: Pentavalent antimony. SSG: Sodium stibogluconate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.t001>

extranasal involvement [38,45], presence of septum perforation [34,44,53] and number of lesions [51]. No severity classification was presented in 11 studies [26–29,36,37,41,43,46,47,49].

Nine studies presented *Leishmania* species identification in a variable percentage of patients [30,32,38,42–45,48,53]. Among them, *L. braziliensis* was the most frequently reported species. *L. panamensis* and *L. amazonensis* were identified from three [44] and one patient [32], respectively.

Table 2. Characteristics of the population with mucosal leishmaniasis.

Year, Author [reference]	Treatment (N)	Age ( $\bar{x}$ or $M_d$ $\pm$ SD [Min-Max]) years (n)	Gender (male: female)	Duration of symptoms before therapy (months $\pm$ SD) [Min-Max] (n)	Mucosal lesion site: n/N	ML clinical classification: n/N	Previous CL: n/N	Leishmania species: n/N
2019, Sampaio [30]	MA (18)	$\bar{x}$ : 50.8 $\pm$ 13 (18)	9:9	141.5 $\pm$ 152.5	Only nasal: 35/38 (92.1%) Only oral: 1/38 (2.6%)	The majority of the patients had <b>moderate</b> to <b>severe</b> disease and were at least stage IV according to the clinical classification proposed by Lessa et al, 2012 [54].	NR	<i>L. braziliensis</i> : 22/38 (58%)
	MF (20)	$\bar{x}$ : 61.2 $\pm$ 11.3 (20)	9:11	112.4 $\pm$ 133.3	Nasal + pharynx: 2/38 (5.3%)			
2019, Santos [28]	ABLC (13) d-AMB (14) L-AMB (32) Itraconazole (10) PENT (11) Sb* (25)	$\bar{x}$ : 59.1 $\pm$ 14.2 (71)	43:28	<12 (12) 12–60 (16) 60–120 (30) > 120 (13)	Nasal: 55/71 (77%) Palate: 14/71 (20%) Pharynx: 18/71 (25%) Larynx: 10/71 (14%)	NR	37/71 (52%)	NR
2018, Cataldo [38]	MA-LD, RJ (12)	$M_d$ : 52 [12–75] (12)	12:0	$M_d$ : 3 [1–24]	Nasal exclusive: 3/12 (25%)	Less severe (nasal exclusive): 3/12 Severe (other than nasal mucosa): 9/12	NR	<i>Leishmania</i> ( <i>V. braziliensis</i> ): 12/12 (100%)
	MA-LD, OS (15)	$M_d$ : 52 [12–80] (15)	10:5	$M_d$ : 24 [1–704]	Nasal exclusive: 10/15 (67%)	Less severe (nasal exclusive): 10/15 Severe (other than nasal mucosa): 5/15		<i>Leishmania</i> ( <i>V. braziliensis</i> ): 6/15 (40%)
2018, Pedras [31]	Fluconazole (9)	$M_d$ : 74 [51–85] (9)	6:3	$M_d$ : 24 [3–240]	Nasal: 33/35 (94%), with 30/33 presenting septum ulcer or perforation. Oral cavity/mouth: 4/35 (11%) Pharynx: 4/35 (11%)	According to Llanos-Cuentas et al, 1997 [42] Mild: 9/9; moderate: 0/9; severe: 0/9	NR	NR
	L-AMB (9)	$M_d$ : 68 [63–80] (9)	7:2	$M_d$ : 36 [2–420]		Mild: 6/9; moderate: 2/9; severe: 1/9		
	MA (17)	$M_d$ : 39 [16–64] (17)	11:6	$M_d$ : 12 [6–168]		Mild: 14/17; moderate: 1/17; severe: 2/17		
2017, Cincurá [40]	MA or MA + pentoxifylline (251)	$M_d$ : 38.5 (327)*	220:107*	$M_d$ (1995–2004): 6 $M_d$ (2005–2014): 3	Nasal cavity: 318/326 (98%) Pharynx: 36/326 (11%) Oral cavity: 18/326 (6%) Larynx: 5/326 (1.5%)	According to Lessa, 2012 [54]: Stage I: 32/312 Stage II: 100/312 Stage III: 89/312 Stage IV: 64/312 Stage V: 30/312	183/327	NR
2015, Cunha [46]	L-AMB (29)	$\bar{x}$ : 68.3 [34–85] (29)	20:9	NR	Nose: 24/29 (82.8%). Palate: 10/29 (34.5%). Uvula: 6/29 (20.7%). Gum: 3/29 (10.3%). Jugal mucosa: 2/29 (6.9%). Pharynx: 1/29 (3.4%). Lip: 1/29 (3.4%).	NR	10 / 29	NR
2014, Bustos [32]	MA (10)	$\bar{x}$ : 54 $\pm$ 12 (10)	7:3	$\bar{x}$ : 272.4 $\pm$ 124.8	NR	According to "mucosal severity score" of Soto, 2007 [48]: $\bar{x}$ = 20 ( $\pm$ 3) $\bar{x}$ = 17 ( $\pm$ 4)	NR	* <i>L. Braziliensis</i> : 2/19 * <i>L. amazonensis</i> : 1/19
	MF (9)	$\bar{x}$ : 38 $\pm$ 20 (9)	7:2	$\bar{x}$ : 130.9 $\pm$ 168				
2014, Rocio [47]	L-AMB (16)	$\bar{x}$ : 59.6 [26–84] (16)	13:3	> 5	NR (The nose was the most common site of mucosal lesions, followed by the pharynx, oral cavity and larynx)	NR	NR	NR

(Continued)



Table 2. (Continued)

Year, Author [reference]	Treatment (N)	Age ( $\bar{x}$ or $M_d$ $\pm$ SD [Min-Max]) years (n)	Gender (male: female)	Duration of symptoms before therapy (months $\pm$ SD) [Min-Max] (n)	Mucosal lesion site: n/N	ML clinical classification: n/N	Previous CL: n/N	Leishmania species: n/N
2009, Amato [33]	c-AMB (9) d-AMB (17) L-AMB (4) Intraconazole (15) MA (73) PENT (22)	$M_d$ : 57.5 [13–90] (140)	94:46	NR	Septal/Nasal: 92/140 Palate: 3/140 Larynx: 9/140 Septal/Nasal with palatal: 23/140 Septal/Nasal with Larynx: 5/140 Septal/Nasal + palate + Larynx: 8/140	According to Llanos-Cuentas et al, 1997 [42]. Mild: 83/140; moderate: 39/140; severe: 18/140	73/140	NR
2009, Soto [52]	MF (21)	$\bar{x}$ : 36 (21)	15:6	$\bar{x}$ : 14 [4–20]	Only nasal mucosa: 12/15 (cured patients) and 4/5 (failed patients) Nasal mucosa + palate: 1/15 (cured patients) Nasal mucosa + palate, pharynx and/or larynx: 2/15 (cured patients) Only palate: 1/5 (failed patients)	Entrance mucosal severity scores according to "mucosal severity score" of Soto, 2007 [48]: Cured patients (5/21): $\bar{x}$ : 8.7 (range = 3–24) Failed patients (6/21): $\bar{x}$ : 6 (range = 5–9).	NR	NR
2007, Llanos-Cuentas [50]	AS (21)	$\bar{x}$ : 32.6 $\pm$ 8.4 (21)	21:0	$\bar{x}$ : 43.3 $\pm$ 52.2	NR	According to Llanos-Cuentas et al, 1997 [42]: Moderate: 38/38	NR	NR
	MA (17)	$\bar{x}$ : 33.2 $\pm$ 8.3 (17)	17:0	$\bar{x}$ : 33.2 $\pm$ 26.3				
2007, Machado [34]	MA (12)	$\bar{x}$ : 42 $\pm$ 14 (12)	11:1	$\bar{x}$ : 50 $\pm$ 79	NR	Severe mucosal leishmaniasis (defined as the presence of deep mucosal ulcers and/or septal infiltration or perforation): 23/23	9 / 12	NR
	MA + pentoxifylline (11)	$\bar{x}$ : 37 $\pm$ 15 (11)	8:3	$\bar{x}$ : 18 $\pm$ 36			7 / 11	
2007, Soto [48]	MF (78)	$\bar{x}$ : 40 $\pm$ 16 (78)	57:21	$\bar{x}$ : 60 $\pm$ 60	Nasal skin + nasal mucosa (mild disease): 40/78 Palate + pharynx + larynx (extensive disease): 38/78 (only Pharynx: 2/38; palate + pharynx: 2/38; pharynx + larynx: 1/38; only larynx: 1/38)	Was defined a scale named "mucosal severity score", consisting of the sum of the grades for all lesion sites. At any time point the maximum mucosal severity score with which a patient could present was 60: 3 points for each of 4 pathological signs (erythema, edema, infiltration, and erosion) at each of the 5 sites (nasal skin, nasal mucosa, palate, pharynx, and larynx): Score before treatment: $\bar{x}$ = 10 $\pm$ 7.6 [1–38] in 72 patients	NR	<i>L. braziliensis</i> : 7/78
	d-AMB (19)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2006, Bermudez [41]	SSG (18)	$\bar{x}$ : 37.1 $\pm$ 13.8 (11)*	11:0	NR	NR	NR	NR	NR
2005, Name [27]	Sb <sup>v</sup> (148)	[1–81] (402)*	260:142 *	< 6 (22) > 6 (126)	Nasal septum: 142/164 (87%) (Other affected mucosal membranes were those of the oropharynx, nasopharynx, hard and soft palate and nasal mucosa)	NR	NR	NR

(Continued)

Table 2. (Continued)

Year, Author [reference]	Treatment (N)	Age ( $\bar{x}$ or $M_d$ $\pm$ SD [Min-Max]) years (n)	Gender (male: female)	Duration of symptoms before therapy (months $\pm$ SD) [Min-Max] (n)	Mucosal lesion site: n/N	ML clinical classification: n/N	Previous CL: n/N	Leishmania species: n/N
2004, Calvopina [53]	Itraconazole (13)	$\bar{x}$ : 42 $\pm$ 13.9 [22–67] (13)	11:2	$\bar{x}$ : 144 [12–300]	Nasal mucosa: 13/13 (100%) Upper lip: 5/13 (38%) Pharynx: 4/13 (31%)	Patients were classified by the severity of their lesions: severe, septal damage/perforation plus lesions in more than one mucosal site; moderate, lesions in more than one mucosal site without septal damage/perforation; mild, lesions limited to a single mucosal site.— Severe: 7/13 (54%)— Moderate: 4/13 (31%)— Mild: 2/13 (15%)	12/ 13	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i> : 2 patients <i>Leishmania (Viannia)</i> : 7 patients NR: 4 patients
2000, Oliveira-Neto [39]	MA-LD (31)	$\bar{x}$ : 57.6 $\pm$ 15.2 (36)*	22:14 *	$\bar{x}$ : 127.6 $\pm$ 118.6	Nasal: 36/36 (100%) Palate: 14/36 (39%) Pharynx: 10/36 (28%) Larynx: 7/36 (19%) Cavum (nasofaringe): 4/36 (11%) Maxillary sinus: 1/36 (3%)	According to Llanos-Cuentas et al, 1997 [42]. The group of patients studied in this paper presented a mild to moderate mucosal disease.	NR	NR
1997, Llanos-Cuentas [42]	SSG, phase 1 (11)	$\bar{x}$ : 34.3 $\pm$ 6 (11)	81:0	$\bar{x}$ : 33.6 $\pm$ 18.9	Nose + nasopharynx + Palate: 2/11 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis: 0/11 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis + vocal cords: 9/11	Severity of symptoms (mild, those symptoms confined to the nose; <b>moderate</b> , odynophagia, dysphonia, and/or mild respiratory distress; and <b>severe</b> , odynophagia, dysphonia, and severe respiratory distress): mild = 0/11; moderate = 0/11; severe = 11/11.	81/81	<i>Leishmania braziliensis</i> complex: 55/81
	SSG, phase 2 (30)	$\bar{x}$ : 33 $\pm$ 7.9 (30)		$\bar{x}$ : 34.2 $\pm$ 28.1	Nose + nasopharynx + Palate: 8/30 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis: 16/30 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis + vocal cords: 6/30	Mild = 8/30; Moderate = 22/30; Severe = 0/30.		
	SSG + allopurinol, phase 1 (11)	$\bar{x}$ : 36.1 $\pm$ 8.6 (11)		$\bar{x}$ : 34.9 $\pm$ 25.6	Nose + nasopharynx + Palate: 0/11 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis: 0/11 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis + vocal cords: 11/11	Mild = 0/11; Moderate = 0/11; Severe = 11/11.		
	SSG + allopurinol, phase 2 (29)	$\bar{x}$ : 32.8 $\pm$ 8.9 (29)		$\bar{x}$ : 37.9 $\pm$ 41.2	Nose + nasopharynx + Palate: 8/29 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis: 18/29 Nose + nasopharynx + Palate + epiglottis + vocal cords: 3/29	Mild = 14/29; Moderate = 15/29; Severe = 0/29.		

(Continued)

Table 2. (Continued)

Year, Author [reference]	Treatment (N)	Age ( $\bar{x}$ or $M_d$ $\pm$ SD [Min-Max]) years (n)	Gender (male: female)	Duration of symptoms before therapy (months $\pm$ SD) [Min-Max] (n)	Mucosal lesion site: n/N	ML clinical classification: n/N	Previous CL: n/N	Leishmania species: n/N
1996, Romero [51]	AS (13)	$\bar{x}$ : 36.9 (13)	11:2	$\bar{x}$ : 18.6 (13)	Nasal lesion*: 20/21 (95%), with 18/21 presenting septum ulcer or perforation. AS = septum perforation: 3/13 (23%)	Single lesion: 11/13 Multiple lesions: 2/13	19 / 21*	NR
1995, Oliveira [36]	MA (51)	NR	60:17 *	NR	Nasal mucosa: 74/77 (96.1%)	NR	67/77	NR
1994, Franke [43]	SSG, 28 days (20)	$\bar{x}$ : 33.7 $\pm$ 7.3 [24–47] (20)	40:0	$\bar{x}$ : 34.8 $\pm$ 25.2 [3.6–102] (20)	NR	NR	19/20	<i>L. braziliensis</i> : 35/40
	SSG, 40 days (20)	$\bar{x}$ : 30.7 $\pm$ 6.3 [22–42] (20)		$\bar{x}$ : 34.8 $\pm$ 31.2 [2.4–120] (20)			18/20	
1993, Zocoli [26]	ketoconazole (25) Sb <sup>v</sup> (98) Sb <sup>v</sup> + sulfa (180)	[0–10] (8) [10–20] (35) [20–30] (72) [30–40] (97) [40–50] (84)	NR	NR	Nose: 257/303 (85%)	NR	46/303	NR
1991, Kopke [37]	MA (17)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1991, Saenz [44]	SSG (16)	[18–33] (13) [53–74] (3)	7:9	$\bar{x}$ : 14 [10–36] (14) 168 (1) 360 (1)	Septum: 10/16 (63%) Septum turbinate: 4/16 (25%) Nasal skin: 2/16 (13%) Turbinate: 1/16 (6%) Alae: 1/16 (6%) Cheek: 1/16 (6%) Thigh: 1/16 (6%)	Mild disease (no perforation): 15/16 Moderate disease (with septal perforation): 1/16	7/16	<i>Leishmania panamensis</i> : 3/16
1990, Franke [45]	SSG (29)	$\bar{x}$ : 32 $\pm$ 9 [20–58] (29)	27:2	$\bar{x}$ : 36 $\pm$ 33.6 [2.4–168] (29)	Nasal mucosa: 29/29 Palate: 14/29 Pharynx: 12/29 Epiglottis: 11/29 Nasal skin: 4/29 Lip: 3/29 Uvula: 2/29 Larynx: 2/29 Vocal cords: 1/29	Mild (confined to the nasal mucosa): 6 /29 (21%) Moderate (limited to the nose but with septal perforation): 2/29 (7%) Severe (involving the oral cavity as well as the nose): 21/29 (72%)	28/ 29	<i>L. braziliensis braziliensis</i> : 22/29
1989, Sampaio [29]	MA (26) Sb <sup>v</sup> (12) SSG (18)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
1960, Sampaio [49]	d-AMB (11)	$\bar{x}$ : 34.6 $\pm$ 14.8 [10–55] (11) <sup>&amp;</sup>	10 <sup>&amp;</sup> :1	$\bar{x}$ : 98.5 $\pm$ 68.3 [4–216] (11)	Nasal mucosa: 4/11 Pharynx: 1/11 Larynx: 7/11 Nasobucopharynx: 3/11 Nasopharynx: 2/11 Lip: 2/11	NR	NR	NR

&: A case with a lip lesion (table) not reported in the text was considered as ML.

\*: the number of participants reporting this information is different from the number of participants reporting a cure rate. **ABLC**: Amphotericin B lipid complex. **AS**: Aminosidine sulphate. **c-AMB**: Amphotericin B colloidal dispersion. **d-AMB**: Deoxycholate amphotericin B. **L-AMB**: Liposomal amphotericin B. **MA**: Meglumine antimonate. **MA-LD**: Meglumine antimonate low dose. **Max**: maximum. **M<sub>d</sub>**: median. **MF**: Miltefosine. **Min**: minimum. **ML**: mucosal leishmaniasis; **n**: number of cases. **N**: total of patients. **NR**: no reported. **OS**: Other states. **PENT**: pentamidine. **RJ**: Rio de Janeiro. **Sb<sup>v</sup>**: Antimonial pentavalent. **SD**: standard deviation. **SSG**: Sodium stibogluconate.  $\bar{x}$ : mean.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.t002>



## Outcomes

The cure and relapse rates described by each study at different times after the start of treatment are shown in [Table 3](#). Taking as a model the outcomes harmonization for CL studies [14,55], it was possible to gather 12 studies [30,31,34,38,40,41,44,45,49,51,53] reporting cure at D90 (meaning cure assessment between 60 and 135 days from the beginning of treatment), 10 studies [26,29–31,34,37,44–46,53] presenting cure at D180 (cure assessment between 136 and 270 days from the beginning of treatment) and 16 studies [27–29,31–33,36,37,41–45,47,48,51,52] presenting cure at D360 (cure assessment between 271 and 390 from the beginning of treatment).

The pooled cure rate based on the latest cure assessment reported in the original studies was calculated grouping all study arms addressing the same intervention as shown in [Figs 2–8](#). The overall cure rate including patients treated with all derivatives and doses of pentavalent antimonials was 63.3% (CI: 56.2–69.8%;  $I^2 = 72.4$ ) ([Fig 2](#)). No significant difference was observed between patients treated with standard MA therapeutic doses (15–20 mg/kg for 10–30 days) in comparison to MA low doses (5 mg/kg/day): 65.1% (CI: 52.8–75.6%;  $I^2 = 55.8$ ) and 67.2% (CI: 42.1–85.2%;  $I^2 = 0$ ), respectively. The cure rate of the 299 patients treated with MA derivatives (66.2%, CI: 57.7–73.9%) was significantly higher than that observed for the 156 patients treated with SSG (51.8%, CI: 39.5–64%),  $p = 0.00$ . The combination of MA with pentoxifylline apparently increased the cure rate based on an indirect comparison between patients treated with and without this adjuvant drug (77.4% and 65.1%, respectively,  $p = 0.00$ ). On the other hand, the cure rate of patients treated with other combinations (MA plus allopurinol or sulfa) was similar to that observed for MA standard dose therapy (64.0% and 65.1%, respectively).

The cure rates for patients treated with the different amphotericin formulations were pooled into two groups: the lipodic amphotericin B formulations (79.4%, CI: 69.7–86.5%;  $I^2 = 48.8$ ) and deoxycholate amphotericin B formulation (39.5%, CI: 16.4–68.5%;  $I^2 = 71$ ), ( $p = 0.0001$ ) ([Figs 3 and 4](#)). The cure rates for the other interventions were: 83.3% (CI: 57.8–94.8%;  $I^2 = 42$ ) for pentamidine ([Fig 5](#)); 65.2% (CI: 56.4–73%;  $I^2 = 0$ ) for miltefosine ([Fig 6](#)); 53.3% (CI: 28.9–76.2%;  $I^2 = 80$ ) for imidazoles ([Fig 7](#)) and 11.9% (CI: 0.8–69.8%;  $I^2 = 72$ ) for aminosidine ([Fig 8](#)). Except for the studies addressing miltefosine, for all other intervention groups, high intragroup heterogeneity was observed.

Two RCTs [30,32] compared the same interventions, MA and miltefosine, allowing a direct comparison in the meta-analysis ([Fig 9](#)). Involving 57 patients and considering the cure rate assessed in setpoints as close as possible, no difference was observed between these interventions (OR: 1.2; 0.43–3.49,  $I^2 = 0$ ).

## Adverse events

The occurrence of AEs was reported in 21 of the 27 studies ([S3 Table](#)). For most primary studies, the reporting of AE did not follow a systematic and active methodology. The analysis was generally incomplete (causality and expectation were not assessed), and different AE designations and toxicity classification systems were used. Only four studies explicitly reported the use of an AE classification system: three of them adopted the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [32,48,52], and one study used the Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Paediatric Adverse Events [38]. Even without adopting an EA classification system, the suspension of treatment due to the occurrence of an AE was reported in at least 10 articles [29,30,34,37,41–45,47].

Considering only studies that reported AEs, we identified 1,401 AEs among 1,008 treated patients. For most studies, AEs were reported in absolute numbers, and not as the proportion

Table 3. Outcomes: cure and relapse rates according to the intent to treatment approach.

