



Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Anfotericina B lipossomal associada à miltefosina para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto René Rachou

Elaboração do Relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DO INSTITUTO RENÉ RACHOU (NATS-IRR)

Endi Lanza Galvão

Luiz Henrique Batista Monteiro

Mariana Lourenço Freire

Gláucia Cota

Sarah Nascimento Silva

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira

Ana Carolina de Freitas Lopes

Perspectiva do Paciente

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Anna Julia Medeiros Lopes Garcia - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Nathalia Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE /MS

Nayara Castelano Brito - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Annemeri Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/ SCTIE /MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/ SCTIE /MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	24
Figura 2. Cura inicial no dia 29 (D29) em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).....	32
Figura 3. Sobrevida livre de recidiva até o dia 360 em pacientes tratados com Anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à Anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).	32
Figura 4. Mortalidade até o dia 86 em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).....	33
Figura 5. Frequência de eventos adversos graves em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).	35
Figura 6. Frequência de eventos adversos (qualquer causa) até o dia 86 em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).	35
Figura 7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo os diferentes desfechos clínicos.....	37
Figura 8. Análise de sensibilidade univariada do custo minimização – Diagrama de Tornado.....	44
Figura 9. Análise de sensibilidade univariada - Diagrama de Tornado.....	48

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia (Miltefosina).....	17
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia (Anfotericina B lipossomal).....	18
Quadro 3. Comparativo entre o preço e o preço praticado em compras públicas no Brasil.	21
Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do parecer técnico-científico.....	21
Quadro 5. Principais características dos estudos incluídos no relatório.....	25
Quadro 6. Sumarização dos resultados de eficácia e segurança reunidos na revisão sistemática.....	28
Quadro 7. Segurança durante a fase de tratamento.....	34
Quadro 8. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia.....	38
Quadro 9. Intervenções propostas nos estudos incluídos.....	41
Quadro 10. Parâmetros da análise de avaliação econômica.....	42
Quadro 11. Estimativa da população elegível dos casos novos de LV em pacientes imunossuprimidos.....	46

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de Tabelas

Tabela 1. Incidência de eventos adversos devido a anfotericina B lipossomal ou miltefosina.....	26
Tabela 2. Eventos adversos (graves ou não) por termo preferido e relação (número de eventos).....	27
Tabela 3. Posologia e custo do tratamento da Leishmaniose visceral.	42
Tabela 4. Análise de custo-minimização comparando monoterapia e terapia combinada para pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de LV	43
Tabela 5. Custo individual e posologia para o tratamento da LV	45
Tabela 6. Número de casos notificados e variação percentual ao longo do período.	45
Tabela 7. Cenários de participação de mercado para a terapia combinada em pacientes imunossuprimidos com diagnóstico de Leishmaniose visceral.....	46
Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário (posologia da miltefosina administrada por 14 dias).	47
Tabela 9. Resultados da análise de impacto orçamentário (posologia da miltefosina administrada por 28 dias).	47

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	CONTEXTO	12
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral	12
4.2	Patogênese e manifestações clínicas	13
4.3	Diagnóstico	14
4.4	Tratamento recomendado	15
4.4.1	Uso de terapia combinada no tratamento da leishmaniose visceral	16
4.5	Histórico de recomendações da Conitec	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1.	Aspectos regulatórios	18
5.2.	Contraindicações	19
5.3.	Precauções e advertências	19
5.4.	Eventos adversos	20
5.5.	Preço das tecnologias	21
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1	Pergunta de Pesquisa	21
6.2	Busca por evidências	22
6.3	Seleção dos estudos	22
6.4	Extração dos Dados	22
6.5	Avaliação do Risco de Viés	23
6.6	Avaliação da Qualidade da Evidência	23
6.7	Análise dos Dados	23
6.8	Resultados da Busca	23
6.9	Descrição dos estudos incluídos	24
6.11	Risco de viés dos estudos incluídos	35

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.12	Certeza da Evidência	37
6.13	Considerações finais e limitações das evidências clínicas	39
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
7.1.	Avaliação econômica	41
7.2.	Análise de impacto orçamentário.....	44
7.2.1.	Custo das tecnologias	44
7.2.2.	População elegível	45
7.2.3.	Cenários e participação no mercado	46
7.2.4.	Resultados	47
7.2.5.	Análise de sensibilidade.....	47
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	48
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	49
10.	RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS.....	49
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	51
13.	DISCUSSÃO NA APRECIÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	51
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	51
15.	REFERÊNCIAS	53
	MATERIAL SUPLEMENTAR	60
	APÊNDICES.....	64

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere a avaliação da eficácia e segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso da terapia combinada de anfotericina B lipossomal associada à miltefosina para tratamento da leishmaniose visceral (LV) em pacientes imunocomprometidos, visando avaliar a incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Essa é uma demanda originada durante o processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da leishmaniose visceral. O estudo que compõe este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto René Rachou - Fiocruz, em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Anfotericina B lipossomal associada à miltefosina

Indicação: Tratamento da leishmaniose visceral (LV) em indivíduos imunocomprometidos

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Introdução: A LV é uma doença parasitária grave, de alta letalidade na ausência de tratamento adequado. Globalmente, três regiões concentram a maioria dos casos: leste da África, Brasil e subcontinente indiano. Apesar da redução de casos nas últimas décadas, a LV permanece como um importante problema de saúde pública, especialmente em países com alta carga de coinfeção por HIV. Pacientes imunocomprometidos apresentam maior risco de falha terapêutica, recidiva e morte, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas diferenciadas. Nesse contexto, a terapia combinada, particularmente a associação da anfotericina B lipossomal (L-AMB) à miltefosina, tem sido investigada como alternativa à monoterapia, com potencial de impacto positivo nos desfechos clínicos nesse subgrupo de pacientes de pior prognóstico. Este relatório reúne as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da terapia combinada no tratamento da LV em pacientes imunossuprimidos.