Year, Author [reference]	Treatment (N)	D90 Cure rate (%)	D180 Cure rate (%)	D360 Cure rate (%)	Latest cure rate (%)	Relapse rate (%)
2019, Sampaio [30]	MA (18)	7/18 (39%)	9/18 (50%)	NR	12/18 (67%), 4 years after the end of treatment	NR
	MF (20)	11/20 (55%)	11/20 (55%)	NR	16/20 (80%), 4 years after the end of treatment	NR
2019, Santos & [28]	ABLC (13)	NR	NR	6/13 (46.2%)	6/13 (46.2%)	12/71 (16.9%)
	d-AMB (14)			2/14 (14.3%)	2/14 (14.3%)	
	L-AMB (32)			26/32 (81.3%)	26/32 (81.3%)	
	Itraconazole (10)			4/10 (40%)	4/10 (40%)	
	PENT (11)			8/11 (72.7%)	8/11 (72.7%)	
	Sb <sup>v</sup> (25)			14/25 (56%)	14/25 (56%)	
2018, Cataldo [38]	MA-LD (27)	18/27 (66.7%)	NR	NR	18/27 (66.7%)	NR
2018, Pedras [31]	Fluconazole (9)	2/9 (22.2%)	3/9 (35%)	2/9 (22%)	2/9 (22.2%), at the one-year follow-up visit.	0
	L-AMB (9)	6/9 (67%)	7/9 (78%)	7/9 (77.8%)	7/9 (77.8%), at the one-year follow-up visit.	1/9 (11%)
	MA (17)	6/17 (35%)	12/17 (78%)	14/17 (82.4%)	14/17 (82.4%), at the one-year follow-up visit.	0
2017, Cincurá [40]	MA or MA + pentoxifylline (251)	179/251 (71.3%)	NR	NR	179/251 (71.3%)	25/251 (10%)
2015, Cunha [46]	L-AMB (29)	NR	27/29 (93.1%)	NR	27/29 (93.1%)	2/29 (6.9%)
2014, Bustos [32]	MA (10)	NR	NR	5*/10 (50%)	5*/10 (50%), one year after conclusion of therapy.	NR
	MF (9)	NR	NR	5*/9 (55.6%)	5*/9 (55.6%), one year after conclusion of therapy.	NR
2014, Rocio [47]	L-AMB (16)	NR	NR	14/16 (87.5%)	14/16 (87.5%), one year after conclusion of therapy.	NR
2009, Amato [33]	c-AMB (9)	NR	NR	8/9 (88.9%)	8/9 (88.9%), one year after conclusion of therapy.	0/9 (0%)
	d-AMB (17)	NR	NR	5/17 (29.4%)	5/17 (29.4%), one year after conclusion of therapy.	0/17 (0%)
	L-AMB (4)	NR	NR	4/4 (100%)	4/4 (100%), one year after conclusion of therapy.	1/4 (25%)
	Itraconazole (15)	NR	NR	11/15 (73.3%)	11/15 (73.3%), one year after conclusion of therapy.	2/15 (13.3%)
	MA (73)	NR	NR	58/73 (79.5%)	58/73 (79.5%), one year after conclusion of therapy.	13/73 (17.8%)
	PENT (22)	NR	NR	20/22 (90.9%)	20/22 (90.9%), one year after conclusion of therapy.	5/22 (22.7%)
2009, Soto [52]	MF (21)	NR	NR	14*/21 (66.7%)	14*/21 (66.7%), by 12 months of follow-up.	NR
2007, Llanos-Cuentas [50]	AS (21)	NR	NR	0/21 (0%)	0/21 (0%), 1 year after finishing treatment.	NR
	MA (17)	NR	NR	8/17 (47.1%)	8/17 (47.1%), 1 year after finishing treatment.	NR
2007, Machado [34]	MA (12)	5/12 (42%)	7/12 (58.3%)	NR	7/12 (58.3%)	0/12 (0%), at least 2 years after treatment cessation
	MA + pentoxifylline (11)	9/11 (82%)	11/11 (100%)	NR	11/11 (100%)	0/11 (0%), at least 2 years after treatment cessation

(Continued)

Table 3. (Continued)

Year, Author [reference]	Treatment (N)	D90 Cure rate (%)	D180 Cure rate (%)	D360 Cure rate (%)	Latest cure rate (%)	Relapse rate (%)
2007, Soto [48]	d-AMB (19)	NR	NR	7/19 (36.8%)	7/19 (36.8%), 12 months after the end of therapy.	NR
	MF (78)	NR	NR	49/78 (62.8%)	49/78 (62.8%), 12 months after the end of therapy.	NR
2006, Bermudez [41]	SSG (18)	8/18 (44.4%)	NR	8/18 (44.4%)	8/18 (44.4%)	NR
2005, Name [27]	Sb <sup>v</sup> (148)	NR	NR	103/148 (69.6%)	103/148 (69.6%)	NR
2004, Calvopina [53]	Itraconazole (13)	3/13 (23.1%)	3/13 (23.1%)	NR	3/13 (23.1%), 6 months after treatment.	NR
2000, Oliveira-Neto [39]	MA-LD (31)	NR	NR	NR	21/31 (67.7%), after 45 days of therapy.	0/31 (0%), after one to seven years of follow-up.
1997, Llanos-Cuentas [42]	SSG (41)	NR	NR	23/41 (56.1%)	23/41 (56.1%), 12 month follow-up period.	15/41 (36.6%)
	SSG + allopurinol (40)	NR	NR	14/40 (35%)	14/40 (35%), 12 month follow-up period.	18/40 (45%)
1996, Romero [51]	AS (13)	7/13 (53.8%)	NR	4/13 (30.8%)	4/13 (30.8%), at 1 year of follow-up.	NR (reports 4 relapses, but does not specify the group)
1995, Oliveira [36]	MA (51)	NR	NR	42/51 (82.4%)	42/51 (82.4%), at least 1 year of follow-up.	6/51 (11.8%)
1994, Franke [43]	SSG, 28 days (20)	2/20 (10%)	NR	10/20 (50%)	10/20 (50%)	NR (reports 12 lesions relapsed, but does not specify the number of patients or group)
	SSG, 40 days (20)	2/20 (10%)	NR	12/20 (60%)	12/20 (60%)	
1993, Zocoli [26]	ketoconazole (25)	NR	23/25 (92%)	NR	23/25 (92)	2/25 (8%)
	Sb <sup>v</sup> (98)	NR	72/98 (73.5%)	NR	72/98 (73.5%)	26/98 (26.5%)
	Sb <sup>v</sup> + sulfa (180)	NR	150/180 (83.3%)	NR	150/180 (83.3%)	30/180 (16.7%)
1991, Kopke [37]	MA: 14 mg/kg/day (10)	NR	0/10 (0%)	1/10 (10%)	4/10 (40%), after 2 years of follow-up	NR
	MA: 28 mg/kg/day (7)	NR	0/7 (0%)	2/7 (28.6%)	4/7 (57%), after 2 years of follow-up	NR
1991, Saenz [44]	SSG (16)	8/16 (50%)	11/16 (69%)	9/16 (56.3%)	9/16 (56.3%), 12 months after the end therapy	4/16 (25%)
1990, Franke [45]	SSG (29)	12/29 (41.4%)	10/19 (34.5%)	8/29 (27.6%)	8/29 (27.6%)	6/29 (20.7%)
1989, Sampaio [29]	MA (26)	NR	8/26 (30.8%)	NR	15/26 (57.7%), at an average time of two and a half years of follow-up	NR
	Sb <sup>v</sup> (12)	NR	11/12 (91.7%)	NR	11/12 (91.7%), at an average time of 8 months of follow-up	NR
	SSG (18)	NR	NR	11/18 (61.1%)	11/18 (61.1%), at an average time of one year of follow-up	NR
1960, Sampaio [49]	d-AMB (11)	10/11 (90.9%)	NR	NR	10/11 (90.9%)	1/11 (9.1%), case 4 had relapsed after seven months of therapy.

&: for all cure rates, the information available was based on the number of cures in relation to the number of treatments performed, which does not rule out that the same patient may have received more than one treatment.

\* Unlike the criterion adopted by the author in the study, only patients with 100% epithelialization were counted to maintain alignment with the definition of cure adopted in the other studies. **ABLC**: Amphotericin B lipid complex. **AS**: Aminosidine sulphate. **c-AMB**: Amphotericin B colloidal dispersion. **d-AMB**: Deoxycholate amphotericin B. **L-AMB**: Liposomal amphotericin B. **MA**: Meglumine antimonate. **MA-LD**: Meglumine antimonate low dose. **MF**: Miltefosine. **N**: number of patients. **NR**: not reported. **PENT**: pentamidine. **Sb<sup>v</sup>**: Antimonial pentavalent. **SSG**: Sodium stibogluconate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.t003>

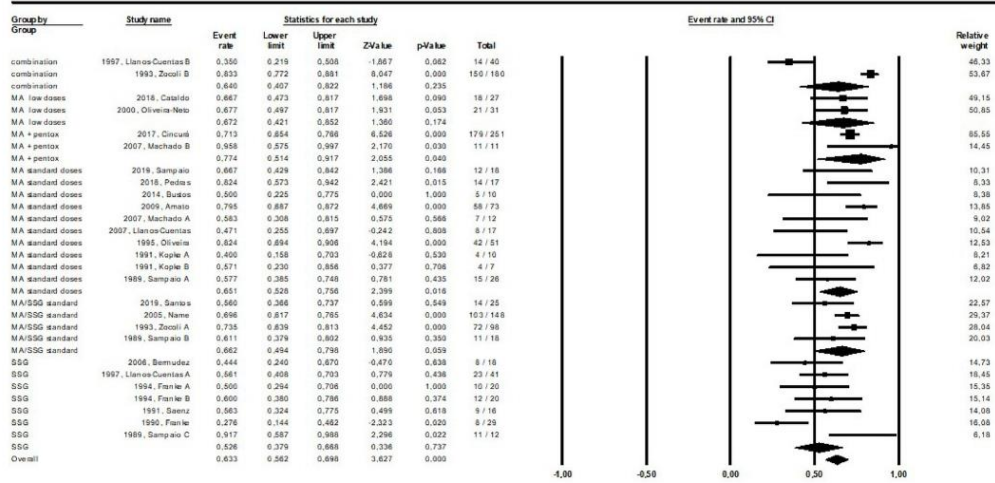


Fig 2. Pooled cure rate of pentavalent antimonials using a mixed effects analysis. MA: Meglumine antimonate. Pentox: pentoxifylline. SSG: Sodium stibogluconate. Different interventions in the same study were indicated by letters.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g002>

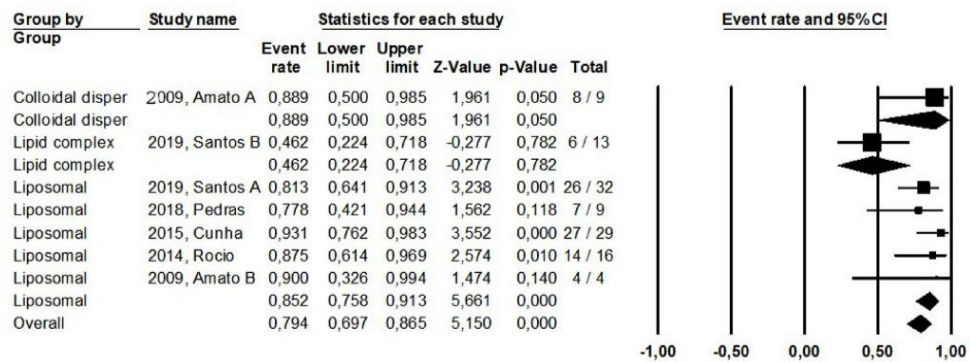
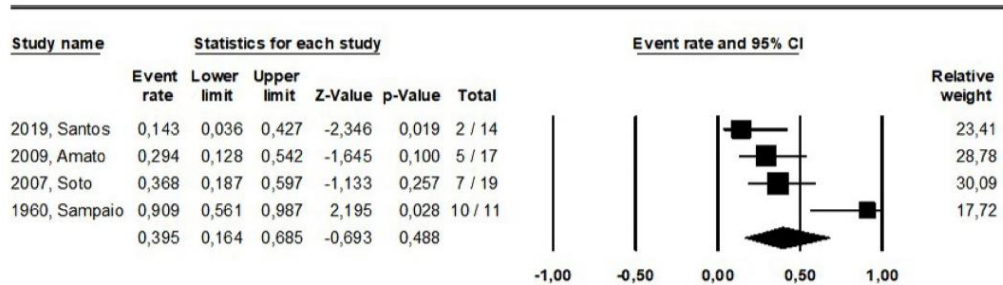


Fig 3. Pooled cure rate including all patients treated with lipid formulations of amphotericin B in the reviewed studies using a mixed effect analysis. Colloidal disper: colloidal dispersion. Liposomal: Liposomal amphotericin B. Different interventions in the same study were indicated by letters.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g003>

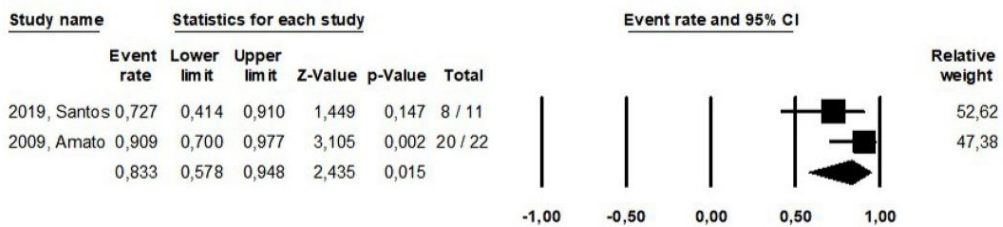




**Fig 4. Pooled cure rate including all patients treated with deoxycholate amphotericin in the reviewed studies.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g004>

of treated patients with a given intervention. Few authors described serious or severe AEs; however, it was possible to identify treatment discontinuation due to AE for 37 patients (3.6%): 6 patients in therapy with MA (1 cardiac event, 2 laboratory alterations, 2 leukopenia, and 1 Jarisch-Herxheimer reaction); 1 patient under MF therapy (abdominal pain and elevated serum amylase); 5 patients using L-AMB (acute renal failure); 3 patients using d-AMB (vomiting or increased creatinine level); 10 patients using SSG (5 thrombocytopenia, 3 liver function test abnormality, 1 thrombocytopenia and 1 aspartate aminotransferase increase); 11 patients using SSG plus allopurinol (8 thrombocytopenia, 2 bradycardia, 1 liver function test abnormality, and 1 infectious condition), and 1 patient using AS (hearing loss for high-frequency sounds) (S3 Table).



**Fig 5. Pooled cure rate including all patients treated for ML with pentamidine in the reviewed studies.**

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g005>

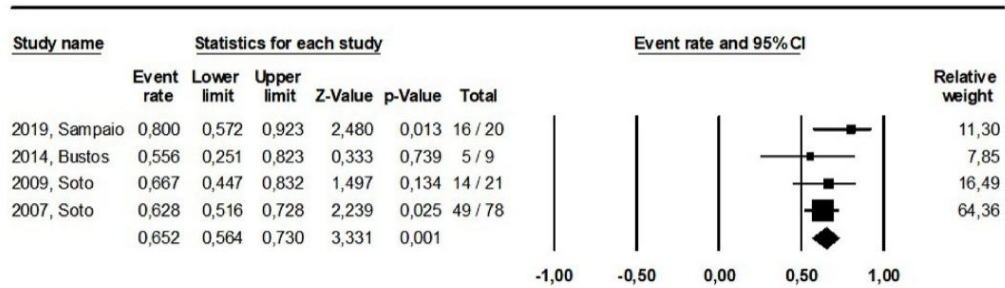


Fig 6. Pooled cure rate including all patients treated for ML with miltefosine in the reviewed studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g006>

The detailed description of AEs by SOC for each intervention is presented in Table 4. Overall, 64% of the AEs occurred among patients treated with antimony derivatives, and the therapy received by 45% (744 of 1,666) of patients gathered in this review. Among patients treated with antimonial drugs, musculoskeletal and connective tissue disorders were the AEs most identified, followed by laboratory abnormalities, named the “investigations” SOC term (S4 Table).

Among the 173 patients treated with one of the amphotericin formulations, we identified 182 AEs, which corresponds to 13% of the events accounted for in this review. “Injury, poisoning and procedural complications”, such as infusion-related reactions and “Renal and urinary disorders” were the AEs most reported for both groups of amphotericin B formulations (lipid formulations and deoxycholate).

The most frequent AEs reported among patients treated with AS were “General disorders and administration site conditions” (such as fever, chest pain, chills, malaise, etc.), while gastrointestinal alterations were the most described among those treated with MF.

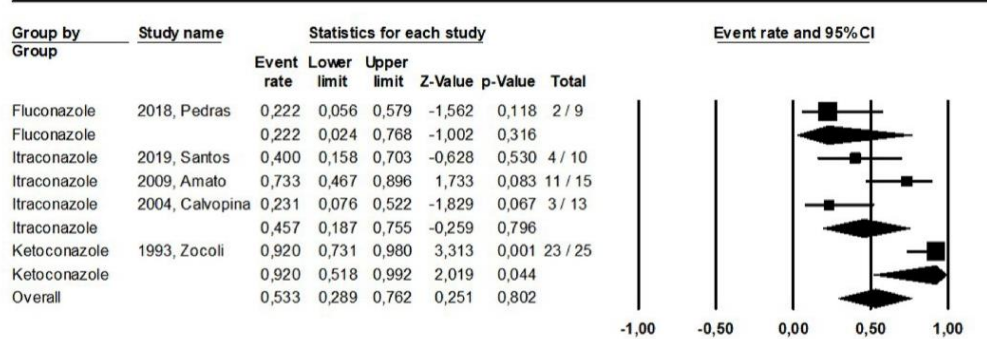


Fig 7. Pooled cure rate including all patients treated for ML with imidazole drugs in the reviewed studies using a mixed effect analysis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g007>

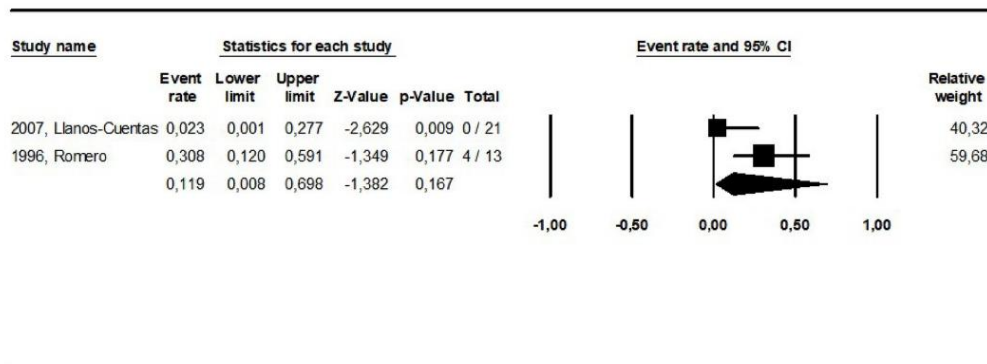


Fig 8. Pooled cure rate including all patients treated for ML with aminosidine in the reviewed studies.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g008>

### Risk of bias in included studies

The risk of bias assessment is presented in Figs 10 and S1. For RCTs, overall, the risk of bias was considered moderate. The highest risk domain was outcome assessment (mainly due to lack of blinding), followed by the absence of allocation concealment during randomization. As expected, for cohort and nonrandomized studies, the major concern, present for all studies, was the absence of comparator or comparability between groups with different interventions, followed by risk of bias in the selection of the population. Finally, for retrospective studies, the risk of bias was present in all evaluated domains, with greater intensity for the ascertainment bias.

### Discussion

The main observation of this review is the identification of a relatively small number of published therapeutic interventions for ML and, in general, a small number of clinical trials addressing the disease. As expected, antimony derivatives account for most of the treatments gathered here, including the two pentavalent antimony derivatives, meglumine and

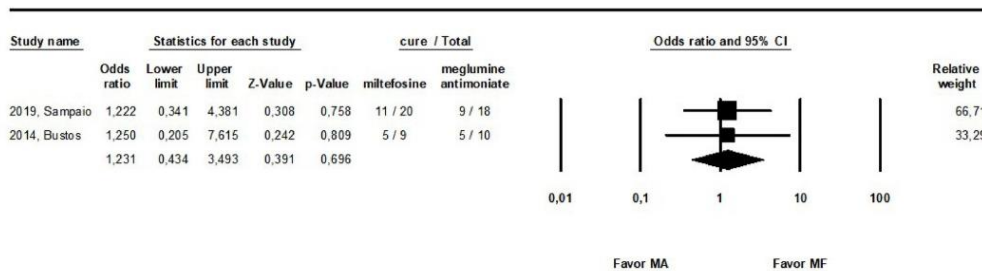


Fig 9. Meta-analysis of studies directly comparing meglumine antimoniate and miltefosine for the treatment of ML.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g009>

Table 4. System Organ Classes for adverse events according to therapy.

System Organ Classes term	Number of AE reported	% AE by therapy
<b>Sbv</b>	<b>904</b>	<b>100.0%</b>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	283	31.3%
<b>Investigations (laboratorial abnormalities)</b>	<b>218</b>	<b>24.1%</b>
General disorders and administration site conditions	87	9.6%
Gastrointestinal disorders	84	9.3%
Nervous system disorders	69	7.6%
Metabolism and nutrition disorders	42	4.6%
Blood and lymphatic system disorders	37	4.1%
NR	19	2.1%
Skin and subcutaneous tissue disorders	15	1.7%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11	1.2%
Injury, poisoning and procedural complications	11	1.2%
Vascular disorders	8	0.9%
Infections and infestations	7	0.8%
Cardiac disorders	4	0.4%
Immune system disorders	4	0.4%
Psychiatric disorders	4	0.4%
Ear and labyrinth disorders	1	0.1%
<b>SSG + allopurinol</b>	<b>191</b>	<b>100.0%</b>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	53	27.7%
Nervous system disorders	38	19.9%
General disorders and administration site conditions	36	18.8%
Gastrointestinal disorders	22	11.5%
<b>Investigations</b>	<b>13</b>	<b>6.8%</b>
Blood and lymphatic system disorders	12	6.3%
Metabolism and nutrition disorders	12	6.3%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	1.6%
Infections and infestations	2	1.0%
<b>L-AMB</b>	<b>99</b>	<b>100.0%</b>
Injury, poisoning and procedural complications	31	31.3%
Renal and urinary disorders	16	16.2%
Metabolism and nutrition disorders	12	12.1%
General disorders and administration site conditions	10	10.1%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	7.1%
Gastrointestinal disorders	6	6.1%
Vascular disorders	6	6.1%
Nervous system disorders	5	5.1%
Cardiac disorders	3	3.0%
<b>Investigations (laboratorial abnormalities)</b>	<b>3</b>	<b>3.0%</b>
<b>AS</b>	<b>51</b>	<b>100.0%</b>
General disorders and administration site conditions	26	51.0%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	33.3%
Renal and urinary disorders	6	11.8%
Ear and labyrinth disorders	1	2.0%
Metabolism and nutrition disorders	1	2.0%
<b>ABLC</b>	<b>47</b>	<b>100.0%</b>
Injury, poisoning and procedural complications	10	21.3%

(Continued)



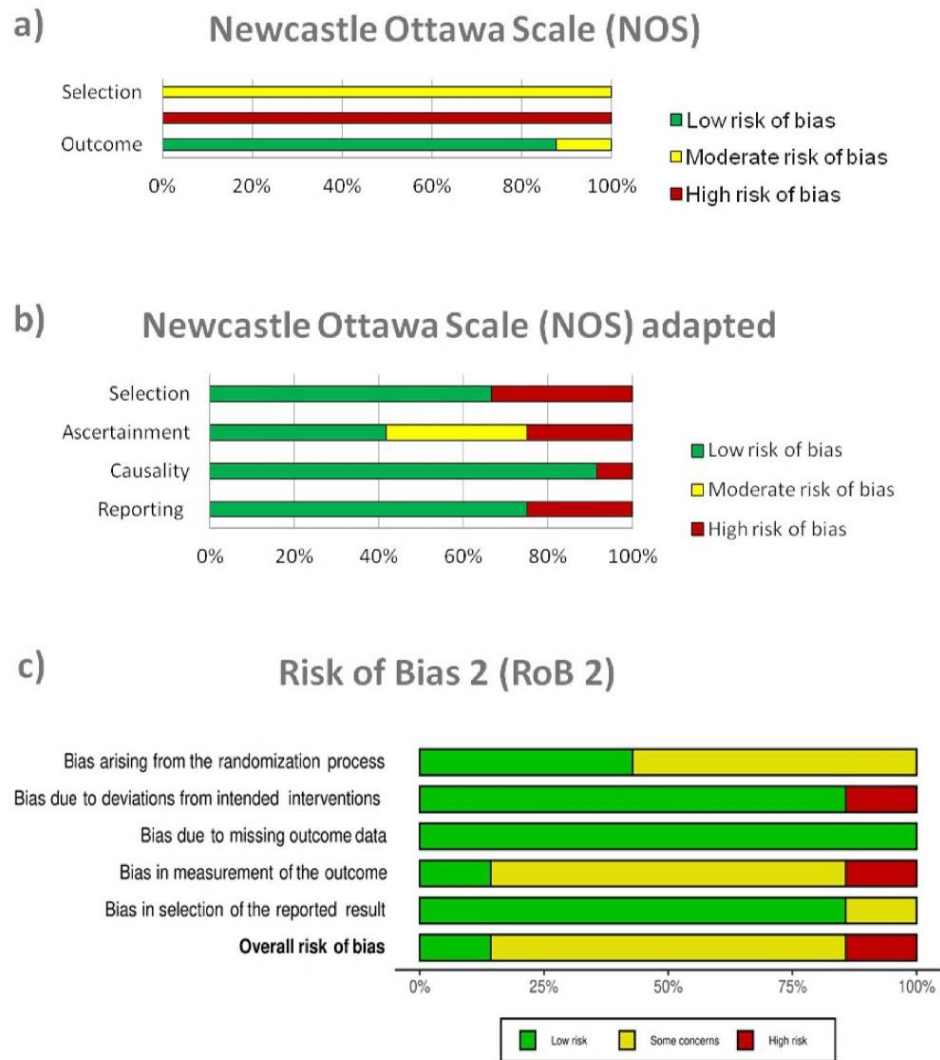
Table 4. (Continued)

System Organ Classes term	Number of AE reported	% AE by therapy
General disorders and administration site conditions	10	21.3%
Vascular disorders	6	12.8%
Nervous system disorders	6	12.8%
Metabolism and nutrition disorders	6	12.8%
Gastrointestinal disorders	5	10.6%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	4.3%
Cardiac disorders	1	2.1%
Renal and urinary disorders	1	2.1%
<b>MF</b>	<b>43</b>	<b>100.0%</b>
Gastrointestinal disorders	40	93.0%
<b>Investigations (laboratorial abnormalities)</b>	<b>2</b>	<b>4.7%</b>
Renal and urinary disorders	1	2.3%
<b>d-AMB</b>	<b>36</b>	<b>100.0%</b>
Renal and urinary disorders	8	22.2%
Injury, poisoning and procedural complications	7	19.4%
Metabolism and nutrition disorders	7	19.4%
General disorders and administration site conditions	4	11.1%
Gastrointestinal disorders	4	11.1%
Vascular disorders	3	8.3%
Nervous system disorders	3	8.3%
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	0.0%
<b>Investigations (laboratorial abnormalities)</b>	<b>0</b>	<b>0.0%</b>
<b>Pentamidine</b>	<b>20</b>	<b>100.0%</b>
Injury, poisoning and procedural complications	5	25.0%
Metabolism and nutrition disorders	5	25.0%
Vascular disorders	4	20.0%
Gastrointestinal disorders	3	15.0%
Nervous system disorders	2	10.0%
General disorders and administration site conditions	1	5.0%
<b>MA + pentoxifylline</b>	<b>7</b>	<b>100.0%</b>
Gastrointestinal disorders	5	71.4%
Nervous system disorders	1	14.3%
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	14.3%
<b>Fluconazole</b>	<b>3</b>	<b>100.0%</b>
Metabolism and nutrition disorders	1	33.3%
Gastrointestinal disorders	1	33.3%
<b>Investigations (laboratorial abnormalities)</b>	<b>1</b>	<b>33.3%</b>
<b>Total</b>	<b>1401</b>	

ABLC: Amphotericin B lipid complex. AE: Adverse Event. AS: Aminosidine sulphate. d-AMB: Deoxycholate amphotericin B. L-AMB: Liposomal amphotericin B. MA: Meglumine antimonate. MF: Miltefosine. NR: No reported. Sb<sup>v</sup>: Antimonial pentavalent. SSG: Sodium stibogluconate.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.t004>

stibogluconate, in addition to antimony combinations with sulfa, allopurinol or pentoxifylline, used in several therapeutic regimens (different doses, durations and scheduled administrations). The other therapies retrieved for ML were different formulations of amphotericin B, aminosidine, pentamidine, miltefosine, and imidazoles.



**Fig 10. Risk of bias assessment.**  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010931.g010>

The absence of controlled trials prevented the performance of a classical meta-analysis with direct comparison between treatments. Furthermore, due to the high heterogeneity and methodological weakness of the studies gathered, and mainly due to the impossibility of producing an effect measure for comparisons between interventions, the certainty assessment using

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [56] was considered inappropriate. For this reason, this review does not intend to support recommendations for ML treatment. Even so, this comprehensive review of literature focusing on the typical American mucosal disease and the pooled estimations of the cure rates observed with different interventions are hypotheses generators for future clinical trials. The scarcity and low quality of studies evaluating treatment alternatives for ML are explained by several factors. As a disease that affects neglected populations in underdeveloped countries, the chronic lack of investment in research is widely recognized [57]. In addition, there is an intrinsic difficulty in identifying new drugs against *Leishmania* [58]. Finally, ML is a relatively infrequent complication of cutaneous leishmaniasis, accounting for approximately 3–6% of cases with skin lesions [8], preventing the execution of large clinical trials.

Other systematic reviews addressing interventions for different clinical forms of leishmaniasis have already been published [1,10,11]. The first, published 15 years ago (2007), also used a comprehensive inclusion criterion in terms of study design, however, only 8 of the 22 previously included studies [1] were selected, due to our definition of a minimum of 10 patients treated in each intervention arm. In 2018, a new review focusing on combined therapies with pentavalent antimonial derivatives was published, but only two studies addressing ML were included [10]. The most recent review was conducted by Pinart *et al.*, 2020 [11], updating a review published in 2009 [59]. Based exclusively on RCTs, eight studies addressing ML were retrieved [11].

Considering that the available evidence has not yet been able to answer the clinical questions surrounding the treatment of ML, this study follows the more recent trend of reframing the classic evidence hierarchy pyramid [60]. For conditions not studied in controlled studies, it is important to look for alternatives to optimally promote the production of knowledge and guide practice. Using a broad and systematic search strategy and focusing on critical analysis, aware of the limitation of grouping intrinsically different studies, this approach intends to provide the best available knowledge to support clinical decisions and identify the most promising interventions to be studied in clinical trials.

Despite the high risk of bias involving the selection of population in the retrospective and noncomparative studies, the profile of the population gathered here, based on the age average reported by authors, reflects the patient typically affected by ML, adult male, between the 5th and 6th decade of life, although, there is a wide age range (from 1 month to 90 years). The low representation of children in this review, while it corresponds to the expected—as a secondary complication of the cutaneous form, also alerts to the diversity of a disease that can involve different clinical variations and consequently require different therapeutic approaches. The large variation in disease duration supports this statement, as well as the diversity of affected mucosal sites and of clinical severity patterns. In general, the degree of confidence in the diagnosis of ML was high, and most studies included patients with parasitological or molecular confirmation. On the other hand, few studies have presented the species of *Leishmania* involved. In addition to the heterogeneity of the disease itself, the studies also present great methodological heterogeneity (variation in study design and risk of bias). The high heterogeneity between the studies was confirmed by the wide confidence intervals and moderate to high  $I^2$  index observed for almost all intervention groups. Based on that, we chose to critically analyse the clinical and methodological differences among the studies to explain the discrepancies. This review clearly demonstrates that there is a lack of standardization in the definitions of cure, failure, and relapse, including the assessment criteria itself and the time defined for this evaluation, both compromising data gathering. The existence of an attempt to standardize criteria and outcomes in CL trials [14,55], although representing a useful model, minimally this should be validated for use in ML and this first compilation allows scaling current practice in relation

to these definitions. The interventions evaluated in RCTs were MA, MF, SSG, AS, and associations of SSG with allopurinol and of MA with pentoxifylline; however, most studies presented some bias risk. The only low-risk RCT study evaluated the association of MA with pentoxifylline [34] in a limited number of participants (23 patients in total).

For all antimonial therapeutic schemes evaluated (Fig 2), only moderate cure rates were observed, varying from 52.6% (CI: 37.9–66.8%) to 77.4% (CI: 51.4–91.7%). As a factor affecting all interventions evaluated, losses observed during follow-up were considered therapeutic failures, which may have underestimated the cure rate estimation. The pooled cure rates reported by studies using low or standard MA doses were quite similar. It is important to note that the two studies addressing low MA doses [38,39] were small and noncomparative studies with evident bias in the outcome assessment. Regarding the association of MA with pentoxifylline, the findings suggest some benefit on the cure rate. Despite the small sample size of the only trial addressing this association [34], the observations provided by another uncontrolled but larger study reinforce this effect [40]. On the other hand, the cure rates using other combinations (MA plus allopurinol [42] or sulfa [26]) were similar to those observed with MA monotherapy in standard doses. It is important to note that the study describing the highest cure rate with the combination of MA plus sulfa [26] represents a retrospective description of cases with significant bias in all domains, selection, treatment, and outcome assessment. In turn, the apparent lower effectiveness of SSG in relation to MA reinforces that observed in other studies [61] and may suggest that meglumine is the most suitable pentavalent derivative for the Leishmania species prevalent in the Americas. Although it was based on noncontrolled studies, difference can be observed in the cure rate between patients treated with lipid (Fig 3) and deoxycholate amphotericin B formulations ( $p = 0.0001$ ) (Fig 4). However, the analysis of the studies describing the use of amphotericin deoxycholate clearly indicates that most treatment failures were related to patients who were not able to complete the treatment due to AEs.

In turn, the pooled cure rate grouping the patients treated with pentamidine (Fig 5) represents the experience in only one Brazilian centre. Although cases were reported in two different retrospective studies [28,33], there is some overlap in the observation period, allowing the assumption that some patients were reported more than once, which may have overestimated the cure rate. On the other hand, confidence in the estimated cure rate of miltefosine is higher since the rates observed in randomized and uncontrolled studies were similar.

In addition, the only direct meta-analysis involving two RCTs and comparing MA and MF showed no difference between the interventions. Furthermore, a higher cure rate in four years (80%) compared to D180 (55%) was reported by Sampaio (2019), one of the RCTs addressing miltefosine. Even so, to keep alignment with the cure assessment criterion defined previously, the rate used in the grouping of patients was that observed at D180, which may have underestimated the miltefosine's efficacy in long-term evaluations.

Among the studies that evaluated the treatment based on imidazole drugs, high methodological fragility and variation in the cure rate were observed (Fig 7). The study reporting the highest cure rate [26] consists of a retrospective report of the individual experience in a single service, without details of the diagnostic and cure criteria, classified as very poor-quality evidence.

Finally, the experience with aminosidine consists of two small studies [50,51], both prospective and one of them controlled. The cure rate was uniformly low (Fig 8), less than 50%, suggesting the ineffectiveness of this intervention.

The safety profile for the therapies for ML presented in this review needs to be evaluated with caution, considering the lack of systematic and harmonized safety monitoring procedures in the primary studies. Thus, some level of underreporting is expected [62], making it difficult to estimate the true frequency of occurrence. In addition, the absence of a complete analysis of



the AEs, including seriousness, severity, intensity, causality and expectation limits the toxicity impact assessment. It is important to note that the lack of homogeneity between studies in the definition of AE significantly affects the comparison of the event rate between interventions. Furthermore, differences in the management of the follow-up losses and treatment interruptions due to AE, possibly impacted the observed cure rates. In general, for all interventions, the AEs identified reflect the known toxicity pattern already informed in the manufacturers' technical information and literature [63]. The suspension of treatment due to the occurrence of an AE can be understood as the severity criterion adopted by some authors, but the result evaluated (with only 3.6% of serious AE or that caused the interruption) does not reflect the known concern with the toxicity of therapies for leishmaniasis [6].

The present review has several limitations. However, one of its main contributions was to gather, for the first time, in a systematic and exhaustive way, all descriptions of the occurrence of adverse events available among therapeutic studies addressing ML. Thus, in addition to effectiveness, safety profiles can also be used to support recommendations for the management of ML. For research and public policies, our observations confirm the urgent need for harmonization of clinical outcomes in leishmaniasis. Additionally, the poor, non-systematized and incomplete description of adverse events in terms of frequency, intensity, seriousness and causality also confirms the lack of reliable pharmacovigilance data. These points represent weaknesses to be faced also by health surveillance systems, in order to improve the usefulness of the compulsory notification data collected in endemic countries.

Finally, this review brings important reflections on the treatment of ML. First, there is a lack of quality evidence supporting clinical decisions. Based on the experience gathered, we confirmed an overall only moderate cure rate and a large discrepancy in the published rates, mainly reflecting the lack of standardization in the outcome evaluation criteria but also possibly the existence of prognostic factors related to the different clinical forms, characteristics of patients, and possibly to the parasite, which should be the subject of future studies.

The only possible direct comparison does not suggest the presence of a difference between the interventions, confirming what was observed in the indirect comparison between MA and miltefosine using pooled cure rates. This observation reinforces those biases related to small samples, and uncontrolled studies should be assumed to be present in the effect estimates presented. Thus, the main contribution of this review is to provide a comprehensive overview of the clinical experience in the treatment of ML in the Americas and to point out interventions and possible combinations that are eligible to be compared in a large pragmatic clinical trial.

## Supporting information

### S1 Fig. Risk of bias assessment by study.

(TIF)

### S1 Table. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses check list.

(DOCX)

### S2 Table. Search strategies performed on December 15<sup>th</sup>, 2021.

(DOCX)

**S3 Table. Adverse events according to therapy arm in each study.** &: AE were considered per treatment and not per patient. \*the number of participants reporting AE is different from the number of participants reporting a cure rate. **ABLC**: Amphotericin B, lipid complex. **AE**: Adverse Event. **AS**: Aminosidine sulphate. **c-AMB**: Amphotericin B colloidal dispersion. **CTCAE**: Common Terminology Criteria for Adverse Events. **DAIDS**: Division of AIDS Table for Grading of Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. **d-AMB**: Deoxycholate

amphotericin B. **HLGT**: High Level Group Terms. **L-AMB**: Liposomal amphotericin B. **MA**: Meglumine antimonate. **MA-LD**: Meglumine antimonate low dose. **MF**: Miltefosine. **NEC**: not elsewhere classified. **NR**: not reported. **PENT**: pentamidine. **PT**: Preferred Term. **Sb<sup>y</sup>**: Antimonial pentavalent. **SOC**: System Organ Classes. **SSG**: Sodium stibogluconate. (DOCX)

**S4 Table. High Level Group Terms for the Investigation System Organ Classes Term by Therapy.** **AE**: Adverse Event. **HLGT**: High Level Group Terms. **L-AMB**: Liposomal amphotericin B. **MF**: Miltefosine. **Sb<sup>y</sup>**: Antimonial pentavalent. **SOC**: System Organ Classes. **SSG**: Sodium stibogluconate. (DOCX)

### Author Contributions

**Conceptualization:** Janaína de Pina Carvalho, Carolina Senra Alves de Souza, Gláucia Cota.

**Data curation:** Janaína de Pina Carvalho, Gláucia Cota.

**Formal analysis:** Janaína de Pina Carvalho, Sarah Nascimento Silva, Mariana Lourenço Freire, Líndicy Leidicy Alves, Carolina Senra Alves de Souza, Gláucia Cota.

**Investigation:** Mariana Lourenço Freire.

**Methodology:** Janaína de Pina Carvalho, Sarah Nascimento Silva, Mariana Lourenço Freire, Líndicy Leidicy Alves, Carolina Senra Alves de Souza, Gláucia Cota.

**Project administration:** Janaína de Pina Carvalho, Sarah Nascimento Silva.

**Software:** Gláucia Cota.

**Writing – original draft:** Janaína de Pina Carvalho, Sarah Nascimento Silva, Mariana Lourenço Freire, Gláucia Cota.

**Writing – review & editing:** Janaína de Pina Carvalho, Sarah Nascimento Silva, Mariana Lourenço Freire, Líndicy Leidicy Alves, Carolina Senra Alves de Souza, Gláucia Cota.

### References

1. Amato VS, Tuon FF, Siqueira AM, Nicodemo AC, Neto VA. Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 77: 266–274. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.77.266> PMID: 17690398
2. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar Americana. 2nd ed. Brasília: Ministério da saúde; 2017. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf).
3. Guerra JA de O, Prestes SR, Silveira H, Coelho LI de ARC, Gama P, Moura A, et al. Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* and *Leishmania* (Viannia) *guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2011; 5: e980. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000980> PMID: 21408116
4. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania* (Viannia) *panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59: 49–52. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.49> PMID: 9684627
5. Shirian S, Oryan A, Hatam GR, Daneshbod Y. Three *Leishmania* L. species—L. infantum, L. major, L. tropica—as causative agents of mucosal leishmaniasis in Iran. *Pathogens and Global Health*. 2013; 107: 267–272. <https://doi.org/10.1179/2047773213Y.0000000098> PMID: 23916336
6. WHO WHO. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
7. OPAS/OMS OP-ADS/ORGANIZAÇÃO MDS. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2021. Leishmaniases: Epidemiological Report of the Americas. 2021;10. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55386>.

8. Ministério da Saúde (MS). Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Sinan Net. Brasil. TabNet Win32 3.0: LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA—Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação—Brasil. In: Datasus: Tecnologia da Informação a Serviço do SUS [Internet]. 2022 [cited 20 May 2022]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/ltabr.def>.
9. PAHO PAHO. Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas. Second Edition. PAHO; 2022. <https://doi.org/10.37774/9789275125038>
10. Berbert TRN, de Mello TFP, Wolf Nassif P, Mota CA, Silveira AV, Duarte GC, et al. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. *Dermatol Res Pract*. 2018; 2018: 9014726. <https://doi.org/10.1155/2018/9014726> PMID: 30675152
11. Pinart M, Rueda J-R, Romero GA, Pinzón-Florez CE, Osorio-Arango K, Maia-Elkhoury ANS, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 [cited 20 Jan 2022]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004834.pub3> PMID: 32853410
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*. 2009; 6: e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097> PMID: 19621072
13. Ouzzani Mourad, Hammady Hossam, Fedorowicz Zbys, Elmagarmid Ahmed. Rayyan. 2016. Available from: <https://rayyan.ai/reviews/309381>.
14. Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogil M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002130> PMID: 23556016
15. International Council for Harmonisation, ICH, editor. Guia Introdutório do MedDRA Versão 25.0. 2022; 71.
16. Risk of bias tools—Current version of RoB 2. [cited 19 Apr 2022]. Available from: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
17. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. 2022. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Accessed 20 Apr 2022.
18. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. In: Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 13 Dec 2021]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
19. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2018; 23: 60–63. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2017-110853> PMID: 29420178
20. Wang M, Wang W, Gao Z, Yin X, Chen T, Jiang Z, et al. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Auton Res*. 2021; 31: 529–542. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00801-w> PMID: 33826041
21. Haffar S, Bazerbachi F, Prokop L, Watt KD, Murad MH, Chari ST. Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with fulminant or non-fulminant acute hepatitis A: A systematic review. *Pancreatology*. 2017; 17: 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.02.008> PMID: 28236520
22. Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD, Murad MH, Prokop LJ, Haffar S. Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterology Report*. 2017; 5: 178–184. <https://doi.org/10.1093/gastro/gox021> PMID: 28852522
23. Bazerbachi F, Sawas T, Vargas EJ, Prokop LJ, Chari ST, Gleeson FC, et al. Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2018; 87: 30–42.e15. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.08.025> PMID: 28867073
24. Bazerbachi F, Haffar S, Szarka LA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, et al. Secretory diarrhea and hypokalemia associated with colonic pseudo-obstruction: A case study and systematic analysis of the literature. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017; 29: e13120. <https://doi.org/10.1111/nmo.13120> PMID: 28580600
25. Fernandes LC. Leishmaniose cutâneo-mucosa em Níaque—MS: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Folha méd*. 1990; 93–5. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/il-197925>.
26. Zocoli R. Leishmaniose nasal. *An bras dermatol*. 1993; 79–83. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/il-123653>.



27. Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005; 80: 249–254. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000300004>
28. Santos CR, Tuon FF, Cieslinski J, de Souza RM, Imamura R, Amato VS. Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2019; 14: 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218786> PMID: 31242231
29. Sampaio RNR, Marsden PD, Furtado T, Sampaio JHD. Avaliação do tratamento da leishmaniose cutâneo-mucosa com três esquemas diferentes de antimoniais pentavalentes. *An bras dermatol*. 1989; 189–92. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ll-67506>.
30. Sampaio RNR, Silva JSF e, Paula CDR de, Porto C, Motta J de OC da, Pereira LI de A, et al. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52: e20180292. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0292-2018> PMID: 30942258
31. Pedras MJ, Carvalho J de P, Silva RE da, Ramalho DB, Senna MCR de, Moreira HSA, et al. Mucosal leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2018; 51: 318–323. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0478-2017> PMID: 29972562
32. García Bustos MF, Barrio A, Parodi C, Beckar J, Moreno S, Basombrio MA. Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014; 74: 371–377. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0025-76802014000500004&lng=en&nrm=iso&tng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802014000500004&lng=en&nrm=iso&tng=es).
33. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Camargo RA de, Duarte MI, Neto VA. Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology [Internet]*. 1 Sep 2009 [cited 12 Jul 2019]. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03238.x> PMID: 19453817
34. Machado PRL, Lessa H, Guimaraes LH, Bang H, Ho JL, et al. Oral Pentoxifylline Combined with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Mucosal Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 788–793. <https://doi.org/10.1086/511643> PMID: 17304449
35. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Seas C, Chang E, Cruz M, Alvarez E, et al. Parenteral aminosidine is not effective for Peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 76: 1128–1131. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.1128> PMID: 17556623
36. Oliveira MRF de, Macêdo V de O, Carvalho EM de, Barral A, Marotti JG, Bittencourt A, et al. Estudo evolutivo da leishmaniose mucosa (7 a 17 anos de seguimento) causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em Três Braços, Bahia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1995; 28: 325–332. <https://doi.org/10.1590/s0037-86821995000400004> PMID: 8668831
37. Kopke LFF, Vale ECS do, Araújo MG, Magalhães PA, Furtado T. Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimonio de N-metio-glucamina: estudo duplo-cego com doses de 14 mg/Kg/dia e 28 mg/Kg/dia de antimônio. *An bras dermatol*. 1991; 87–94. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ll-94335>.
38. Cataldo JI, Conceição-Silva F, Antônio L de F, Schubach A de O, Marzochi MC de A, Valette-Rosalino CM, et al. Favorable responses to treatment with 5 mg Sb<sup>3+</sup>/kg/day meglumine antimoniate in patients with American tegumentary leishmaniasis acquired in different Brazilian regions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018; 51: 769–780. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0464-2017> PMID: 30517530
39. Oliveira-Neto MP, Mattos M, Pirmez C, Fernandes O, Gonçalves-Costa SC, Souza C de FS de, et al. Mucosal leishmaniasis ("espundia") responsive to low dose of N-methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 2000; 42: 321–325. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652000000600004> PMID: 11136518
40. Cincurá C, de Lima CMF, Machado PRL, Oliveira-Filho J, Glesby MJ, Lessa MM, et al. Mucosal leishmaniasis: A Retrospective Study of 327 Cases from an Endemic Area of *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97: 761–766. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0349> PMID: 28722607
41. Bermúdez H, Rojas E, García L, Desjeux P, Dujardin J-C, Boelaert M, et al. Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment of tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. 2006; 100: 591–600. <https://doi.org/10.1179/136485906X118495> PMID: 16989685
42. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, et al. Efficacy of Sodium Stibogluconate Alone and in Combination with Allopurinol for Treatment of Mucocutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 25: 677–684. <https://doi.org/10.1086/513776> PMID: 9314461
43. Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA, et al. Efficacy of 28-Day and 40-Day Regimens of Sodium Stibogluconate (Pentostam) in the Treatment of Mucosal



- Leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 51: 77–82. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1994.51.77> PMID: 8059918
44. Saenz RE, de Rodriguez CG, Johnson CM, Berman JD. Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1991; 44: 394–398. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1991.44.394> PMID: 1645930
  45. Franke ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar AA, Lucas CM, et al. Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 934–940. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-934> PMID: 2173461
  46. Cunha MA, de Cassia Soler R, Leão ACQ, Lindoso JAL. Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93: 1214–1218. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0033> PMID: 26483120
  47. Rocio C, Amato VS, Camargo RA, Tuon FF, Nicodemo AC. Liposomal formulation of amphotericin B for the treatment of mucosal leishmaniasis in HIV-negative patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014; 108: 176–178. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru011> PMID: 24535153
  48. Soto J, Toledo J, Valda L, Balderrama M, Rea I, Parra R, et al. Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 350–356. <https://doi.org/10.1086/510588> PMID: 17205440
  49. Sampaio SA, Godoy JT, Paiva L, Dillon NL, da LACAZ CS. The treatment of American (mucocutaneous) leishmaniasis with amphotericin B. *Arch Dermatol*. 1960; 82: 627–635. <https://doi.org/10.1001/archderm.1960.01580040145026> PMID: 13745957
  50. Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Seas C, Chang E, Cruz M, Alvarez E, et al. Parenteral aminosidine is not effective for peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 76: 1128–1131. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2007.76.1128>
  51. Romero GA, Lessa HA, Macêdo VO, Carvalho EM, Barral A, Magalhães AV, et al. Open therapeutic study with aminosidine sulfate in mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996; 29: 557–565. <https://doi.org/10.1590/s0037-86821996000600005> PMID: 9011880
  52. Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J, et al. Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81: 387–389. PMID: 19706901
  53. Calvopina M, Guevara AG, Armijos RX, Hashiguchi Y, Davidson RN, Cooper PJ. Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*. 2004; 43: 659–663. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02183.x> PMID: 15357745
  54. Lessa HA. A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2012; 6. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2012.03.007> PMID: 22578516
  55. Olliaro P, Grogl M, Boni M, Carvalho EM, Chebli H, Cisse M, et al. Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2018; 12: e0006141. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006141> PMID: 29329311
  56. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008; 336: 924–926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD> PMID: 18436948
  57. Reed SL, McKerrow JH. Why Funding for Neglected Tropical Diseases Should Be a Global Priority. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67: 323–326. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy349> PMID: 29688342
  58. B J, BM M, Chanda K. An Overview on the Therapeutics of Neglected Infectious Diseases—Leishmaniasis and Chagas Diseases. *Frontiers in Chemistry*. 2021;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fchem.2021.622286>.
  59. González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009 [cited 21 Feb 2020]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004834.pub2> PMID: 19370612
  60. Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2016; 21: 125–127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401> PMID: 27339128
  61. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLOS ONE*. 2017; 12: e0184777. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184777> PMID: 28926630

62. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. *Rev esc enferm USP*. 2014; 48: 739–747. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420140000400023> PMID: 25338257
63. Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*. 2011; 118: 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.02.007> PMID: 21420925

**6.2 Artigo 2: “*Estimating direct costs of the treatment for mucosal leishmaniasis in Brazil*”**

**Revista:** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

**Disponível no endereço eletrônico:**

<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Cg7gZcdFhyWRwL8YCNSnGDb/?lang=en>

**Data da publicação:** 29 de janeiro de 2021

**DOI:** <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0454-2020>

**Observação:** os **Apêndice 3 e Apêndice 4** apresentados no item de “Métodos” e o **Apêndice 5** não foram incluídos no artigo publicado.

**Material suplementar:** **Apêndice 5**



## Major Article

# Estimating direct costs of the treatment for mucosal leishmaniasis in Brazil

Janaína de Pina Carvalho<sup>[1]</sup>, Tália Machado de Assis<sup>[1],[2]</sup>,  
 Taynã César Simões<sup>[1]</sup> and Gláucia Cota<sup>[1]</sup>

[1]. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto René Rachou,  
 Grupo de Pesquisa Clínica e Políticas Públicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
 [2]. Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Campus Contagem, Contagem, MG, Brasil.

### Abstract

**Introduction:** The objective of this study was to estimate the direct medical costs of the treatment for mucosal leishmaniasis (ML) using three therapeutic approaches in the Brazilian context. **Methods:** We performed this economic assessment from the perspective of the Brazilian public healthcare system. The following therapeutic approaches were evaluated: meglumine antimoniate, liposomal amphotericin B, and miltefosine. Direct medical costs were estimated considering four treatment components: a) drug, b) combined medical products, c) procedures, and d) complementary tests. **Results:** Treatment with meglumine antimoniate had the lowest average cost per patient (US\$ 167.66), followed by miltefosine (US\$ 259.92) in the outpatient treatment regimen. The average cost of treatment with liposomal amphotericin B was US\$ 715.35 both in inpatient regimen. In all estimates, the drugs accounted for more than 60% of the total cost for each treatment approach. **Conclusions:** These results demonstrate the marked differences in costs between the therapeutic alternatives for ML. In addition to efficacy rates and costs related to adverse events, our data have the potential to support a complete cost-effectiveness study in the future. Complete analyses comparing costs and benefits for interventions will assist health managers in choosing drugs for ML treatment in Brazil as well as in establishing effective public health policies.

**Keywords:** Mucocutaneous leishmaniasis. Cost analysis. Drug therapy. Meglumine antimoniate. Liposomal amphotericin B. Miltefosine.

### INTRODUCTION

Mucosal leishmaniasis (ML) is a severe form of tegumentary leishmaniasis (TL) and, generally, a late complication of the *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection that usually occurs years after the cutaneous form<sup>1-3</sup>. During 2016–2018, ML accounted for 4.22% (1,942 out of 44,383) of TL cases reported in the Americas, where 6 countries—Brazil, Colombia, Peru, Nicaragua, Bolivia, and Venezuela—accounted for 84% of TL cases<sup>4</sup>.

Several factors, such as the infecting *Leishmania* species and the host immune response, determine the differences in the extent and severity of the disease. The clinical manifestations of ML range from involvement limited to the nasal cavity to facial disfigurement and lesions in the oral cavity and lower airways; the latter can culminate in airway obstruction, aspiration, and death.

From a social perspective, ML is associated with economic losses, stigmatization, and psychological problems<sup>5,6</sup>.

One factor that can increase morbidity is the small therapeutic arsenal available for ML, which is administered exclusively parenterally and has high toxicity<sup>2,3,6</sup>. In Brazil, the Ministry of Health (MH) recommends the following drugs: meglumine antimoniate, liposomal and deoxycholate amphotericin B, and pentamidine<sup>7</sup>. More recently, the Pan American Health Organization included miltefosine to its list of strategic drugs; it is an oral drug with great ease of administration. Therefore, the National Committee for Health Technology Incorporation (CONITEC) of the MH recommended this drug in the Unified Health System (SUS) as one of the first-line treatment for TL, leading to its subsequent acquisition and adoption in 2021 by the Brazilian government<sup>7</sup>. The CONITEC evaluates the efficacy, safety, and cost-effectiveness before the incorporation of the new health technology in Brazil<sup>8,9</sup>. This process is also validated by the participation of the society and members of the scientific academy through public consultation<sup>10</sup>. These assessments help health managers to implement a transparent decision-making process, establish priorities, and allocate resources efficiently. These are important in the treatment of neglected

Corresponding author: Janaína de Pina Carvalho.

e-mail: [janaína.carvalho@fiocruz.br](mailto:janaína.carvalho@fiocruz.br)

<https://orcid.org/0000-0002-0875-3600>

Received 13 July 2020

Accepted 15 December 2020

tropical diseases (NTDs), such as ML because they mainly affect the poor and vulnerable populations in developing countries<sup>11,12</sup>. Despite this, there are limited economic studies addressing NTDs or, specifically, leishmaniasis<sup>7,13-17</sup>. Even if SUS adopts miltefosine in Brazil for TL, we currently lack the evidence demonstrating its efficacy, specifically for treating ML.

Currently, a randomized, multicenter trial is underway in Brazil comparing miltefosine with liposomal amphotericin B, administered on consecutive days or on an intermittent schedule (Brazilian Clinical Trials Registry: RBR-5r93wn)<sup>18</sup>. The efficacy and safety data from this study have the potential to support future analytical studies on cost-effectiveness for ML. With the available data, we aimed to estimate the direct medical costs of the therapeutic options for ML—meglumine antimoniate and liposomal amphotericin B—currently recommended as the first-line treatment in Brazil in addition to miltefosine. This would be the first step toward establishing a cost-effective treatment for ML in Brazil.

## METHODS

### Study design

This economic evaluation was performed from the perspective of the SUS, considering the period between the pretreatment clinical assessment and the evaluation 6 months after treatment. Our study population consisted of the average annual number of confirmed cases of ML in Brazil, from 2014 to 2018 in *Sistema de Informação*

*de Agravos de Notificação* – SINAN<sup>19</sup>, the epidemiological surveillance database of Brazilian MH.

To compare the costs of each therapeutic approach, we estimated the annual direct medical costs of using meglumine antimoniate, liposomal amphotericin B, and miltefosine, considering that all cases of ML in the study population were treated with each of these approaches and excluding cases with contraindications for use (Table 1). In addition to the total annual cost, the direct medical costs per patient treated with these approaches were calculated. Costs incurred for the diagnosis of ML were not considered.

### Cost estimates, assumptions, and data source

To calculate the costs related to each drug, we estimate their average doses per age group in both sexes based on therapeutic recommendations per kilogram of weight and average weight estimates (weighted by sex and age) of the Brazilian population. Furthermore, we considered the costs for accessory medical products recommended in combination with the drug. Table 1 summarizes the therapeutic regimens recommended for each approach and their specificities.

Four treatment components were included: a) drug, b) combined medical products, c) procedures, and d) complementary tests. Table 2 describes the therapeutic approaches, unit cost, and value of each component of each therapeutic approach. The average total cost per approach was calculated as the sum of costs of all components

TABLE 1: Therapeutic regimen, group of eligible patients, and complementary drugs needed for each treatment under evaluation.

Drug	Eligible patients	Dose	Level of care for drug administration	Assumptions	Combined medical products
Meglumine antimoniate: 5 mL ampule (81 mg Sb <sup>4+</sup> /mL)	Up to 49 years, without comorbidities or clinical contraindications*	20 mg/kg/day (up to a maximum of 1,215 mg or 3 ampules) for 30 days	Outpatient	1–3 ampules/day/patient	Pentoxifylline (only for patients over 12 years, 400 mg orally 3 times daily for 30 days)
Liposomal amphotericin B: 50 mg ampule	Older than 50 years or with comorbidities*	3–5 mg/kg/day (up to a total cumulative dose of 25–40 mg/kg) for ~10 days	Inpatient	Daily dose of 3 mg/kg/day Total cumulative dose of 30 mg/kg Number of ampules rounded to the integer above the calculation per kg	-
Miltefosine: 50 mg capsules	Older than 12 years	Body weight <45 kg: 100 mg/day for 28 days Body weight >45 kg: 150 mg/day for 28 days	At home with outpatient follow-up	Contraceptive method for women of childbearing age eligible for treatment (12 to 55 years)	Contraceptive method Effective method: medroxyprogesterone, 150 mg/mL (before and after treatment) Barrier method: male condom (1 per day; total: 180 units)

\*comorbidities: renal, heart, or liver failure or others that compromise immunity; kidney, heart, or liver transplant; failure of treatment with meglumine antimoniate; and current pregnancy. Sb<sup>4+</sup>: pentavalent antimoniate.



TABLE 2: Description, unit cost, and quantity of the components considered for each therapeutic alternative studied.

Component	Description	Unit cost (US\$)	Source*	Number per approach		
				Meglumine antimoniate	Liposomal amphotericin B	Miltefosine
	Number of patients considered	-	1	600	1075	1011
Drug	Meglumine antimoniate	1.23	2	**	**	**
	Liposomal amphotericin B	15.40	2	**	**	**
	Miltefosine	2.71	2	**	**	**
Combined medical products	Peritoxifilina	0.12	2	**	**	**
	Effective contraceptive*	2.74	3	**	**	**
	Barrier contraceptive*	0.06	3	**	**	**
Procedure	Medical visit in specialized care	2.53	4	6	2	6
	Administration of drugs in specialized care	0.16	4	30	-	-
	Treatment of other diseases due to protozoa - Hospitalization	35.17	4	-	1	-
	Daily cost of stay over the standard length of hospitalization	5.08	4	-	5	-
	Cardiac monitoring: Electrocardiogram	1.31	4	5	-	-
Complementary tests	Hematopoietic function: Hemogram	1.04	4	5	1	-
	Renal function: Urea	0.47	4	5	1	6
	Creatinine	0.47	4	5	1	6
	Liver function: Oxaloacetic transaminase	0.51	4	5	1	5
	Pyruvic transaminase	0.51	4	5	1	5
	Total bilirubin and fractions	0.51	4	5	1	5
	Alkaline phosphatase	0.51	4	5	1	-
	Pancreatic function: Amylase	0.57	4	5	-	-
	Lipase	0.57	4	5	-	-
	Serum electrolytes: Potassium	0.47	4	-	1	-
	Magnesium	0.51	4	-	1	-
	Beta-HCG***	1.99	4	1	1	7

US\$: United States dollar; HCG: serum human chorionic gonadotropin. \*Source: 1 - National Notifiable Diseases Information System; 2 - Ministry of Health; 3 - Data Bank of Hospital Prices; 4 - Management System of the Table of Procedures, Medications, and Orthoses, Protheses and Special Materials. \*\*Variable, by age, weight, and sex. \*\*\*For women of childbearing age (10 to 55 years).

in all strata of eligible patients divided by the mean annual number of patients for that therapeutic approach.

We employed a top-down cost estimation approach that uses aggregated data of global costs for the set of treated cases available in the MH databases and market price records<sup>20</sup>. All costs were obtained for 2019 as the base year in Brazilian reais (R\$) and converted to US dollars (US\$), using the 2019 annual average commercial exchange rate for sale (R\$ 3.9451 = US\$ 1.00)<sup>21</sup>. The costs in other years were adjusted based on the official inflation rate determined by the cumulative Extended National Consumer Price Index<sup>22</sup>.

We considered costs of pharmaceutical units of each of the three drugs as reported by the General Coordination of Pharmaceutical Assistance and Strategic Drugs of the Department of Pharmaceutical Assistance and Strategic Inputs of the MH. The costs of contraception methods were obtained from the *Banco de Preços em Saúde* – BPS, Brazilian database of the MH<sup>23</sup>, and those of procedures (medical visit, hospitalization, drug administration) and complementary tests from another SUS database, named *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais* – SIGTAP<sup>24,25</sup>.

The therapeutic details (recommended dose, specific contraindications, and need for a combined product) of each approach were established according to the recommendations of the MH or, when absent, according to the manufacturers' recommendations<sup>3,26-30</sup>. The dose for each approach depended on the weight of patient. Therefore, for an accurate estimation, we calculated the total cost of each treatment as the sum of costs of the subgroups of ML patients, stratified by age group and sex, for which weighted-average body weights were estimated based on data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics<sup>31-33</sup> (Table 3 and Supplementary Material). We described additional definitions needed for cases with unavailable information and those with more than one recommended approach, as follows:

#### A. Meglumine antimoniate

1. The Brazilian MH recommends this drug for patients up to 49 years of age, combined with pentoxifylline. The latter was approved only for patients over 12 years of age<sup>3,28,29</sup>.
2. An outpatient treatment regimen was assumed in this study, considering that ML does not require hospitalization.
3. Certain contraindications were considered for some

TABLE 3: Annual average number of patients with mucosal leishmaniasis in Brazil and average body weights by age group and sex from 2014 to 2018.

Age group (years)	Annual average number of ML cases (males)	Annual average number of ML cases (females)	Annual average number of ML cases (Total)*	Average male body weight (kg)	Average female body weight (kg)	Sex-weighted average body weight (kg)
<1	9	3	11	8.1	7.5	8.0
1-4	6	7	13	14.9	14.4	14.6
5-9	14	11	24	25.3	25.2	25.3
10	4	2	6	33.4	34.3	33.7
11	6	4	10	36.8	39.5	37.9
12	3	2	6	42.0	44.2	42.9
13	5	2	7	47.4	47.9	47.5
14	9	2	11	52.3	50.0	51.8
15-19	36	11	47	62.3	54.3	60.4
20-39	228	63	291	76.4	66.1	74.2
40-44	64	16	81	77.8	69.3	76.1
45-49	72	21	93	77.2	68.6	75.3
50-54	73	21	94	76.4	68.6	74.7
55-59	64	19	82	75.5	68.9	74.0
60-64	68	15	83	74.8	67.0	73.4
65-69	56	16	72	73.1	66.3	71.6
70-79	72	26	98	70.2	63.2	68.3
≥80	33	13	46	66.6	58.9	64.4
<b>Total</b>	<b>822</b>	<b>254</b>	<b>1075</b>	-	-	-

ML: mucosal leishmaniasis. \*Some sums do not match due to rounding annual case averages.

comorbidities (renal, cardiac, hepatic, or other impairments of immunity) and specific clinical conditions (kidney, heart, or liver transplant; therapeutic failure of meglumine antimoniate; and current pregnancy)<sup>3,29</sup> (Table 1). In these cases, MH recommends liposomal amphotericin B as the first choice of drug. To address these contraindications, we consulted with MH for information on the release of liposomal amphotericin B in patients with ML up to 49 years of age. The data indicated a release rate of 5.5% in this age group – 33 releases in 600 cases of ML, which did not affect the final calculations of the present study<sup>34</sup>.

#### B. Liposomal amphotericin B

- We considered all patients with ML as eligible for liposomal amphotericin B treatment because no associated condition or comorbidity is an absolute contraindication to its use<sup>3,30</sup>.
- We assumed that this approach required hospitalization because liposomal amphotericin B is exclusively administered intravenously in a hospital setting, and ML is not eligible for outpatient treatment under the SUS.
- The total cost of hospital stay for amphotericin B-related ML treatment was calculated as the sum of the value provided in the SUS refund table under “hospitalization for treatment of diseases by protozoa” that corresponds to a 5 day-stay, and five more daily rates and multiplied by the number of ML patients eligible for this treatment.
- A dose of 30 mg/kg was defined as the standard as the recommended dose in Brazil ranges 25–40 mg/kg<sup>3</sup>. This dose is usually used in clinical practice<sup>35</sup> and requires an average of 10 days of hospitalization.

#### C. Miltefosine

- It is recommended only for patients older than 12 years of age because there is no data on its efficacy or safety in pediatric populations. There are no restrictions on its use, except in cases of allergic reactions to the drug, pregnancy, and Sjögren–Larsson syndrome<sup>26,27</sup>. As it can be orally administered, we assumed that the patient would self-administer it with medical monitoring on an outpatient basis. The dose recommended by the manufacturer and determined according to the patient’s weight range (below or above 45 kg) was used as the parameter.
- Miltefosine is potentially teratogenic, and its inadvertent use is prohibited in women of childbearing age (younger than 55 years). Thus, the possibility of pregnancy should be excluded before treatment, and at least two contraceptive methods (one highly effective and one barrier method, as required by the MH) should be used for 30 days before the start of treatment, throughout the treatment, and 4 months after the end of treatment<sup>26</sup>, for a minimum of 180 days of contraception. Given the diversity of available contraceptive methods, we considered medroxyprogesterone acetate (150 mg/mL) injection as the highly effective method for quarterly use due to its high efficacy (prolonged action and supervised adherence), assuming two applications. As the barrier method, we chose the male condom as it is the most widespread method in Brazil and estimated a supply of one daily unit for a total of 180 days<sup>36</sup>.

#### D. Complementary tests

- We defined the necessary complementary tests before and during each type of treatment based on the current recommendation of the MH and the official recommendations of the respective manufacturers. In the case of divergent recommendations, the most specific or conservative recommendation was adopted. To define the periodicity of laboratory monitoring when not clearly specified, we chose a weekly interval from the beginning of treatment.
- The laboratory component of treatment with liposomal amphotericin B was counted separately in pretreatment, as the hospitalization package already included procedures for drug administration and professional evaluation.
- In addition to the hematological, biochemical, and electrocardiographic tests, all women of childbearing age (10–55 years) had to undergo a high-sensitivity pregnancy test (serum human chorionic gonadotropin – beta-HCG – measurement) before starting treatment, regardless of the drug to be used. For miltefosine, we followed the recommendation of the National Health Surveillance Agency (Anvisa)<sup>26</sup>; in addition to testing 30 days before the start of treatment, pregnancy testing was considered to be repeated periodically during and 4 months after the end of treatment, resulting in a minimum of 7 beta-HCG measurements.

#### Sensitivity analysis

To assess the impact of variations in model parameters on the results and to estimate the reliability of these results<sup>37</sup>, we varied drug costs and subgroups of patients eligible to receive treatment with liposomal amphotericin B. Thus, we performed a sensitivity analysis assuming an arbitrary variation of 25% in costs and changing the selection criteria of the population eligible for this treatment. Regarding the latter, its annual cost was calculated only for patients with contraindications to meglumine antimoniate, i.e., age > 49 years, which represented a mean eligible population of 475 patients with ML per year.

#### RESULTS

Table 4 lists the direct medical costs for each therapeutic approach. We estimated the total annual costs of treatment for all patients eligible for meglumine antimoniate, miltefosine, and liposomal amphotericin B at US\$ 100,607.68, US\$ 262,826.52, and US\$ 769,341.17, respectively. The average cost of the treatment per patient was US\$ 167.66, US\$ 259.92, and US\$ 715.35, respectively. In all estimates, the drug component accounted for more than 60% of the total cost for each therapeutic approach: 63%, 87.5%, and 90% for meglumine antimoniate, miltefosine, and liposomal amphotericin B, respectively.

The 25% variation in the annual costs of drugs for the treatment of all eligible cases demonstrated that these ranged from US\$ 75,455.76 (for meglumine antimoniate) to US\$ 961,676.46 (for liposomal amphotericin B). The average cost of treatment per case ranged from US\$ 125.74 (for meglumine antimoniate) to US\$ 894.19 (for liposomal amphotericin B). Considering only patients



TABLE 4: Direct medical costs of the three therapeutic approaches for the treatment of patients diagnosed with mucosal leishmaniasis in Brazil.

Component	Meglumine antimoniate			Liposomal amphotericin B			Miltefosine		
	Average total cost/year (US\$)	Average cost/patient (US\$)	%	Average total cost / year (US\$)	Average cost / patient (US\$)	%	Average total cost /year (US\$)	Average cost / patient (US\$)	%
Drug	63,411.22	105.67	63	693,063.50	644.43	90	229,850.15	227.30	87.5
Combined medical products	5,553.22	9.25*	5			0	759.16**	0.75**	0.3
							1,492.16***	1.48***	0.6
Procedure	12,001.14	20.00	12	70,616.80	65.86	9	15,379.08	15.21	5.9
Complementary tests	19,642.10	32.73	20	5,680.86	5.26	1	15,345.97	15.18	58
Total	100,607.68	167.66		769,341.17	715.35		262,826.52	259.92	
(Variation 25%)	(75,455.76-125,759.61)	(125.74-209.57)	100	(577,005.87-961,676.46)	(536.51-894.19)	100	(197,119.89-328,533.15)	(194.94-324.89)	100

US\$: United States dollar. \*pentoxifyline; \*\*medroxyprogesterone; \*\*\*male condom.

with contraindications to meglumine antimoniate as eligible for liposomal amphotericin B treatment, the average total cost of the treatment was US\$ 349,010.89/year, with an average of US\$ 734.14 per patient. These are only 3% higher than the average costs considering the entire population with ML (US\$ 715.35 per patient) and are within the 25% variation range (US\$ 536.51–894.19).

#### DISCUSSION

ML poses a serious public health problem, and its progressive and destructive nature leads to extensive morbidity<sup>3,38</sup>. We lack adequate research in ML and public policies aimed at coping with it are scarce, despite the extensive characterization of its insufficient therapeutic spectrum<sup>9</sup>. Similar to the trials addressing efficacy and safety, there are limited partial (cost estimation) or total (cost-effectiveness analysis) economic studies focusing on ML.

Cost estimation is one of the first steps in economic assessment that calculates the costs involved in a given health intervention<sup>39</sup>. In this study, we evaluated the direct medical costs of the therapies currently available in Brazil for ML and an oral alternative in the phase of incorporation in Brazil (a phase III study is in progress), although not yet officially recommended for ML.

We calculated the mean cost of treatment for each of the three drugs and the total annual costs of these treatments, for all eligible patients, from the perspective of SUS. Meglumine antimoniate requires the lowest investment per patient (US\$ 167.66), followed by miltefosine (US\$ 259.92), and liposomal amphotericin B (US\$ 715.35), the latter being the most expensive of the three. For each of these approaches, the cost of drug accounted for the major expense. Additionally, factors that increased the medical costs of a treatment are the need for hospitalization for drug administration and specialized professionals, requirement for laboratory monitoring, directly related to its frequency and complexity and the rate and

severity of adverse events that may require prolonged hospital stay and additional costs.

Our results are partially consistent with those of Mistro et al. (2017), who conducted an economic analysis in a hospital in northeastern Brazil<sup>40</sup>. They reported that the cost of successfully treating ML with pentavalent antimonial drugs was US\$ 1,154.92, lower than for liposomal amphotericin B (US\$ 10,265.37). For liposomal amphotericin B, the cost of drug (US\$ 9,711.51) formed the majority expense. In contrast, the cost of hospitalization (US\$ 1,060.98)<sup>40</sup> was the primary cost in pentavalent antimonial treatment, which we did not consider in this study as we modeled its administration on an outpatient basis.

This marked differences in costs of different therapies reinforces the need to determine direct medical costs, costs due to adverse events, and their efficacies in making therapeutic choices, especially in the context of public health policies. Despite the high cost, liposomal amphotericin B presents a safety profile more favorable than that of meglumine antimoniate and deoxycholate amphotericin B, thus being a unique option for some patients with comorbidities<sup>41</sup>. Therefore, we need to consider successful therapeutic rates and avoided deaths in a comprehensive analysis. Contrarily, costs must be critically analyzed from a global perspective. Liposomal amphotericin B acquisition is currently subsidized by the World Health Organization<sup>42</sup>, especially in the endemic and undeveloped countries. Treatment with this drug displayed the highest estimated direct cost in both our study and that by Mistro et al. (2017). These findings highlight the dependence on and the monopoly of a single drug manufacturer, which can affect both cost and access to treatment<sup>43</sup>. The current context of ML treatment, based on drug production and distribution logic marked by strong international industry dependency and small margin for cost reduction, makes the poorest leishmaniasis endemic countries even more vulnerable.

Considering the difficulty in identifying new drugs against *Leishmania*, the transfer of technologies and the incentive for development of a national industry have emerged as promising initiatives, given the opportunity offered by the expiration of the patent in 2016 of Ambisome® produced by Gilead, the main manufacturer of liposomal amphotericin B worldwide<sup>43</sup>.

The second and more relevant component of the cost of ML treatment was the cost of complementary tests for monitoring treatment toxicity, representing 20% and 6% of the average cost for the meglumine antimoniate and miltefosine, respectively. For liposomal amphotericin B, we could not determine this cost because it was included in the hospitalization package for the treatment for ML, according to the SUS guidelines, corresponding to 9% of the total cost of treatment.

Our analysis confirmed that the additional medical products recommended in combination with meglumine antimoniate (i.e., pentoxifylline) and miltefosine (i.e., contraception) added marginal cost to the treatments with 5% and less than 1%, respectively. We did not account for the contraception costs in female patients treated with antimony or liposomal amphotericin B, as this is not a formal recommendation of the manufacturers or the Brazilian treatment guide. However, to avoid drug use during the first trimester of pregnancy, we recommended contraception regardless of the option chosen for ML treatment. Despite being included for all therapeutic approaches, due to its low cost, it would not affect the results. Notably, the cost of contraceptive methods chosen by women can vary widely and will not necessarily correspond to this study model.

Although laboratory monitoring with complementary tests corresponded to a maximum of 20% of the treatment cost, this study demonstrated significant differences in their economic burden, which was at least twice as high for meglumine antimoniate as for the two other therapeutic approaches. Due to lack of data, we could not consider treatment costs of eventual adverse events for each approach. The occurrence of adverse events will likely require complementary tests at a shorter time interval for their monitoring and management, further increasing the costs involved or resulting in early treatment interruption. Additionally, the cost of treating complications arising from the three types of therapeutic approaches would be different.

The complexity of the health system was our main assumption in defining the types of procedures required for each therapeutic approach. By defining the administration of meglumine antimoniate as an outpatient procedure in all cases, we expect some underestimation of costs, as cases that would require hospitalization are not represented. Assuming treatment with meglumine antimoniate in the inpatient regimen for 30 days, the estimated cost is US\$ 167.36, which is about thrice the sum of the costs in the outpatient regimen involving medical visits and drug administration (US\$ 20.00) and complementary tests (US\$ 32.73).

In contrast, the adoption of inpatient treatment for liposomal amphotericin B may have overestimated the number of hospitalizations, since it is also possible to administer it on a day-hospital basis. Inversely, the estimated daily hospital stay required for ML treatment (10 days) may have been lower than that actually required, as we did not account for the need for temporary

interruption of procedure due to tests for kidney function, a frequent event during the treatment of elderly patients. Mistro et al. (2017) analyzed actual lengths of hospital stay<sup>40</sup>, where the average length for treatment with liposomal amphotericin B was 56.8 days.

The MH does not yet recommend miltefosine as a treatment for ML; therefore, the definitions adopted in this study may not correspond to its actual use in Brazil. In the future, if approved for TL treatment, an important concern will be the risk of miltefosine resistance, as has been demonstrated for visceral leishmaniasis, considering its easy access and less control on use<sup>44</sup>.

Some aspects make this assessment useful, especially in the Brazilian context, such as top-down cost estimation using aggregated data provided by SUS. It allows comparisons between different studies at the regional or national level<sup>20</sup> and assists in decision-making over a wider scope. However, amounts paid in the public health system are usually much lower than the market values, limiting the extrapolation of these conclusions to other scenarios, such private perspective or other countries. Decisions related to ML treatment on an outpatient basis is another crucial point that influences cost in the same way as the toxicity monitoring and clinical follow-up protocols adopted in each region. Most importantly, direct medical costs account for only a fraction of the expenses involved in ML therapy; the total expense would include direct costs paid by the society (e.g., travel expenses and work days lost) and the costs due to adverse events to the drugs.

This study presents unpublished data on direct costs of therapeutic approaches for ML available in the Brazilian public healthcare system. These results highlighted the marked cost differences between the different therapeutic alternatives for ML, emphasizing the need for studying their cost-effectiveness. Additionally, a detailed analysis of all cost-generating components in a therapeutic approach can identify possible aspects that can be reduced, modified, or made cheaper. In the future, complete analyses comparing costs and benefits for interventions will assist health managers in the process of choosing drugs for ML treatment in Brazil as well as in establishing effective public health policies for disease management. More economic studies focusing on ML treatment are ongoing and will complement the scientific evidence generated in our study.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Brazilian Minister of Health (MH) for providing information on the costs of purchasing medicines paid by MH and some epidemiological data needed in this study.

#### FINANCIAL SUPPORT

National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq), grant number 301384/2019 and 420737/2017-0. Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), number 2719024/2018.

#### AUTHORS' CONTRIBUTION

JPC: conception and design of the study, data collection, data analysis and interpretation, drafting and critical revision of the manuscript; GC and TMA: conception and design of the study,



data analysis and interpretation, drafting and critical revision of the manuscript; TCS: statistical analysis of weight estimation. All authors were responsible for final approval of the version to be published and declare that they have no current, potential, financial, personal and / or institutional conflicts of interest.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### REFERENCES

- Azeredo-Coutinho RB de, Mendonça SCF. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: Leishmanioses do continente americano [Internet]. 1st ed. Rio de Janeiro: SciELO - Editora FIOCRUZ; 2014. p. 311–26. Available from: <https://books.google.com.br/books?id=YaRqDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q=formas%20cl%C3%ADnicas&f=false>.
- Burza S, Boelaert MSLC. Leishmaniasis. The Lancet [Internet]. 2018 Sep 15 [cited 2020 Jan 14];392(10151):951–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673618312042>.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar Americana [Internet]. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 189 p. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf).
- Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2019. 2019 Dec [cited 2020 Jan 14];8. Available from: [http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51738/leishreport8\\_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/51738/leishreport8_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- Carvalho EM, Llanos-Cuentas A, Romero GAS, Carvalho EM, Llanos-Cuentas A, Romero GAS. Mucosal leishmaniasis: urgent need for more research. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Jun 1];51(1):120–1. Available from: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822018000100120&lng=en&tln=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000100120&lng=en&tln=pt).
- World Health Organization (WHO). Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010. 186 p. (WHO technical report series).
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Relatório de recomendação nº 365: Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jan 18]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Miltefosina\\_LeishmanioseTegumentar.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf).
- Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011 [Internet]. 2011. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm).
- Elias FTS. A importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. BIS Boletim do Instituto de Saúde (Impresso) [Internet]. 2013 May [cited 2019 Aug 28];14(2):143–50. Available from: [http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1518-18122013000200004&lng=en&nrm=iso&tln=pt](http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1518-18122013000200004&lng=en&nrm=iso&tln=pt).
- Brasil. Decreto nº 7646, de 21 de dezembro de 2011 [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 11]. Available from: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm).
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2nd ed. Brasília; 2014. 132 p. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf).
- Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk CA. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. Cad Saúde Pública [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Aug 30];25:2543–52. Available from: [https://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2009001200002&lng=en&tln=en](https://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009001200002&lng=en&tln=en).
- Machado de Assis TS, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck GL, Rabello A. Cost-effectiveness analysis of diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in Brazil. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Sep 3];110(8):464–71. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trw050>.
- Assis TSM de, Rosa DCP, Teixeira E de M, Cota G, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck G, et al. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jan 18];50(4):478–82. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822017000400478&lng=en&tln=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000400478&lng=en&tln=en).
- Assis TSM de, Azeredo-da-Silva ALF de, Oliveira D, Cota G, Werneck GL, Rabello A. Budgetary impact of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. Cad Saúde Pública [Internet]. 2017 Dec 18 [cited 2019 Sep 3];33(12). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2017001205013&lng=en&tln=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017001205013&lng=en&tln=en).
- Assis TSM de, Rabello A, Cota G, Werneck GL, Azeredo-da-Silva ALF de. Cost-effectiveness analysis of diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2019 Sep 3];52(0). Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822019000100638&lng=en&tln=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100638&lng=en&tln=en).
- Carvalho IPSF de, Peixoto HM, Romero GAS, Oliveira MRF de. Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil. Trop Med Int Health [Internet]. 2017 [cited 2019 Feb 7];22(12):1579–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12994>.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). RBR-5r93wn: Eficácia e segurança da Miltefosina em comparação com Anfotericina B Lipossomal para tratamento de Leishmaniose [Internet]. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - Rebec. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5r93wn/>.
- Ministério da Saúde (MS). Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Brasil. TabNet Win32 3.0: Leishmaniose Tegumentar Americana - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil [Internet]. Datasus. 2019 [cited 2020 May 20]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhtb.exe?sinanet/cnv/ltabr.def>.
- Nunes da Silva E, Tolentino Silva M, Gomes Pereira M. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Apr 25];25(2):1–2. Available from: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222016000200437&lng=en&nrm=iso&tln=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000200437&lng=en&nrm=iso&tln=en).
- Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea). Taxa de câmbio comercial para venda: real (R\$) / dólar americano (US\$) - média [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.ipeadata.gov.br/ExibeSerie.aspx?serid=31924>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Inflação - IBGE [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/inflacao.php>.

23. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Manual de consulta e análise de preços utilizando o Banco de Preços em Saúde [Internet]. Google Docs. 2016 [cited 2018 Aug 21]. Available from: [https://drive.google.com/file/d/0Bw1QbCDRaWMI0UzCU2hEZ0FOaIE/view?pref=2&pli=1&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/0Bw1QbCDRaWMI0UzCU2hEZ0FOaIE/view?pref=2&pli=1&usp=embed_facebook).
24. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Portaria GM/MS Nº 2.848, de 06 de novembro de 2007 [Internet]. 2007. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2848\\_06\\_11\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2848_06_11_2007.html).
25. Brasil. Ministério da Saúde (MS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 9]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/seg/inicio.jsp>.
26. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 337, de 11 de fevereiro de 2020 [Internet]. Diário Oficial da União. Sect. 1, 337 Feb 11, 2020 p. 67. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5780840/RDC\\_337\\_2020\\_pdf/f1666022-76a6-493a-alab-64c5b8188521](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5780840/RDC_337_2020_pdf/f1666022-76a6-493a-alab-64c5b8188521).
27. Impavido M. Highlights of prescribing information - Impavido (miltefosine) capsules, for oral use. [Internet]. Profounda, Inc. This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.; 2015 [cited 2019 Apr 26]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6658aeb-7bc1-4eef-ad0d-0a873ddbecf5>.
28. Pentoxifilina. ANVISA: Bulário Eletrônico: Pentoxifilina. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio [Internet]. Hortolândia, SP: EMS S/A; 2016 [cited 2018 Aug 9]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/visualizarBula.asp?pnNuTransacao=16049072016&pIdAnexo=3357861>.
29. Antimoniato de meglumina. Glucantime. ANVISA: Bulário Eletrônico: Glucantime Solução Injetável 300 mg/mL. Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo [Internet]. Suzano, SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.; 2019 [cited 2019 Feb 12]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/visualizarBula.asp?pnNuTransacao=8876592018&pIdAnexo=10761705>.
30. Ambisome anfotericina B lipossomal. ANVISA: Bulário Eletrônico: Ambisome Pó para solução para infusão 50 mg/ frasco. Farm. Resp.: Dr. Gilson Hirata Kobori [Internet]. Califórnia, EUA: Fabricado por Gilead, San Dimas. Importado por United Medical Ltda.; 2018 [cited 2019 Apr 26]. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/consulta/visualizarBula.asp?pnNuTransacao=8876592018&pIdAnexo=10761705>.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões [Internet]. 2008 [cited 2019 Aug 8]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>.
32. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde, 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; 2015. 85 p.
33. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019. Available from: <https://www.r-project.org/>.
34. Ministério da Saúde (MS). Sistema Eletrônico de Informação ao Cidadão (e-SIC). Versão 3.1.19 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: <https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>.
35. Cunha MA, de Cassia Soler R, Leão ACQ, Lindoso JAL. Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Dec 9 [cited 2019 Jul 12];93(6):1214–8. Available from: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.15-0033>.
36. Brasil. Ministério da Saúde (MS). BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2019 [cited 2018 Aug 23]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>.
37. Hendriks ME, Kundu P, Boers AC, Bolarinwa OA, te Pas MJ, Akande TM, et al. Step-by-step guideline for disease-specific costing studies in low- and middle-income countries: a mixed methodology. *Glob Health Action* [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 May 5];7(1):23573. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/gha.v7.23573>.
38. Machado-Coelho GLL, Caiáffa WT, Genaro O, Magalhães PA, Mayrink W. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2005 Jan [cited 2020 May 5];99(1):55–61. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/j.trstmh.2003.08.001>.
39. Oliveira ML de, Santos LMP, Silva EN da. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Rev Nutr* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Apr 25];27(5):585–95. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732014000500585&lng=pt&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732014000500585&lng=pt&lng=pt).
40. Mistro S, Gomes B, Rosa L, Miranda L, Camargo M, Badaró R. Cost-effectiveness of liposomal amphotericin B in hospitalised patients with mucocutaneous leishmaniasis. *Trop Med Int Health* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 3];22(12):1569–78. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12996>.
41. Santos CR, Tuon FF, Cieslinski J, de Souza RM, Imamura R, Amato VS. Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 Jun 26 [cited 2019 Jul 12];14(6):1–12. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=137176828&lang=pt-br&site=ehost-live&scope=site>.
42. den Boer M, Argaw D, Jannin J, Alvar J. Leishmaniasis impact and treatment access. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2020 Apr 22];17(10):1471–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14618619>.
43. Instituto René Rachou (IRR). Fiocruz Minas. Estudos estratégicos para inovação e desenvolvimento tecnológico em diagnóstico e terapêutica de doenças negligenciadas - Leishmaniose tegumentar: Relatório 2 [Internet]. Belo Horizonte: Instituto René Rachou; 2018 [cited 2020 May 27] p. 133. Available from: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/prioridadesdnts/sis/c2/index.html>.
44. Rijal S, Ostyn B, Uranw S, Rai K, Bhattarai NR, Dorlo TPC, et al. Increasing Failure of Miltefosine in the Treatment of Kala-azar in Nepal and the Potential Role of Parasite Drug Resistance, Reinfection, or Noncompliance. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2020 Sep 18];56(11):1530–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit102>.

## 7 CONCLUSÕES

Em relação à leishmaniose com comprometimento mucoso de ocorrência nas Américas, são conclusões deste trabalho:

- Com base em revisão sistemática da literatura, identificou-se alta heterogeneidade e fragilidade metodológica nos estudos avaliando a resposta clínica do tratamento para LM, um pequeno número de alternativas terapêuticas em uso, com predomínio de derivados de antimônio.
- As taxas de cura sumarizadas para os diferentes tratamentos foram: 63,3% (IC: 56,2 – 69,8%) considerando todos os derivados e doses de antimoniais pentavalentes. Como intervenção isolada de antimoniato de meglumina a taxa de cura foi de 65,1% (IC: 52,8 – 75,6%). Para a miltefosina a taxa foi de 65,2%, (IC: 56,4 – 73,0%). Por sua vez, foi observada taxa de cura de 39,5% (IC: 16,4 – 68,5%) com anfotericina B desoxicolato, claramente mais baixa que a encontrada com as formulações lipídicas, estimada em 79,4% (IC: 69,7 – 86,5%).
- A comparação dos custos diretos médicos envolvidos nas três alternativas terapêuticas para LM: L-AMB, MF e antimoniato de meglumina revelou diferenças marcantes entre elas: o tratamento com antimoniato de meglumina teve o menor custo médio por paciente, R\$ 661,45 (US\$ 167,66), seguido da miltefosina, R\$ 1.025,39 (US\$ 259,92) no regime de tratamento ambulatorial. O custo médio do tratamento com anfotericina B lipossomal foi de R\$ 2.822,13 (US\$ 715,35) no regime de internação.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PROPOSIÇÕES PARA A PESQUISA E PARA A PRÁTICA**

A leishmaniose mucosa pode ser considerada a mais negligenciada de todas as formas clínicas de leishmaniose. O número relativamente pequeno de casos, em comparação com a forma cutânea, e a letalidade tradicionalmente aceita como baixa, se confrontada com a forma visceral, ofuscam a alta morbidade representada por uma doença de evolução arrastada, destrutiva, estigmatizante e cercada por muitas incertezas.

A falta de sustentação científica para o manejo diagnóstico e terapêutico refletem o abandono histórico com essa doença, que não por acaso, está concentrada em pacientes com mais de 20 anos e principalmente acima da 5ª década de vida, limitando ainda mais a integração profissional e social de um paciente caracteristicamente com baixo nível de instrução, sem proteção social e na maioria das vezes portador de comorbidades.

Além dos fatores econômicos determinantes da falta de investimento em doenças acometendo populações negligenciadas, a falta de consenso na própria definição da doença, e suas variantes, contribui para a dificuldade em se reunir as evidências científicas necessárias para seu enfrentamento.

Revisando a literatura de forma sistemática foi possível traçar um panorama abrangente da realidade do tratamento para LM nas Américas. Merece atenção a discrepância entre os resultados dos estudos, refletindo principalmente a falta de padronização nos critérios de avaliação de desfechos, mas também possivelmente a existência de fatores prognósticos relacionados às diferentes formas clínicas, características de pacientes, e possivelmente ao parasito, que devem ser objeto de estudos futuros. Embora sujeitas a significativo risco de viés, as taxas de cura estimadas com os diversos esquemas podem trazer informações úteis se avaliadas criticamente, em estreita correlação com as características dos estudos e pacientes envolvidos em cada abordagem, suas especificidades, com foco em explicar as diferenças encontradas, mais que nas taxas sumarizadas do efeito. A revisão sistemática da experiência com LM no continente americano também traz reflexões importante sobre os vários determinantes da fragilidade científica, alguns capazes de serem contornados com planejamento e redes colaborativas. Neste sentido, falta integração e mobilização da comunidade acadêmica em torno de iniciativas prioritárias para LM, estabelecidas por demanda e executadas com o mínimo de padronização.

A estimativa de custos apresentada não pode ser utilizada isoladamente para a comparação entre as alternativas terapêuticas, muito menos para sustentar recomendações de tratamento para LM. Trata-se de uma análise parcial da perspectiva econômica, que está limitada principalmente por representar apenas o parâmetro investimento dispendido, sem contabilizar o benefício em saúde alcançado. Entretanto, além de produzir um dos elementos indispensáveis para uma análise econômica completa e permitir a estimativa de impacto orçamentário no futuro, a modelagem de bases populacionais e planilhas de custos por intervenção desenvolvidas podem servir de modelo para avaliação de outras tecnologias nessa população. De forma imediata, comparações entre a magnitude dos valores nos diferentes componentes que integram o custo em cada intervenção permitem compreender o peso diferencial destes componentes e identificar aqueles passíveis de serem reduzidos.

Os resultados obtidos da estimativa de custos identificam os valores gastos com o medicamento como o componente de maior relevância. A implicação imediata desta observação recai sobre o ainda alto custo da L-AMB, medicamento com as mais alta taxa de cura entre todas as identificadas, em que pese a impossibilidade de se afirmar, com base nesta revisão, a presença de diferença estatística entre os tratamentos para LM.

Nossas análises geraram também reflexão sobre a cultura de cuidado com a saúde da mulher e da criança. Ainda que antimônio seja contraindicado durante a gravidez, não se identifica uma política de prevenção de gravidez para mulheres em idade fértil ante a perspectiva de uso desse medicamento, como existe, por exemplo, para a miltefosina. Importante ressaltar que o custo de abordagem anticoncepcional para mulheres sob risco foi evidenciado aqui como de baixo impacto no custo total da intervenção.

Apesar da qualidade da evidência ser em geral baixa e com grande heterogeneidade entre os estudos, os dados reunidos contribuem para a condução de análise de custo-efetividade, o que deve agregar informação útil às recomendações mais recentes de tratamento da LM produzidas pela OPAS/OMS (PAHO, 2022).

Outra informação que emerge desse trabalho, com possível impacto na prática, é a identificação da MF como alternativa terapêutica já recomendável para LM, ainda que com baixa qualidade de evidência. Nesta revisão, encontramos por meta-análise eficácia similar para MF em comparação ao AM, com a ressalva de que ainda é

necessária uma avaliação econômica completa, além de estudos mais robustos, uma vez que os ECR identificados englobaram poucos pacientes e foram classificados com médio risco de viés. A incorporação da MF representa o resultado da pressão exercida por um contingente de afetados por LC quase 10 vezes maior que LM, no Brasil. Entretanto, trata-se de tecnologia com potencial para promover aumento de acesso e mais segurança, principalmente para os pacientes idosos e com comorbidades – sob a perspectiva de eventos adversos cardiovasculares, hepáticos e pancreáticos - também para os afetados pela leishmaniose com acometimento mucoso. Por outro lado, deve-se ressaltar que toda política pública que amplie o uso de medicamento sabidamente teratogênico deve, necessariamente, garantir seu uso responsável, controlando e monitorizando o seu acesso.

Cabe destacar a existência de inúmeros fatores não contabilizados que podem alterar os custos estimados para cada alternativa terapêutica para LM, como a taxa de eventos adversos, condições que alterem os preços de aquisição do medicamento, e os custos sob outras perspectivas, especificamente os gastos incorridos pelo próprio paciente e por toda a sociedade, além dos custos indiretos, como perda de produtividade e análises de outros desfechos, como qualidade de vida.

Para uma estimativa mais fidedigna dos custos, os gastos decorrentes do tratamento de EAs e suas consequências deveria incluir todas as despesas em saúde advindas destas complicações, o que envolve exames laboratoriais e intervenções específicas e prolongação de hospitalização, por exemplo. Estes custos, no entanto, não puderam ser estimados, devido à falta de informações sistematizadas sobre a taxa de ocorrência destes eventos para cada intervenção de interesse. Como proposição, a otimização dos sistemas de farmacovigilância com sistematização da avaliação de segurança e realização de registros padronizados e completos de todos os EA identificados permitiriam uma estimativa de custos mais abrangente e realista dos tratamentos para LM.

Entre os fatores que podem diminuir o preço do medicamento podemos listar a concentração da produção dos medicamentos disponíveis em alguns poucos fabricantes, dificultando tanto negociações de preço quanto, eventualmente, o acesso oportuno ao quantitativo necessário do medicamento. Incentivos à produção nacional, em especial de medicamentos utilizados para doenças negligenciadas ainda sob monopólio da indústria farmacêutica deveria ser uma das prioridades para a melhoria do acesso. Destaca-se neste contexto, o exemplo da MF que, mesmo sem registro no



Brasil, teve sua importação viabilizada por uma iniciativa política que permitiu sua distribuição pelo SUS.

Ainda não contabilizados nesse estudo, do ponto de vista individual e, no futuro, recomendações em política pública deveriam considerar também os custos médicos e não médicos desembolsados pelos pacientes, além de suas preferências individuais e o impacto dos diferentes tratamentos na qualidade de vida, informações que podem ser obtidas em estudos futuros complementares.

Por fim, os resultados deste estudo já permitem a condução de uma análise econômica completa, próxima etapa deste processo de construção da evidência. Para o presente, estes resultados já apontam as principais deficiências metodológicas que carecem de padronização e podem ajudar no planejamento de estudos clínicos robustos para LM, reduzindo as incertezas no manejo desta grave forma de leishmaniose nas Américas.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, V.; SINGH, Z. Miltefosine: First Oral Drug for Treatment of Visceral Leishmaniasis. *Medical Journal, Armed Forces India*, v. 62, n. 1, p. 66–67, jan. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4923286/>>. Acesso em: 25 ago. 2022.
- AKOBENG, A. Understanding randomised controlled trials. *Archives of Disease in Childhood*, v. 90, n. 8, p. 840–844, ago. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720509/>>. Acesso em: 5 set. 2022.
- ALVAR, J. *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLOS ONE*, v. 7, n. 5, p. e35671, 31 maio 2012. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0035671>>. Acesso em: 30 mar. 2022.
- AMATO, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. Disponível em: <<https://onlinelibrary-wiley.ez68.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1111/j.1468-3083.2009.03238.x>>. Acesso em: 12 jul. 2019.
- AMATO, VALDIR S. *et al.* An Evaluation of clinical, serologic, anatomopathologic and immunohistochemical findings for fifteen patients with mucosal leishmaniasis before and after treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 40, p. 23–30, jan. 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rimtsp/a/JB9DGVx5VbrkkNjx3v5NGbC/?lang=en>>. Acesso em: 10 ago. 2022.
- AMATO, VALDIR S. *et al.* Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: A pilot study. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 4, n. 3, p. 153–157, 2000. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971200900778>>. Acesso em: 6 set. 2019.
- AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.* Mucosal leishmaniasis: Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica*, v. 105, n. 1, p. 1–9, jan. 2008. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X07002045>>. Acesso em: 28 jun. 2018.
- AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.* Treatment of Mucosal Leishmaniasis in Latin America: Systematic Review. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 77, n. 2, p. 266–274, 1 ago. 2007. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2007.77.266>>. Acesso em: 6 set. 2019.
- AMATO, VALDIR SABBAGA *et al.* Utilização do tubo em “T” de silicone para tratamento de um caso de leishmaniose tegumentar americana com traqueomalácia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 28, p. 129–130, jun. 1995. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rsbmt/a/Dwhgnhz6BqS6ptWTKnH8pg/?lang=pt>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

AMBISOME, anfotericina B lipossomal: pó para solução para infusão. . San Dimas, EUA: Gilead Sciences, Inc. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=AMBISOME>>. Acesso em: 6 jan. 2023. , 2022

ANDRADE, B. *et al.* Métodos Diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar: Fatos, Falácias e Perspectivas. *Gaz Méd Bahia*, v. 74, 10 set. 2008.

ANVISA, A. N. DE V. S. *Consultas /Medicamentos*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=789>>. Acesso em: 23 ago. 2022.

ASSIS, T. M. DE; RABELLO, A.; COTA, G. Economic evaluations addressing diagnosis and treatment strategies for neglected tropical diseases: an overview. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 63, 24 maio 2021. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rimtsp/a/KqmZYN8NbkVTRhhvTFqxnPq/>>. Acesso em: 10 out. 2022.

ASSIS, T. S. M. DE; AZEREDO-DA-SILVA, A. L. F. DE; *et al.* Budgetary impact of diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 12, 18 dez. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2017001205013&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017001205013&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 3 set. 2019.

ASSIS, T. S. M. DE *et al.* Cost-effectiveness analysis of diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, n. 0, 11 abr. 2019. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822019000100638&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100638&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 3 set. 2019.

ASSIS, T. S. M. DE; ROSA, D. C. P.; *et al.* The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 50, n. 4, p. 478–482, ago. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822017000400478&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822017000400478&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 18 jan. 2019.

ATSDR, A. FOR T. S. AND D. R. *Toxicological Profile for Antimony*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2019. Disponível em: <<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp23.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2023.

BAZERBACHI, F. *et al.* Secretory diarrhea and hypokalemia associated with colonic pseudo-obstruction: A case study and systematic analysis of the literature. *Neurogastroenterology & Motility*, v. 29, n. 11, p. e13120, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.13120>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BAZERBACHI, FATEH *et al.* Metal stents versus plastic stents for the management of pancreatic walled-off necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 87, n. 1, p. 30- 42.e15, 1 jan. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016510717322344>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BAZERBACHI, FATEH *et al.* Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with

hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterology Report*, v. 5, n. 3, p. 178–184, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/gastro/gox021>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BERGER, B. A. *et al.* Cost-effectiveness of meglumine antimoniate versus miltefosine caregiver DOT for the treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 11, n. 4, p. e0005459, 6 abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0005459>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

BERMÚDEZ, H. *et al.* Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment of tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, v. 100, n. 7, p. 591–600, 1 out. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1179/136485906X118495>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

BEZEMER, J. M. *et al.* Clinical criteria for Mucosal Leishmaniasis diagnosis in rural South America: A systematic literature review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 8, p. e0010621, 10 ago. 2022. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010621>>. Acesso em: 17 ago. 2022.

BRASIL. *BPS - Banco de Preços em Saúde*. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf>>. Acesso em: 23 ago. 2018a.

BRASIL. *Diretriz Metodológica : estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021a. Disponível em: <[https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz\\_metodologica\\_microcusteio\\_avaliacoes\\_economicas.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretriz_metodologica_microcusteio_avaliacoes_economicas.pdf)>. Acesso em: 3 nov. 2022.

BRASIL. *Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. 2. ed. Brasília: [s.n.], 2014. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)>.

BRASIL. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados*. 1ª edição – 2021 – versão eletrônica ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2021b. Disponível em: <[https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622\\_Diretriz\\_Revisao\\_Sistemat\\_ica\\_2021.pdf](https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemat_ica_2021.pdf)>. Acesso em: 5 set. 2022.

BRASIL. 12.401. . Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. , 2011, Sec. 1. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm)>. Acesso em: 30 ago. 2019.

BRASIL. *Manual de consulta e análise de preços utilizando o Banco de Preços em Saúde*. Disponível em: <[https://drive.google.com/file/d/0Bw1QbCDRaWMIOUZCU2hEZ0FOalE/view?pref=2&pli=1&usp=embed\\_facebook](https://drive.google.com/file/d/0Bw1QbCDRaWMIOUZCU2hEZ0FOalE/view?pref=2&pli=1&usp=embed_facebook)>. Acesso em: 21 ago. 2018.

BRASIL. *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar Americana*. 2. ed. Brasília: Ministério da saúde, 2017a. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf)>.

BRASIL. Nota Informativa nº 13. . Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS — Português (Brasil). , 2020 a. 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: 23 set. 2022.

BRASIL. *Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017*. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004\\_03\\_10\\_2017.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0004_03_10_2017.html)>. Acesso em: 8 ago. 2019b.

BRASIL. Portaria GM/MS Nº 2.848, de 06 de novembro de 2007. , 2007. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2848\\_06\\_11\\_2007.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2007/prt2848_06_11_2007.html)>. Acesso em: 16 ago. 2018.

BRASIL. 2009. . PORTARIA Nº 2.009, DE 13 DE SETEMBRO DE 2012. , 13 set. 2012. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009\\_13\\_09\\_2012.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt2009_13_09_2012.html)>. Acesso em: 2 set. 2022.

BRASIL. 56. . PORTARIA Nº 56, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018. , 2018 a, Sec. 1, p. 40. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE\\_44-45\\_50a54\\_56a61.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2018/PortariasSCTIE_44-45_50a54_56a61.pdf)>.

BRASIL. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022a. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128\\_rename\\_2022.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/20220128_rename_2022.pdf)>. Acesso em: 23 ago. 2022.

BRASIL. *Relatório de recomendação nº 365: Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar*. . [S.l: s.n.], out. 2018b. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio\\_Miltefosina\\_LeishmanioseTegumentar.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf)>. Acesso em: 18 jan. 2019.

BRASIL. 337. . Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 337, de 11 de fevereiro de 2020. , 11 fev. 2020 b, Sec. 1, p. 67. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5780840/RDC\\_337\\_2020\\_.pdf/f1666022-76a6-493a-a1ab-64c5b8188521](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5780840/RDC_337_2020_.pdf/f1666022-76a6-493a-a1ab-64c5b8188521)>. Acesso em: 15 abr. 2020.

BRASIL. *ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de vies em revisões sistemáticas: orientações de uso*. Brasília: Ministério da Saúde, 2017c. Disponível em: <<http://www.rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>>.

BRASIL. *SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS*. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 9 ago. 2019b.

BRASIL. *TabNet Win32 3.0: LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>>. Acesso em: 20 maio 2020c.

BRASIL. *TabNet Win32 3.0: LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>>. Acesso em: 20 maio 2022b.

BRAZ, L. M. A. Tegumentary leishmaniasis diagnosis: what happened with MST (Montenegro Skin Test) in Brazil? *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 61, 11 mar. 2019. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rimtsp/a/XBj9MdkMXwf3zJN3Lm3yqHS/?lang=en>>. Acesso em: 18 ago. 2022.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. Tradução Augusto Langeloh. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. Disponível em: <[https://www.academia.edu/49202496/As\\_Bases\\_Farmacol%C3%B3gicas\\_da\\_terap%C3%Aautica\\_Goodman\\_and\\_Gilman\\_12a\\_Edi%C3%A7%C3%A3o](https://www.academia.edu/49202496/As_Bases_Farmacol%C3%B3gicas_da_terap%C3%Aautica_Goodman_and_Gilman_12a_Edi%C3%A7%C3%A3o)>.

BURZA, S.; BOELAERT, M. S. L. C. Leishmaniasis. *The Lancet*, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 15 set. 2018. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez68.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0140673618312042>>. Acesso em: 14 jan. 2020.

CABELLO, I.; CARABALLO, A.; MILLÁN, Y. Leishmaniasis in the genital area. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 44, p. 105–107, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rimtsp/a/Bstkf4n6FkVFCpbYr5TQKdM/?lang=en>>. Acesso em: 17 ago. 2022.

CALVOPINA, M. *et al.* Itraconazole in the treatment of New World mucocutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, v. 43, n. 9, p. 659–663, 2004. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-4632.2004.02183.x>>. Acesso em: 6 set. 2019.

CARVALHO, I. P. S. F. DE *et al.* Cost of visceral leishmaniasis care in Brazil. *Tropical Medicine & International Health*, v. 22, n. 12, p. 1579–1589, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12994>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

CARVALHO, E. M. *et al.* Mucosal leishmaniasis: urgent need for more research. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51, n. 1, p. 120–121, fev. 2018. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822018000100120&lng=en&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000100120&lng=en&tlng=en)>. Acesso em: 1 jun. 2020.

CASTÉS, M.; AGNELLI, A.; RONDÓN, A. J. Mechanisms associated with immunoregulation in human American cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 57, n. 2, p. 279–286, ago. 1984.

CASTILLO-RODRÍGUEZ, L. *et al.* Cost-effectiveness analysis of Mucosal Leishmaniasis diagnosis with PCR-based vs parasitological tests in Colombia. *PLOS ONE*, v. 14, n. 11, p. e0224351, 4 nov. 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224351>>. Acesso em: 24 dez. 2020.

CHEN, A. *et al.* The evolution of the disability-adjusted life year (DALY). *Socio-Economic*

*Planning Sciences*, v. 49, p. 10–15, 1 mar. 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0038012115000038>>. Acesso em: 5 ago. 2022.

CHRUSCIAK-TALHARI, A. *et al.* Randomized Controlled Clinical Trial to Assess Efficacy and Safety of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 84, n. 2, p. 255–260, 4 fev. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3029178/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

COLMENARES, M. *et al.* Mechanisms of pathogenesis: differences amongst *Leishmania* species. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96 Suppl 1, p. S3-7, abr. 2002.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. (Org.). *Leishmanioses do continente Americano*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014.

CONVIT, J. *et al.* The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 87, n. 4, p. 444–448, 1993.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. Systematic Reviews: Synthesis of Best Evidence for Clinical Decisions. *Annals of Internal Medicine*, 1997. Disponível em: <<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006>>. Acesso em: 5 set. 2022.

CUNHA, M. A. *et al.* Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Mucosal Leishmaniasis from the New World: A Retrospective Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 93, n. 6, p. 1214–1218, 9 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.15-0033>>. Acesso em: 12 jul. 2019.

DEN BOER, M. *et al.* Leishmaniasis impact and treatment access. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 17, n. 10, p. 1471–1477, 1 out. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14618619>>. Acesso em: 22 abr. 2020.

DEPO PROVERA, acetato de medroxiprogesterona: Suspensão Injetável. . Bélgica: Pfizer Manufacturing. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=DEPO-PROVERA>>. Acesso em: 6 jan. 2023. , 2022

DORLO, T. P. C. *et al.* Translational pharmacokinetic modelling and simulation for the assessment of duration of contraceptive use after treatment with miltefosine. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 67, n. 8, p. 1996–2004, ago. 2012.

ELLIS, D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 49, n. suppl\_1, p. 7–10, 1 jan. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1093/jac/49.suppl\\_1.7](https://doi.org/10.1093/jac/49.suppl_1.7)>. Acesso em: 23 ago. 2022.

FRANKE, E. D. *et al.* Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis. *Annals of Internal Medicine*, v. 113, n. 12, p. 934–940, 15 dez. 1990. Disponível em: <<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-113-12-934>>. Acesso

em: 20 abr. 2022.

FRANKE, E. D. *et al.* Efficacy of 28-Day and 40-Day Regimens of Sodium Stibogluconate (Pentostam) in the Treatment of Mucosal Leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 51, n. 1, p. 77–82, 1 jul. 1994. Disponível em: <<https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/51/1/article-p77.xml>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

GADELHA, E. P. N. *et al.* An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 12, n. 10, p. e0006850, out. 2018.

GARCÍA BUSTOS, M. F. *et al.* Miltefosina versus antimoniato de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. *Medicina (Buenos Aires)*, v. 74, n. 5, p. 371–377, out. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0025-76802014000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0025-76802014000500004&lng=en&nrm=iso&tlng=es)>. Acesso em: 12 jul. 2019.

*Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável.* . Suzano, SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=glucantime>>. Acesso em: 23 ago. 2022. , 2022

GOLLOB, K. J.; VIANA, A. G.; DUTRA, W. O. Immunoregulation in Human American Leishmaniasis: Balancing Pathology and Protection. *Parasite immunology*, v. 36, n. 8, p. 367–376, ago. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113557/>>. Acesso em: 17 ago. 2022.

GOMES, C. M. *et al.* Accuracy of mucocutaneous leishmaniasis diagnosis using polymerase chain reaction: systematic literature review and meta-analysis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 110, p. 157–165, 31 mar. 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/mioc/a/VvNXCbLTmm5BTvGvQxNGKVD/?lang=en>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

GOTO, H.; LAULETTA LINDOSO, J. A. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, v. 26, n. 2, p. 293–307, jun. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552012000104>>. Acesso em: 3 set. 2019.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, v. 8, n. 4, p. 419–433, abr. 2010.

GUERRA, J. A. DE O. *et al.* Mucosal Leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 5, n. 3, p. e980, 8 mar. 2011. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000980>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

HAFFAR, S. *et al.* Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with fulminant or non-fulminant acute hepatitis A: A systematic review. *Pancreatology*, v. 17, n. 2, p. 166–175, 1 mar. 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1424390317300339>>. Acesso em: 20



abr. 2022.

HAMILL, R. J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*, v. 73, n. 9, p. 919–934, jun. 2013.

HENDRIKS, M. E. *et al.* Step-by-step guideline for disease-specific costing studies in low- and middle-income countries: a mixed methodology. *Global Health Action*, v. 7, n. 1, p. 23573, dez. 2014. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/gha.v7.23573>>. Acesso em: 5 maio 2020.

HIGGINS JPT, THOMAS J, CHANDLER J, CUMPSTON M, LI T, PAGE MJ, WELCH VA (EDITORS). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3. Cochrane, 2022. Disponível em: <<https://training.cochrane.org/handbook/current>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

IBGE, I. B. DE G. E E. *Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA*. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=series-historicas>>. Acesso em: 9 ago. 2019.

IBGE, I. B. DE G. E E. *Pesquisa nacional de saúde, 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, 2015.

IBGE, I. B. DE G. E E. *Tabela 2645: Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões*. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645#resultado>>. Acesso em: 8 ago. 2019.

IMPAVIDO, M. *Highlights of prescribing information - Impavido (miltefosine) capsules, for oral use*. [S.l.]: Profounda, Inc. This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6658aeb-7bc1-4eef-ad0d-0a873ddbcecf5>>. Acesso em: 26 abr. 2019. , out. 2015

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION, ICH (Org.). Guia Introdutório do MedDRA Versão 25.0. p. 71, 2022. Disponível em: <[https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_25\\_0\\_Portuguese.pdf](https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_25_0_Portuguese.pdf)>.

JAMES, S. L. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 10 nov. 2018. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32279-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32279-7/abstract)>. Acesso em: 17 fev. 2020.

KOPKE, L. F. F. *et al.* Tratamento da leishmaniose tegumentar americana pelo antimoniato de N-metio-glucamina: estudo duplo-cego com doses de 14 mg/Kg/dia e 28 mg/Kg/dia de antimônio. *An. bras. dermatol*, p. 87–94, 1991. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-94335>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

KYU, H. H. *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.

*The Lancet*, v. 392, n. 10159, p. 1859–1922, 10 nov. 2018. Disponível em:  
<[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32335-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32335-3/abstract)>.  
Acesso em: 17 fev. 2020.

LÉONARD, A.; GERBER, G. B. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of antimony compounds. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, v. 366, n. 1, p. 1–8, 1 out. 1996. Disponível em:  
<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165111096900032>>. Acesso em: 25 maio 2023.

LESSA, H. A. *et al.* A proposed new clinical staging system for patients with mucosal leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, p. 6, 2012.

LESSA, M. M. *et al.* Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA*, p. 5, 2007.

LLANOS-CUENTAS, A. *et al.* Efficacy of Sodium Stibogluconate Alone and in Combination with Allopurinol for Treatment of Mucocutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 25, n. 3, p. 677–684, 1 set. 1997. Disponível em:  
<<https://doi.org/10.1086/513776>>. Acesso em: 6 mar. 2022.

LLANOS-CUENTAS, A. *et al.* Parenteral aminosidine is not effective for peruvian mucocutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 76, n. 6, p. 1128–1131, 1 jun. 2007. Disponível em:  
<<http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2007.76.1128>>. Acesso em: 6 set. 2019.

LUQUE-ORTEGA, J. R.; RIVAS, L. Miltefosine (hexadecylphosphocholine) inhibits cytochrome c oxidase in *Leishmania donovani* promastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 51, n. 4, p. 1327–1332, abr. 2007.

MACHADO DE ASSIS, T. S. *et al.* Cost-effectiveness analysis of diagnostic tests for human visceral leishmaniasis in Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 110, n. 8, p. 464–471, ago. 2016. Disponível em:  
<<https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/trw050>>. Acesso em: 3 set. 2019.

MACHADO, P. R. *et al.* Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: A Randomized and Controlled Trial. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 12, p. e912, 21 dez. 2010. Disponível em:  
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006132/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

MACHADO, P. R. L. *et al.* Oral Pentoxifylline Combined with Pentavalent Antimony: A Randomized Trial for Mucosal Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, n. 6, p. 788–793, 15 mar. 2007. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/511643>>. Acesso em: 3 set. 2019.

MACHADO-COELHO, G. L. L. *et al.* Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 99, n. 1, p. 55–61, jan. 2005. Disponível em:  
<<https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/j.trstmh.2003.08.001>>. Acesso

em: 5 maio 2020.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia-Brazil. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, v. 27, n. 2, p. 93–101, jun. 1994.

MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 80, n. 6, p. 859–876, 1986.

MARSDEN, P. D. *et al.* Spontaneous clinical resolution without specific treatment in mucosal leishmaniasis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, n. 2, p. 221, 1 mar. 1991. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0035-9203\(91\)90030-3](https://doi.org/10.1016/0035-9203(91)90030-3)>. Acesso em: 20 out. 2022.

MARSDEN, PHILIP D *et al.* Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia - Brazil. An area of leishmania *braziliensis* *braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. v. 17, p. 179–186, dez. 1984. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/RxNXwmD9mJ8yq4XvM3f7dCx/?lang=pt&format=pdf>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Informe sobre a incorporação do fármaco pentoxifilina para o tratamento adjuvante de pacientes com leishmaniose tegumentar da forma mucosa no Sistema Único de Saúde*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Nota-T--cnica---pentoxifilina-para-mucosa.pdf>>. , 2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). *Sistema Eletrônico de Informação ao Cidadão (e-SIC). Versão 3.1.19*. Disponível em: <<https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>>. Acesso em: 26 maio 2020.

MISHRA, J.; SAXENA, A.; SINGH, S. Chemotherapy of Leishmaniasis: Past, Present and Future. *Current Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 10, p. 1153–1169, 2007. Disponível em: <<https://www.eurekaselect.com/article/3962>>. Acesso em: 26 ago. 2022.

MISTRO, S. *et al.* Cost-effectiveness of liposomal amphotericin B in hospitalised patients with mucocutaneous leishmaniasis. *Tropical Medicine & International Health*, v. 22, n. 12, p. 1569–1578, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12996>>. Acesso em: 3 jun. 2020.

MONGE-MAILLO, B.; LOPEZ-VELEZ, R. Miltefosine for Visceral and Cutaneous Leishmaniasis: Drug Characteristics and Evidence-Based Treatment Recommendations. *Clinical Infectious Diseases*, 18 jan. 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ004>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

MONGE-MAILLO, BEGOÑA; LÓPEZ-VÉLEZ, R. Therapeutic Options for Old World Cutaneous Leishmaniasis and New World Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Drugs*, v. 73, n. 17, p. 1889–1920, nov. 2013. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s40265-013-0132-1>>. Acesso em: 7 fev. 2019.

MOURAD OUZZANI *et al.* *Rayyan*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <<https://rayyan.ai/reviews/309381>>. Acesso em: 13 dez. 2021. , 2016

MURAD, M. HASSAN *et al.* New evidence pyramid. *BMJ Evidence-Based Medicine*, v. 21, n. 4, p. 125–127, 1 ago. 2016. Disponível em: <<https://ebm.bmj.com/content/21/4/125>>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MURAD, MOHAMMAD HASSAN *et al.* Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine*, v. 23, n. 2, p. 60–63, 1 abr. 2018. Disponível em: <<https://ebm.bmj.com/content/23/2/60>>. Acesso em: 4 jan. 2022.

NETTO, E. M. *et al.* Long-term follow-up of patients with *Leishmania* (Viannia) *braziliensis* infection and treated with Glucantime®. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 84, n. 3, p. 367–370, 1 jun. 1990. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0035-9203\(90\)90321-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(90)90321-5)>. Acesso em: 3 ago. 2022.

NEVES, L. O. *et al.* A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 86, n. 6, p. 1092–1101, 2011.

NUNES DA SILVA, E.; TOLENTINO SILVA, M.; GOMES PEREIRA, M. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 2, p. 1–2, jun. 2016. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222016000200437&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000200437&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 25 abr. 2019.

OLIVEIRA, D. S. DE. *Aplicabilidade de testes sorológicos para diagnóstico da forma mucosa da leishmaniose tegumentar*. 2018. 90 f. Dissertação – Fundação Oswaldo Cruz. Instituto René Rachou. Belo Horizonte, MG, Brasil., Belo Horizonte, 2018. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34585>>.

OLIVEIRA, M. L. DE; SANTOS, L. M. P.; SILVA, E. N. DA. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Revista de Nutrição*, v. 27, n. 5, p. 585–595, out. 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732014000500585&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732014000500585&lng=pt&tlng=pt)>. Acesso em: 25 abr. 2019.

OLIVEIRA, L. F. *et al.* Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*, v. 118, n. 2, p. 87–96, 1 maio 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X11000325>>. Acesso em: 23 ago. 2022.

OLIVEIRA, W. N. *et al.* The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of human tegumentary leishmaniasis. *Cytokine*, v. 66, n. 2, p. 127–132, abr. 2014.

OLLIARO, P. *et al.* Harmonized clinical trial methodologies for localized cutaneous leishmaniasis and potential for extensive network with capacities for clinical evaluation. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 12, n. 1, p. e0006141, 12 jan. 2018. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006141>>. Acesso em: 30 jun. 2022.

OLLIARO, P. *et al.* Methodology of Clinical Trials Aimed at Assessing Interventions for Cutaneous Leishmaniasis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 7, n. 3, 21 mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605149/>>. Acesso em: 12 ago. 2019.

OPAS, O. P.-A. DA S.; OMS, O. M. DA S. *Interactive Atlas of Leishmaniasis in the Americas: Clinical Aspects and Differential Diagnosis*. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde, 2021a. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/54129>>.

OPAS, O. P.-A. DA S.; OMS, O. M. DA S. Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2021. *Leishmaniasis: Epidemiological Report of the Americas*, v. 10, dez. 2021b. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/55386>>.

OPAS, O. P.-A. DA S.; OMS, O. M. DA S. *OMS declara emergência de saúde pública de importância internacional por surto de novo coronavírus*. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/news/30-1-2020-who-declares-public-health-emergency-novel-coronavirus>>. Acesso em: 21 jun. 2022.

OSORIO, L. E.; CASTILLO, C. M.; OCHOA, M. T. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 59, n. 1, p. 49–52, jul. 1998.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>>. Acesso em: 9 set. 2022.

PAHO, P. A. H. O. *Guideline for the Treatment of Leishmaniasis in the Americas. Second Edition*. [S.l.]: PAHO, 2022. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/56120>>. Acesso em: 29 jun. 2022.

PAHO, P. A. H. O.; WHO, W. H. O. *Leishmaniasis in the Americas. Recommendations for the treatment*. [S.l.: s.n.], 2018. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/documents/leishmaniasis-americas-recommendations-treatment-2018>>. Acesso em: 30 mar. 2022.

PEDRAS, M. J. *Leishmaniose tegumentar com acometimento mucoso: espectro clínico e acurácia dos métodos diagnósticos*. 2021. Instituto René Rachou - Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, 2021.

PEDRAS, M. J. *et al.* Mucosal leishmaniasis: the experience of a Brazilian referral center. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 51, n. 3, p. 318–323, jun. 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0037-86822018000300318&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822018000300318&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>. Acesso em: 19 ago. 2018.

*PENTOXIFILINA: comprimidos revestidos*. . Hortolândia, SP: EMS S/A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=PENTOXIFILINA>>. Acesso em: 6 jan. 2023. , 2022

PINART, M. *et al.* Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2020. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004834.pub3/full>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

PONTE, C. B. *et al.* Miltefosine enhances phagocytosis but decreases nitric oxide production by peritoneal macrophages of C57BL/6 mice. *International Immunopharmacology*, v. 13, n. 1, p. 114–119, maio 2012.

R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*. . Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. Disponível em: <<https://www.r-project.org/>>. , 2019

RAMOS, M. C.; ELIAS, F. T. S. *Parecer Técnico Científico. Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança: Evidências de eficácia e segurança*. . Brasília: Programa de evidências para políticas e tecnologias em saúde. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Ministério da Saúde., 2015. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/42346937-Parecer-tecnico-cientifico-miltefosina-para-tratamento-de-leishmaniose-tegumentar-americana-evidencias-de-eficacia-e-seguranca.html>>. Acesso em: 3 set. 2019.

RASCATI, K. L. *Introdução à Farmacoeconomia*. Tradução Cristina Bazán; Rodrigo Lopes Sardenberg; Christiane de Brito Andrei. Porto Alegre: Artmed, 2010.

REITHINGER, R. *et al.* Cutaneous leishmaniasis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 7, n. 9, p. 581–596, 1 set. 2007. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473309907702098/fulltext>>. Acesso em: 4 ago. 2022.

ROATT, B. M. *et al.* Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 104, n. 21, p. 8965–8977, 1 nov. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00253-020-10856-w>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

RODRIGUEZ, L. V. *et al.* A randomized trial of amphotericin B alone or in combination with itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 90, 1995. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/mioc/v90n4/vol90\(f4\)\\_088-091.pdf](http://www.scielo.br/pdf/mioc/v90n4/vol90(f4)_088-091.pdf)>. Acesso em: 6 set. 2019.

ROMERO, G. A. *et al.* Open therapeutic study with aminosidine sulfate in mucosal leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, v. 29, n. 6, p. 557–565, dez. 1996.

ROMERO, G. A. S. *et al.* Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 31, n. 6, p. 511–516, dez. 1998. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0037-86821998000600001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86821998000600001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Acesso em: 6 set. 2019.

SACKETT, D. L. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, v. 312, n. 7023, p. 71–72, 13 jan. 1996. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/312/7023/71>>. Acesso em: 6 set. 2022.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, v. 11, p. 83–89, fev. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/j/rbfi/a/79nG9Vvk3syHhnSgY7VsB6jG/>>. Acesso em: 5 set. 2022.

SAMPAIO, R. N. R. *et al.* A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 52, p. e20180292, 2019. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822019000100315&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100315&tlng=en)>. Acesso em: 8 set. 2020.

- SANTOS, C. R. *et al.* Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS ONE*, v. 14, n. 6, p. 1–12, 26 jun. 2019. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=137176828&lang=pt-br&site=ehost-live&scope=site>>. Acesso em: 12 jul. 2019.
- SERENO, D. *et al.* Antimonial-Mediated DNA Fragmentation in *Leishmania infantum* Amastigotes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 45, n. 7, p. 2064–2069, jul. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC90601/>>. Acesso em: 23 ago. 2022.
- SILVA, M. T. *et al.* Desfechos em estudos de avaliação econômica em saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, n. 3, p. 663–666, set. 2016. Disponível em: <[http://www.iec.pa.gov.br/template\\_doi\\_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000300663&scielo=S2237-96222016000300663](http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000300663&scielo=S2237-96222016000300663)>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- SOTO, J. *et al.* Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 9, p. 1266–1272, 1 maio 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1086/383321>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
- SOTO, J. *et al.* Treatment of Bolivian Mucosal Leishmaniasis with Miltefosine. *Clinical Infectious Diseases*, v. 44, n. 3, p. 350–356, 1 fev. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1086/510588>>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- SOTO, JAIME *et al.* Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 81, n. 3, p. 387–389, set. 2009.
- SOUZA, C. S. A. DE. Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil. *Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil*, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. p. 105, 2018. Disponível em: <[http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D\\_2018\\_CarolinaSouza.pdf](http://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D_2018_CarolinaSouza.pdf)>.
- STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, v. 366, p. 14898, 28 ago. 2019. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/366/bmj.14898>>. Acesso em: 19 out. 2022.
- SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Antimony Toxicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, n. 12, p. 4267–4277, dez. 2010. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1660-4601/7/12/4267>>. Acesso em: 2 jan. 2023.
- TOMA, T. S. *et al.* (Org.). *Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências*. São Paulo: Instituto de Saúde (SP), 2017. v. 22. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42957>>. Acesso em: 2 set. 2022.
- VERALDI, S. *et al.* Leishmaniasis of the eyelid mimicking an infundibular cyst and review of the literature on ocular leishmaniasis. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 14, p. e230–e232, 1 set. 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971209003385>>. Acesso em: 17 ago. 2022.

WANG, M. *et al.* Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical Autonomic Research*, v. 31, n. 4, p. 529–542, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292264/>>. Acesso em: 20 abr. 2022.

WELLS, G. *et al.* *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em: 13 dez. 2021.

WHO, W. H. O. *Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010*. Geneva: World Health Organization, 2010. (WHO technical report series, 949).

WHO, W. H. O. *Leishmaniasis*. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>>. Acesso em: 4 ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO. *Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030: overview.* , n° WHO/UCN/NTD/2020.01. [S.l.]: World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/332094>>. Acesso em: 29 jun. 2022.

ZICKER, F.; ALBUQUERQUE, P. C.; FONSECA, B. DE P. F. E. *Doenças tropicais negligenciadas: uma agenda inacabada*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2019. Disponível em: <[https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/PJSSaudeAmanha\\_Texto0035\\_V03.pdf](https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/PJSSaudeAmanha_Texto0035_V03.pdf)>. Acesso em: 27 set. 2022. (Textos para Discussão n° 35).



## APÊNDICES

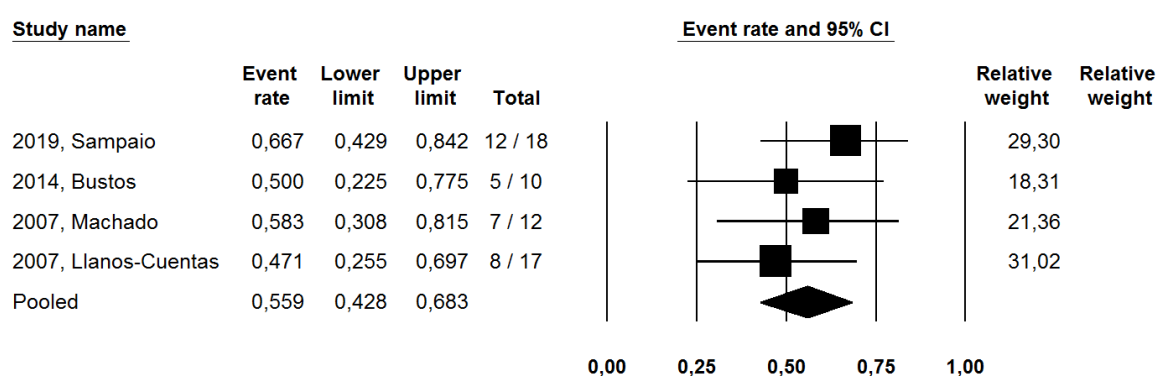
## Apêndice 1 – Estratégia de busca finalizada em 15 de dezembro de 2021.

Base de dados	Estratégia utilizada	Número de estudos
MEDLINE (Pubmed)	<p>(((((("Leishmaniasis, Mucocutaneous"[MeSH Terms]) OR ("Leishmaniasis, Mucocutaneous"[Title/Abstract])) OR ("Leishmaniasis Mucocutaneous"[Title/Abstract])) OR ("Mucocutaneous Leishmaniasis"[Title/Abstract])) OR ("Mucocutaneous Leishmaniasis"[Title/Abstract])) AND</p> <p>((((((((((((((((((((((("Antiprotozoal Agents"[Title/Abstract]) OR ("Amphotericin B"[Title/Abstract])) OR (fungizone[Title/Abstract])) OR ("Amphotericin B Cholesterol Dispersion"[Title/Abstract])) OR ("Amphotericin B Colloidal Dispersion"[Title/Abstract])) OR (amphocil[Title/Abstract])) OR (abelcet[Title/Abstract])) OR (ambisome[Title/Abstract])) OR ("Liposomal Amphotericin B"[Title/Abstract])) OR ("amphotericin B lipid complex"[Title/Abstract])) OR ("Meglumine Antimoniate"[Title/Abstract])) OR (meglumine[Title/Abstract])) OR (glucantime[Title/Abstract])) OR ("N-Methylglucamine Antimonate"[Title/Abstract])) OR ("Antimony Sodium Gluconate"[Title/Abstract])) OR (stibogluconate[Title/Abstract])) OR ("Sodium Stibogluconate"[Title/Abstract])) OR (pentostam[Title/Abstract])) OR (pentamidine[Title/Abstract])) OR (pentoxifylline[Title/Abstract])) OR (fluconazole[Title/Abstract])) OR (itraconazole[Title/Abstract])) OR (miltefosine[Title/Abstract])) OR (paramomycin[Title/Abstract])) OR (allopurinol[Title/Abstract])) OR (therapy[Title/Abstract])) OR (efficacy[Title/Abstract]))</p>	323
EMBASE	<p>('leishmaniasis mucocutaneous' OR 'tegumentary leishmaniasis'/exp OR 'tegumentary leishmaniasis' OR 'new world leishmaniasis'/exp OR 'new world leishmaniasis') AND ('therapy'/exp OR 'combination therapy':ti,ab,kw OR 'disease therapy':ti,ab,kw OR 'disease treatment':ti,ab,kw OR 'diseases treatment':ti,ab,kw OR 'disorder treatment':ti,ab,kw OR 'disorders treatment':ti,ab,kw OR 'efficacy, therapeutic':ti,ab,kw OR 'illness treatment':ti,ab,kw OR 'medical therapy':ti,ab,kw OR 'medical treatment':ti,ab,kw OR 'multiple therapy':ti,ab,kw OR 'polytherapy':ti,ab,kw OR 'somatotherapy':ti,ab,kw OR 'therapeutic action':ti,ab,kw OR 'therapeutic efficacy':ti,ab,kw OR 'therapeutic trial':ti,ab,kw OR 'therapeutic trials':ti,ab,kw OR 'therapeutics':ti,ab,kw OR 'therapy':ti,ab,kw OR 'therapy, medical':ti,ab,kw OR 'treatment effectiveness':ti,ab,kw OR 'treatment efficacy':ti,ab,kw OR 'treatment, medical':ti,ab,kw OR 'amphotericin b'/mj OR 'antimony'/mj OR 'pentoxifylline'/mj OR 'miltefosine'/mj OR 'itraconazole'/mj OR 'fluconazole'/mj OR 'meglumine'/mj OR 'meglumine antimonate'/exp/mj OR 'allopurinol'/exp OR 'pentostam':ti,ab,kw OR 'sodium stibogluconate':ti,ab,kw OR 'solustibosan':ti,ab,kw OR 'solustin':ti,ab,kw OR 'solusurmin':ti,ab,kw OR 'solyusurmin':ti,ab,kw OR 'stibanate':ti,ab,kw OR 'stibanose':ti,ab,kw OR 'stibatin':ti,ab,kw OR 'stibinol':ti,ab,kw OR 'stibogluconate sodium':ti,ab,kw OR 'stibonate':ti,ab,kw OR 'wr 229870al':ti,ab,kw OR efficac:ti,ab)</p>	350
BVS	((mh:(("Leishmaniose Mucocutânea"))) OR (mh:(("Leishmaniasis,	200



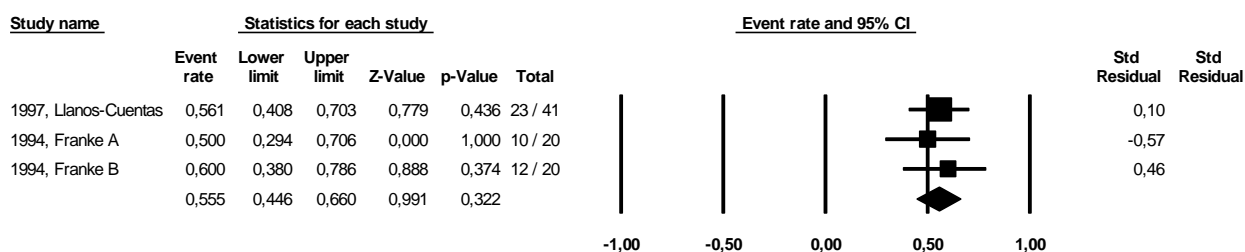
## Apêndice 2 – Análise de sensibilidade com base em Ensaios Clínicos Randomizados.

Resultados da análise reunindo apenas estudos do tipo ECR, com base na combinação indireta de casos submetidos ao mesmo tratamento, tal como descrito para a análise englobando todos os estudos (item 5.1.4), são apresentados nas figuras 3 a 5.



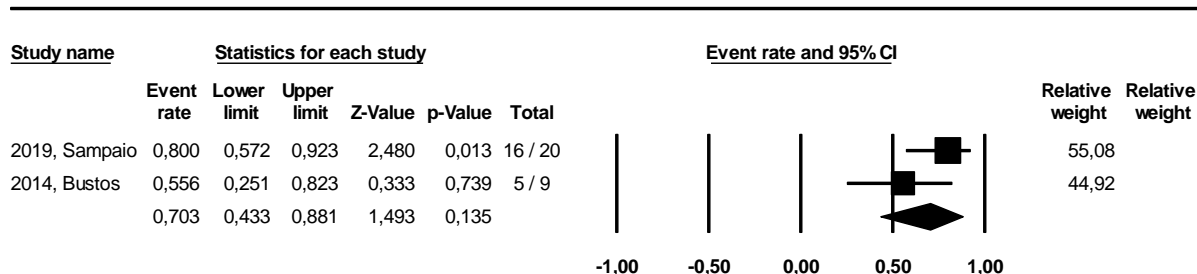
**Figura 3** – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com **antimoniato de meglumina** em dose padrão (20 mg/kg/dia por 30 dias).

A taxa de cura para pacientes tratados com dose padrão de antimoniato de meglumina foi de 55,9% (IC: 42,8 – 68,3%;  $I^2 = 0,000$ ) e de 65,1% (IC: 52,8 – 75,6%) considerando apenas ECR ou todos os estudos, respectivamente, sem diferença entre elas ( $p = 0,2529$ ).



**Figura 4** – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com **sódio estibogluconato**.

Para pacientes tratados com SSG, a taxa de cura foi de 55,5% (IC: 44,6 – 66,0%;  $I^2=0,000$ ) nos ECR e de 52,6% (IC: 37,9 – 65,8%), na combinação de diferentes desenhos de estudo, sem diferença entre elas ( $p = 0,7739$ ).



**Figura 5** – Taxa de cura combinada disponíveis nos ECR avaliados incluindo os pacientes tratados para ML com **miltefosina**.

Os pacientes tratados com miltefosina apresentaram taxa de cura de 70,3% (IC: 43,3 – 88,1%;  $I^2=43,640$ ) e de 65,2% (IC: 56,4 – 73,0%) para ECR e todos os estudos respectivamente, sem diferença entre elas ( $p = 0,7590$ ).

Estes resultados mostram uma convergência entre as taxas de cura estimadas nos ECR e nos estudos com diferentes desenhos, variando de 52,6% (com SSG) a 70,3% (com miltefosina), ou seja, no melhor dos cenários, cerca de 30% dos pacientes não alcançariam a cura.

### **Apêndice 3 - Métodos para definição da população em estudo.**

Dado que LT é uma doença de notificação compulsória no Brasil (BRASIL, 2017b), sob a denominação Leishmaniose tegumentar Americana (LTA), informações reunidas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram a base para definições operacionais para a estimativa dos custos relacionados ao tratamento dos casos de LM, classificação esta que consta na ficha de notificação. Considerando que a base de dados é alimentada gradualmente pelas Vigilâncias Epidemiológicas de municípios e estados, estando completa cerca de 18 a 24 meses após o fechamento do ano-base, e que exploração de dados agrupados disponíveis revela discreta redução no número de casos notificados nos últimos anos, optou-se por considerar para fim de cálculos nestes estudo não o número de casos de um ano-base, mas os casos de LM confirmados no período de 2014 a 2018 (últimos 5 anos de dados disponíveis no Datasus) (BRASIL, 2019c).

Para viabilizar as estimativas de dose de cada abordagem terapêutica sob avaliação, além do número de pacientes com LM, foi necessário estratificar a população-alvo de acordo com sexo, faixa etária e peso médio por sexo. Para tanto, algumas extrapolações foram necessárias a partir de informações obtidas pelo IBGE, conforme descrito a seguir.

#### **3.1 Definição do período de casos de leishmaniose mucosa no Brasil.**

Em breve análise exploratória, realizada em 2019 com dados agregados de casos de leishmaniose mucosa (LM) notificados ao SINAN verificou-se que a média de casos de LM vem diminuindo nos últimos anos (ver **Tabela A1**), sem alteração da distribuição por sexo e idade (**Gráfico A1**). Para a estimativa de número de casos a cada ano, com distribuição por faixa etária e sexo, foi utilizada a população de casos notificados e confirmados entre os anos de 2013 e 2017 (últimos 5 anos de dados disponíveis à época), como representativa da população de interesse. Este período incorpora a tendência de queda no número de casos e diminui a influência da oscilação anual. A **Tabela A2** apresenta as informações de número de casos e média de casos anuais por sexo entre os anos de 2014 e 2018, com dados atualizados em 2020.

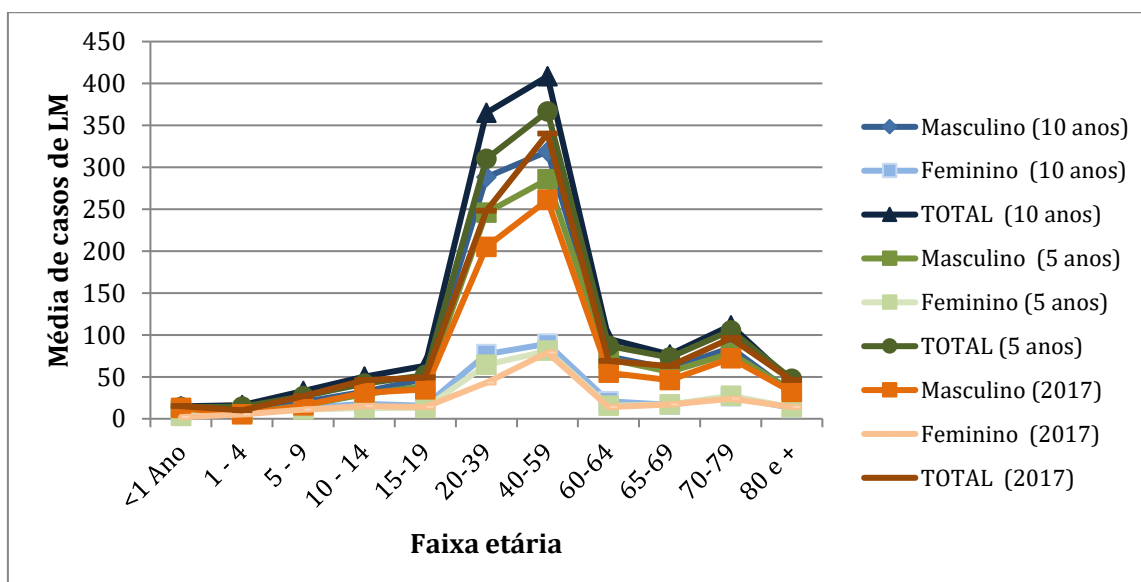
**Tabela A 1** – Média de casos de leishmaniose mucosa por faixa etária, sexo e subgrupos populacionais em diferentes períodos.

Faixa etária	Média de casos de LM: 10 anos (2008 a 2017)			Média de casos de LM: 5 anos (2013 a 2017)			Número de casos de LM: 2017		
	M (10 anos)	F (10 anos)	TOTAL (10 anos)	M (5 anos)	F (5 anos)	TOTAL (5 anos)	M (2017)	F (2017)	TOTAL (2017)
<1 Ano	11	4	15	11	3	14	13	2	15
1 - 4	9	8	16	7	8	14	5	5	10
5 - 9	20	13	33	16	11	27	16	11	27
10 - 14	32	18	50	29	13	42	31	15	46
15-19	48	16	63	39	13	52	35	14	49
20-39	288	77	365	246	64	310	205	43	248
40-59	319	90	408	286	81	367	261	79	340
60-64	74	21	95	71	16	87	55	14	69
65-69	60	17	77	56	17	73	46	17	63
70-79	85	27	111	78	27	105	72	24	96
80 e +	31	13	44	34	14	48	32	14	46
<b>TOTAL</b>	<b>977</b>	<b>302</b>	<b>1279</b>	<b>872</b>	<b>266</b>	<b>1138</b>	<b>771</b>	<b>238</b>	<b>1009</b>

**Legenda:** M = masculino; F = Feminino; LM = leishmaniose mucosa.

**Fonte:** DATASUS/Brasil. Acesso em 8/8/2019

**Gráfico A 1** – Distribuição por faixa etária da média de casos de leishmaniose mucosa, de acordo com o sexo e subgrupos populacionais, em diferentes períodos.



**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil. Acesso em 8/8/2019.

**Tabela A 2** – Número de casos de leishmaniose mucosa no Brasil e média de casos, estratificados por sexo e faixa etária, no período de 2014 a 2018.

Faixa etária	Casos de LM 2014 a 2018 (sexo masculino)	Casos de LM 2014 a 2018 (sexo Feminino)	TOTAL de casos de LM 2014 a 2018
<1 Ano	43	14	57
1 - 4	29	34	63
5 - 9	68	53	121
10 - 14	137	63	200
15-19	181	56	237
20-39	1.138	316	1.454
40-59	1.368	381	1.749
60-64	340	77	417
65-69	279	80	359
70-79	359	130	489
80 e +	166	65	231
<b>TOTAL</b>	<b>4.108</b>	<b>1.269</b>	<b>5.377</b>

**Legenda:** LM: leishmaniose mucosa.

**Fonte:** DATASUS/Brasil. Acesso em 26/5/2020.

Os dados agregados de notificações de LM no SINAN (**Tabela 2**) não permitem, no entanto, identificar o número exato de pacientes com LM em faixas etárias intermediárias, necessárias para estimativa de custos de recursos que envolvem restrição de idade. Foram verificadas restrições de uso de medicamento para menores de 12 anos de idade (pentoxifilina e miltefosina), para maiores de 50 anos de idade (antimoniato de meglumina) e precauções para uso em mulheres com menos de 55 anos de idade (miltefosina), o que exigiu a estratificação da informação de número de casos de LM na faixa etária de 10 a 14 anos e de 40 a 59 anos. Os dados estratificados foram obtidos por meio de microdados, acessados no serviço denominado “TABWIN”, diretamente no endereço eletrônico <https://datasus.saude.gov.br/> e organizados em aplicativo editor de planilhas (Microsoft Excel®), resultando na **Tabela 3**.

**Tabela A 3** – Número de casos de leishmaniose mucosa no Brasil, estratificados por sexo e faixa etária, detalhado para menores de 12 anos, maiores de 50 e 55 anos, no período de 2014 a 2018.

Faixa etária	Casos de LM 2014 a 2018 Sexo masculino	Casos de LM 2014 a 2018 Sexo feminino	TOTAL Casos de LM 2014 a 2018
<1 Ano	43	14	57
1 - 4	29	34	63
5 - 9	68	53	121
10	20	11	31
11	29	20	49
12	17	11	28
13	27	10	37
14	44	11	55
15-19	181	56	237
20-39	1.138	316	1.454
40-44	322	81	403
45-49	362	103	465
50-54	366	104	470
55-59	318	93	411
60-64	340	77	417
65-69	279	80	359
70-79	359	130	489
80 e +	166	65	231
<b>TOTAL</b>	<b>4.108</b>	<b>1.269</b>	<b>5.377</b>
Média anual	822	254	1075

**Legenda:** LM = leishmaniose mucosa.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil.

### 3.2 Estimativa de peso médio dos pacientes com leishmaniose mucosa

Como o peso dos pacientes com LM não consta entre as informações agregadas do SINAN (BRASIL, 2019c), utilizou-se o último levantamento disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), especificamente a tabela de Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade – Brasil e Grandes Regiões (tabela 2645) produzida pela Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2008-2009 (IBGE, 2008). Uma vez que as faixas etárias utilizadas no SINAN para apresentação da distribuição por idade de LM são diferentes daquelas apresentadas pelo IBGE, foram necessárias algumas aproximações, como se segue:

a) o peso de indivíduos nas faixas etárias inferiores a 20 anos foi calculado como a



média das medianas fornecida do peso informado para cada idade-ano, fornecida pelo IBGE; b) as medidas de peso para faixas etárias acima dos 20 anos foram calculadas com base na Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013, considerando pesos amostrais e efeito de desenho devido ao plano amostral complexo do inquérito referido, utilizando o pacote *survey* do software estatístico R (IBGE, 2015; R CORE TEAM, 2019). O resultado dos pesos dos pacientes com LM no período de 2014 a 2018 por faixa etária, ponderado pela distribuição de sexo está apresentado na **Tabela 4**. O valor de peso médio ponderado foi utilizado no cálculo das posologias de cada medicamento.

**Tabela A 4** – Média de pesos de pacientes com leishmaniose mucosa no Brasil, por faixa etária, ponderada por sexo, no período de 2014 a 2018.

Faixa etária	Peso médio Sexo masculino	Peso médio Sexo feminino	Peso médio ponderado por sexo em kg (PP)
<1 Ano	8,1	7,5	8,0
1 - 4	14,9	14,4	14,6
5 - 9	25,3	25,2	25,3
10	33,4	34,3	33,7
11	36,8	39,5	37,9
12	42,0	44,2	42,9
13	47,4	47,9	47,5
14	52,3	50,0	51,8
15-19	62,3	54,3	60,4
20-39	76,4	66,1	74,2
40-44	77,8	69,3	76,1
45-49	77,2	68,6	75,3
50-54	76,4	68,6	74,7
55-59	75,5	68,9	74,0
60-64	74,8	67,0	73,4
65-69	73,1	66,3	71,6
70-79	70,2	63,2	68,3
80 e +	66,6	58,9	64,4

**Legenda:** PP = Peso médio ponderado por sexo.

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do IBGE e PNS 2013.

## **Apêndice 4 – Pressupostos e métodos para determinação da quantidade de unidades farmacêuticas de cada medicamento ou insumo para a saúde associado ao esquema terapêutico.**

### **4.1 Quantitativo antimoniato de meglumina e pentoxifilina**

O AM é disponibilizado em ampolas de 5 mL de solução injetável com 81 mg de antimônio pentavalente ( $Sb^{+5}$ ) /mL. A posologia recomendada para LM é de 20 mg de  $Sb^{+5}$ /kg/dia (dose máxima diária de 1.215 mg  $Sb^{+5}$  – 3 ampolas) por via endovenosa ou intramuscular, por 30 dias (“Glucantime, Antimoniato de meglumina: Solução injetável”, 2022). Na estimativa do consumo do medicamento, três recomendações de uso foram respeitadas:

- a) de acordo com MS do Brasil o AM não deve ser utilizado por pacientes com mais de 50 anos, (BRASIL, 2017a).
- b) uma vez aberto o frasco ampola, o volume de medicamento não utilizado deve ser desprezado, assim, ainda que um volume menor que 5 mL seja utilizado por dia, uma ampola terá sido utilizada;
- c) em função da toxicidade, segundo recomendação do MS (BRASIL, 2017a), o máximo de três ampolas de AM pode ser administrado por dia, mesmo que de acordo com o cálculo da dose por peso um volume acima de 15 mL seja estimado. Assim, para cada faixa etária, calculou-se o número de ampolas de AM estimado e efetivamente utilizado, de acordo com os princípios de uso do medicamento acima.

Desde 2015 a pentoxifilina é recomendada pelo MS como terapia adjuvante no tratamento da LM, em associação com AM para maiores de 12 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015; “PENTOXIFILINA: comprimidos revestidos”, 2022). O uso da pentoxifilina foi considerado para os pacientes acima de 12 anos que utilizaram AM. Como o AM não é primeira escolha para maiores de 50 anos de idade, foi considerado o uso de pentoxifilina apenas para pacientes entre 12 e 50 anos de idade. A pentoxifilina é disponibilizada na apresentação de comprimidos revestidos de liberação prolongada de 400 mg. A posologia recomendada pelo MS é de um comprimido três vezes ao dia, por 30 dias, independente do peso do paciente, representando o total de 90 comprimidos (BRASIL, 2017a). A quantidade de AM e pentoxifilina estimada para cada faixa etária, respeitando as recomendações anteriores, pode ser visualizada na **Tabela A 5**.

**Tabela A 5 – Número de ampolas estimado e utilizado de antimoniato de meglumina e pentoxifilina por faixa etária.**

Faixa etária	Peso médio ponderado por sexo em kg (PP)	Média anual de casos de LM	Volume de AM prescrito por paciente em mL <sup>1</sup>	Nº estimado de ampolas de AM /dia (A) (A = mL /5 mL) <sup>2</sup>	Nº utilizado de amp de AM/dia por paciente (B) <sup>3</sup>	Nº de amp de AM / paciente em 30 dias (C) (C = B x 30)	Nº de comp de Pentoxifilina/ paciente <sup>4</sup>
<1 Ano	8,0	11	2	0	1	30	-
1 - 4	14,6	13	4	1	1	30	-
5 - 9	25,3	24	6	1	2	60	-
10	33,7	6	8	2	2	60	-
11	37,9	10	9	2	2	60	-
12	42,9	6	11	2	3	90	90
13	47,5	7	12	2	3	90	90
14	51,8	11	13	3	3	90	90
15-19	60,4	47	15	3	3	90	90
20-39	74,2	291	18	4	3	90	90
40-44	76,1	81	19	4	3	90	90
45-49	75,3	93	19	4	3	90	90
50-54	74,7	94	#	#	#	#	-
55-59	74,0	82	#	#	#	#	-
60-64	73,4	83	#	#	#	#	-
65-69	71,6	72	#	#	#	#	-
70-79	68,3	98	#	#	#	#	-
80 e +	64,4	46	#	#	#	#	-
<b>Total</b>		<b>1.075</b>					

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil, IBGE e PNS 2013.

Legenda: LM = leishmaniose mucosa; AM = antimoniato de meglumina; amp = ampolas; comp = comprimido; PP = peso médio ponderado por sexo.

<sup>1</sup>Posologia: 20 mg de Sb<sup>+5</sup> /kg PP/dia. Apresentação AM: ampolas de 5 mL com 81 mg de Sb<sup>+5</sup>. (20 mg x kg (PP)/81 mg = X mL); <sup>2</sup> ajustado para no mínimo 1 ampola e no máximo 3 ampolas por dia; <sup>3</sup>ajustado para no mínimo 1 ampola de 5mL e no máximo 3 ampolas de 5 mL por dia; <sup>4</sup>Posologia de 90 comprimidos/dia/paciente. Há contra-indicação para menores de 12 anos de idade. Pacientes acima de 50 anos de idade não utilizam AM e, portanto, não existe associação com Ptx.

# Antimoniato de meglumina não é primeira escolha para maiores de 50 anos de idade.

#### 4.2 Quantitativo de anfotericina B lipossomal

A L-AMB é disponibilizada em frasco ampola de 50 mg de pó para solução para infusão. A posologia recomendada é de 3 mg/Kg/dia por via endovenosa até a dose total acumulada de 30 mg/Kg. Usando este racional, o tempo de tratamento em dias consecutivos seria de 10 dias para todos os casos. Considerando que o conteúdo não utilizado de um frasco-ampola não é aproveitado para outro paciente, o número total de ampolas foi sempre arredondado para a unidade inteira correspondente mais próxima (**Tabela A 6**).

**Tabela A 6** – Número de frascos-ampolas de anfotericina B lipossomal por faixa etária.

Faixa etária	Peso médio ponderado por sexo em kg (PP)	Dose total em mg por paciente <sup>1</sup>	Nº estimado de f.amp de L-AMB /paciente <sup>2</sup>	Nº utilizado de f.amp de L-AMB / paciente (A)
<1 Ano	8,0	238,58	4,8	5
1 - 4	14,6	438,90	8,8	9
5 - 9	25,3	757,69	15,2	16
10	33,7	1.011,47	20,2	21
11	37,9	1.137,06	22,7	23
12	42,9	1.285,93	25,7	26
13	47,5	1.426,05	28,5	29
14	51,8	1.555,20	31,1	32
15-19	60,4	1.812,29	36,2	37
20-39	74,2	2.224,84	44,5	45
40-44	76,1	2.281,95	45,6	47
45-49	75,3	2.258,55	45,2	46
50-54	74,7	2.240,31	44,8	44
55-59	74,0	2.219,49	44,4	46
60-64	73,4	2.200,79	44,0	44
65-69	71,6	2.147,54	43,0	43
70-79	68,3	2.050,17	41,0	41
80 e +	64,4	1.933,00	38,7	39

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil, IBGE e PNS 2013.

**Legenda:** LM = leishmaniose mucosa; L-AMB = anfotericina B lipossomal; f.amp = frasco ampolas; PP = peso médio ponderado por sexo.

<sup>1</sup>30 mg por kg de PP; <sup>2</sup> ampolas de 50 mg de pó para solução para infusão.

#### 4.3 Quantitativo de miltefosina e anticoncepcional

A unidade farmacêutica de miltefosina utilizada neste estudo foi a apresentação de cápsulas de 50 mg. De acordo com informações do fabricante a MF é indicada para adultos e adolescentes maiores de 12 anos de idade e peso maior que 30 kg (IMPAVIDO, 2015). A posologia varia de acordo com o peso, tal como se segue: a) pacientes de 30 a 44 kg: 1 cápsula de 50 mg de 12/12 horas; b) pacientes com mais de 45 kg: 1 cápsula de 50 mg de 8/8 horas; sempre por 28 dias consecutivos. A

quantidade de cápsulas de MF por paciente foi definida como 56 ou 84 cápsulas, de acordo com peso médio ponderado por faixa etária. Como existe restrição de uso para pacientes abaixo de 12 anos de idade, estes pacientes não foram considerados elegíveis (**Tabela A 7**).

Para o cálculo do número de ampolas de medroxiprogesterona (anticoncepcional injetável a ser utilizada por mulheres em idade fértil - 10 a 49 anos), considerou-se esquema baseado em uma ampola administrada antes do início do tratamento e outra três meses após a primeira aplicação (dose trimestral), a fim de garantir a contracepção por até 5 meses após o uso da MF, conforme recomendado pelo fabricante (“DEPO PROVERA, acetato de medroxiprogesterona: Suspensão Injetável”, 2022; IMPAVIDO, 2015).

**Tabela A 7** – Número de cápsulas de miltefosina e de ampolas de medroxiprogesterona (para mulheres em idade fértil) por faixa etária.

Faixa etária	Média anual de casos de LM	Média anual de casos de LM (Sexo Feminino)	Peso médio (PP) por sexo	Nº de cap de MF/paciente <sup>1</sup>	Nº anticoncepcional efetivo <sup>2</sup> 2 doses (trimestral)	Nº anticoncepcional de barreira <sup>3</sup> : 1 por dia (180 dias)
<1 Ano	11	3	8,0	-	-	-
1 - 4	13	7	14,6	-	-	-
5 - 9	24	11	25,3	-	-	-
10	6	2	33,7	-	-	-
11	10	4	37,9	-	-	-
12	6	2	42,9	56	2	180
13	7	2	47,5	84	2	180
14	11	2	51,8	84	2	180
15-19	47	11	60,4	84	2	180
20-39	291	63	74,2	84	2	180
40-44	81	16	76,1	84	2	180
45-49	93	21	75,3	84	2	180
50-54	94	21	74,7	84	2	180
55-59	82	19	74,0	84	-	-
60-64	83	15	73,4	84	-	-
65-69	72	16	71,6	84	-	-
70-79	98	26	68,3	84	-	-
80 e +	46	13	64,4	84	-	-
<b>Total</b>	<b>1.075</b>	<b>254</b>				
<b>Média</b>						

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor com dados do DATASUS/Brasil, IBGE e PNS 2013

**Legenda:** LM = leishmaniose mucosa; MF = miltefosina; cap = cápsula; amp = ampolas; PP = peso médio ponderado por sexo.

<sup>1</sup>Há contraindicação para menores de 12 anos de idade. Posologia para pacientes com menos de 45 Kg = 2 cápsulas/ dia (56 cápsulas/tratamento). Pacientes com mais de 45 kg = 3 cápsulas /dia (84 cápsulas / tratamento); <sup>2</sup> Pacientes em idade fértil = 10 a 54 anos.

## **Apêndice 5 – Valores dos componentes de cada esquema terapêutico por faixa etária**

As **Tabelas A8 a A10** apresentam os custos detalhados por faixa etária e componente para cada esquema terapêutico.

Para a intervenção MF, considerou-se que o custo referente ao componente medicamento deveria necessariamente incluir o custo de um método anticoncepcional efetivo e um de barreira para mulheres em idade fértil.

Para os exames de monitoramento, além das recomendações específicas dos exames laboratoriais indicados para vigilância da toxicidade de cada um dos medicamentos, incluiu-se o custo de um teste sorológico para gravidez para todo caso de LM em mulher em idade fértil.

**Tabela A 8 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber antimoniatto de meglumina, associado ou não à pentoxifilina.**

Faixa etária	Média anual de casos de LM (sexo Masculino)	Média anual de casos de LM (sexo Feminino)	Média anual de casos de LM (TOTAL)	Custo de AM*1 (R\$)	Custo de pentoxifilina** 2 (R\$)	Custo do componente procedimentos3 (R\$)	Custo de exames complementares** 4 (R\$)	Custo TOTAL do tratamento (R\$)
<1 Ano	9	3	11	1.665,86		899,46	1.453,50	4.018,82
1 - 4	6	7	13	1.841,22		994,14	1.606,50	4.441,86
5 - 9	14	11	24	7.072,61		1.909,38	3.085,50	12.067,49
10	4	2	6	1.833,13		494,89	817,32	3.145,33
11	6	4	10	2.864,12		773,22	1.281,50	4.918,84
12	3	2	6	2.454,96	228,98	441,84	731,60	3.857,37
13	5	2	7	3.244,05	302,57	583,86	959,50	5.089,98
14	9	2	11	4.822,23	449,77	867,90	1.420,10	7.560,01
15-19	36	11	47	20.779,45	1.938,11	3.739,86	6.133,10	32.590,52
20-39	228	63	291	127.482,35	11.890,36	22.944,12	37.582,60	199.899,42
40-44	64	16	81	35.333,83	3.295,61	6.359,34	10.406,10	55.394,88
45-49	72	21	93	40.769,80	3.802,62	7.337,70	12.022,30	63.932,43
50-54				-	-			
55-59				-	-			
60-64				-	-			
65-69				-	-			
70-79				-	-			
80 e +				-	-			
<b>Total</b>	<b>456</b>	<b>144</b>	<b>600</b>	<b>250.163,59</b>	<b>21.908,03</b>	<b>47.345,71</b>	<b>77.499,62</b>	<b>396.916,94</b>
<b>Média</b>				<b>416,89</b>	<b>36,51</b>	<b>78,90</b>	<b>129,15</b>	<b>661,45</b>

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor

**Legenda:** LM = leishmaniose mucosa; AM = antimoniatto de meglumina; \*Pacientes elegíveis para AM: Menores de 50 anos de idade, sem comorbidades.

\*\*Há contraindicação de pentoxifilina para menores de 12 anos de idade. Pacientes acima de 50 anos de idade não utilizam AM e, portanto, não existe associação com pentoxifilina. \*\*\*Pacientes em idade fértil: mulheres incluídas na faixa etária de 10 a 55 anos.

1) custo uniário de AM = R\$ 4,8555. 2) custo unitário de pentoxifilina = R\$ 0,4365. 3) custo unitário do componente procedimento = R\$ 78,9. 4) custo unitário do componente exames complementares para pacientes em idade fértil = R\$ 135,35. Para demais pacientes = R\$ 127,50.

**Tabela A 9 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber anfotericina B lipossomal.**

Faixa etária	Média anual de casos de LM (sexo Masculino)	Média anual de casos de LM (sexo Feminino)	Média anual de casos de LM (TOTAL)	Custo de L-AMB <sup>1</sup> (R\$)	Custo do componente procedimentos <sup>2</sup> (R\$)	Custo de exames complementares <sup>*3</sup> (R\$)	Custo TOTAL do tratamento (R\$)
<1 Ano	9	3	11	3.461,89	2.953,06	224,69	6.639,64
1 - 4	6	7	13	6.887,33	3.263,90	248,35	10.399,58
5 - 9	14	11	24	23.516,53	6.268,77	476,98	30.262,28
10	4	2	6	7.999,91	1.624,78	140,90	9.765,59
11	6	4	10	13.689,63	2.538,59	224,56	16.452,78
12	3	2	6	8.842,99	1.450,62	127,65	10.421,26
13	5	2	7	13.033,70	1.916,90	161,55	15.112,15
14	9	2	11	21.378,66	2.849,44	234,08	24.462,18
15-19	36	11	47	106.516,77	12.278,50	1.022,17	119.817,44
20-39	228	63	291	794.776,16	75.328,83	6.227,79	876.332,78
40-44	64	16	81	230.075,73	20.878,62	1.715,80	252.670,15
45-49	72	21	93	259.823,66	24.090,72	1.994,74	285.909,12
50-54	73	21	94	251.199,31	24.349,76	2.016,02	277.565,09
55-59	64	19	82	229.650,59	21.293,09	1.620,16	252.563,84
60-64	68	15	83	222.872,58	21.603,94	1.643,81	246.120,33
65-69	56	16	72	187.512,75	18.599,07	1.415,18	207.527,00
70-79	72	26	98	243.534,57	25.334,11	1.927,64	270.796,32
80 e +	33	13	46	109.432,04	11.967,65	910,60	122.310,29
<b>Total</b>	<b>822</b>	<b>254</b>	<b>1.075</b>	<b>2.734.204,81</b>	<b>278.590,35</b>	<b>22.332,67</b>	<b>3.035.127,83</b>
<b>Média</b>				<b>2.542,33</b>	<b>259,04</b>	<b>20,77</b>	<b>2.822,13</b>

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor

**Legenda:** LM = leishmaniose mucosa; L-AMB = anfotericina B lipossomal; \*Pacientes em idade fértil: consideradas neste estudo de forma abrangente, como aquelas mulheres incluídas na faixa etária de 10 a 55 anos.

1) Custo unitário de L-AMB = R\$ 60,5423. 2) custo unitário do componente procedimento = R\$ 259,04. 3) custo unitário do componente exames complementares para pacientes em idade fértil = R\$ 27,56. Para demais pacientes = R\$ 19,71.



**Tabela A 10 – Custo anual absoluto e médio, detalhados por faixa etária e componente para tratamento de casos de pacientes com leishmaniose mucosa elegíveis para receber miltefosina.**

Faixa etária	Média anual de casos de LM (sexo Masculino)	Média anual de casos de LM (sexo Feminino)	Média anual de casos de LM (TOTAL)	Custo de MF*1 (R\$)	Custo Anticoncepcional efetivo**2 (R\$)	Custo Anticoncepcional de barreira**3 (R\$)	Custo total do componente procedimentos <sup>4</sup> (R\$) R\$ 60,00)	Custo de exames complementares**5 (R\$)	Custo TOTAL do tratamento (R\$)
<1 Ano a 11									
12	3	2	6	3.354,01	47,61	93,57	336,00	414,05	4.245,25
13	5	2	7	6.648,14	43,28	85,07	444,00	497,29	7.717,77
14	9	2	11	9.882,36	47,61	93,57	660,00	696,74	11.380,29
15-19	36	11	47	42.584,01	242,37	476,38	2.844,00	3.096,83	49.243,59
20-39	228	63	291	261.253,79	1.367,65	2.688,15	17.448,00	18.696,22	301.453,81
40-44	64	16	81	72.410,78	350,57	689,05	4.836,00	5.109,60	83.396,00
45-49	72	21	93	83.550,90	445,78	876,20	5.580,00	6.000,52	96.453,41
50-54	73	21	94	84.449,30	450,11	884,71	5.640,00	6.063,86	97.487,98
55-59	64	19	82	73.848,22			4.932,00	4.303,17	83.083,39
60-64	68	15	83	74.926,29			5.004,00	4.365,99	84.296,28
65-69	56	16	72	64.504,89			4.308,00	3.758,73	72.571,62
70-79	72	26	98	87.863,21			5.868,00	5.119,83	98.851,04
80 e +	33	13	46	41.505,93			2.772,00	2.418,57	46.696,50
<b>Total</b>	<b>784</b>	<b>227</b>	<b>1.011</b>	<b>906.781,84</b>	<b>2.994,98</b>	<b>5.886,71</b>	<b>60.672,00</b>	<b>60.541,40</b>	<b>1.036.876,92</b>
<b>Média</b>				<b>896,74</b>	<b>2,96</b>	<b>5,82</b>	<b>60,00</b>	<b>59,87</b>	<b>1.025,39</b>

**Fonte:** elaborado pelo próprio autor

Legenda: LM = leishmaniose mucosa; MF = miltefosina. \*Pacientes elegíveis para MF: maiores de 12 anos de idade e mais de 30 Kg. \*\*Pacientes em idade fértil: consideradas neste estudo de forma abrangente, como aquelas mulheres incluídas na faixa etária de 10 a 55 anos.

1) valor unitário de MF = R\$ 10,6952. 2) valor unitário de anticoncepcional efetivo = R\$ 10,82/dose. 3) valor unitário método contraceptivo de barreira = R\$ 0,2363. 4) custo unitário do componente procedimento = R\$ 60. 5) custo unitário do componente exames complementares para pacientes em idade fértil = R\$ 107,3. Para demais pacientes = R\$ 52,35.

A **Tabela A 11** apresenta um resumo dos custos diretos médicos por componente para cada esquema terapêutico na moeda corrente brasileira, real (R\$), considerando o ano base 2019.

**Tabela A 11** – Custos diretos médicos para cada esquema terapêutico por tratamento de paciente diagnosticado com leishmaniose no Brasil.

Componente	antimoniato de meglumina			anfotericina B lipossomal			miltefosina		
	Custo médio total / ano (R\$)	custo médio / paciente (R\$)	%	Custo médio total / ano (R\$)	custo médio / paciente (R\$)	%	Custo médio total / ano (R\$)	custo médio / paciente (R\$)	%
Medicamento	250.163,59	416,89	63	2.734.204,81	2.542,33	90	906.781,84	896,74	87,5
Insumos para a saúde associados	21.908,03	36,51*	6	-	-	0	2.994,98**	2,96**	0,3
							5.886,71***	5,82***	0,6
Procedimento	47.345,71	78,90	12	278.590,35	259,04	9	60.672,00	60,00	5,9
Exames complementares	77.499,62	129,15	20	22.332,67	20,77	1	60.541,40	59,87	5,8
<b>TOTAL</b>	<b>396.916,94</b>	<b>661,45</b>	<b>100</b>	<b>3.035.127,83</b>	<b>2.822,13</b>	<b>100</b>	<b>1.036.876,92</b>	<b>1.025,39</b>	<b>100</b>
<b>Variação (+ ou - 25%)</b>	<b>(297.687,71 a 496.146,18)</b>	<b>(496,09 a 826,81)</b>		<b>(2.276.345,87 a 3.793.909,79)</b>	<b>(2.116,60 a 3.527,67)</b>		<b>(777.657,69 a 1.296.096,15)</b>	<b>(769,04 a 1.281,74)</b>	

**Legenda:** \*pentoxifilina. \*\*medroxiprogesterona. \*\*\*preservativo masculino.