Pergunta: Qual é a eficácia e a segurança da terapia combinada em comparação com a monoterapia no tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos?

Evidências clínicas: Mesmo utilizando uma estratégia de busca ampliada para estudos avaliando a combinação de quaisquer medicamentos, foram identificados apenas dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram a combinação de L-AMB e miltefosina em pacientes coinfectados por LV-HIV, conduzidos em áreas endêmicas de *Leishmania donovani*. Os resultados indicaram tendência favorável à terapia combinada nos desfechos taxa de cura inicial e sobrevida livre de recidiva, porém sem significância estatística e com ampla incerteza nas estimativas. O perfil de segurança foi semelhante ao da monoterapia, com eventos adversos leves a moderados, principalmente gastrointestinais e renais. As principais limitações dessas análises incluem pequeno número de participantes avaliados, imprecisão nas estimativas e restrição geográfica e etiológica, limitando a extrapolação para o contexto brasileiro, onde predomina a espécie *L. infantum*. Apesar dessas fragilidades, pelo potencial de impacto positivo nos desfechos clínicos, sem evidência de piora no perfil de segurança e sem impacto significativo nos custos, a abordagem foi considerada plausível em cenário de elevada letalidade e inexistência de alternativas terapêuticas, entendida como uso compassivo ou racional em contexto de necessidade crítica — em pacientes com documentada refratariedade às abordagens existentes.

Avaliação econômica: Uma análise de custo-minimização foi realizada pois não foram observadas diferenças significativas de eficácia entre monoterapia e terapia combinada. Esta análise apontou que a incorporação da terapia combinada está associada a uma economia de -R\$ 1.386,63 para o esquema de uso da miltefosina por 14 dias e de -R\$ 908,68 no esquema com uso por 28 dias. A redução de custos associada à terapia combinada, em comparação à monoterapia, decorre principalmente da diminuição da dose de L-AMB, de 40 mg para 30 mg. O principal determinante dos resultados foi o custo da L-AMB que possui alto valor de aquisição.

Análise do impacto orçamentário: Foram avaliadas as consequências financeiras da incorporação da combinação de L-AMB com miltefosina no tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos, considerando os dois regimes de posologia da miltefosina identificados na literatura (uso por 14 e 28 dias). Para o regime de 14 dias, os resultados indicaram economia de recursos para o Sistema Único de Saúde (SUS), com redução acumulada de até -R\$ 1,6 milhões em cinco anos, a depender do ritmo de adoção da terapia combinada. O regime de 28 dias também resulta na economia de recursos acumulado em cinco anos de 1 milhão podendo variar de -R\$ 893 mil a -R\$ 1.2 milhões. A análise de sensibilidade reforçou que o custo de aquisição da L-AMB é a variável de maior influência nos resultados, destacando a importância de estratégias de negociação de preços e monitoramento contínuo para assegurar a sustentabilidade econômica da eventual incorporação da terapia combinada.

Recomendações internacionais: A busca por recomendações nas principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) não retornou recomendações ou condutas direcionadas à terapia combinada no tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Recomendações de diretrizes nacionais e internacionais: A diretriz da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento da LV em pacientes coinfectados pelo HIV na África Oriental e no Sudeste Asiático, publicada em 2022, apresenta recomendações sobre a terapia combinada. Neste contexto, o uso de regimes combinados tem sido incentivado, especialmente em pacientes coinfectados, como estratégia para potencializar a eficácia terapêutica. A associação entre L-AMB e miltefosina mencionada aparece como alternativa promissora, devendo ser considerada e avaliada, uma vez que pode contribuir tanto para o aumento das taxas de resposta quanto para o possível retardamento da falha terapêutica.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: não foi identificada tecnologia no horizonte para o tratamento de pessoas imunocomprometidas e com diagnóstico leishmaniose visceral.

Considerações finais: Os achados sugerem tendência favorável à terapia combinada nos desfechos de cura inicial e sobrevida livre de recidiva, embora sem significância estatística. Observou-se consistência entre os estudos, mas a robustez das estimativas é limitada pelo pequeno número de participantes e eventos, além de intervalos de confiança amplos. Em termos de aplicabilidade, ressalta-se que a extrapolação dos resultados para o contexto brasileiro deve considerar diferenças epidemiológicas e etiológicas relevantes, dado que no Brasil predomina a espécie *Leishmania infantum*. Apesar dessas limitações, a terapia combinada pode representar alternativa viável em pacientes refratários ou com maior risco de recidiva, especialmente em contextos de resposta terapêutica insatisfatória com os esquemas disponíveis. Sua eventual adoção deve estar condicionada à implementação de protocolos estruturados de farmacovigilância e à geração de evidências em contexto local, capazes de reduzir incertezas e monitorar segurança e efetividade em condições reais de uso. Nesse sentido, a decisão de incorporação no SUS deve equilibrar a fragilidade das evidências atualmente disponíveis com a necessidade de ampliar o arsenal terapêutico para uma população marcada por alta vulnerabilidade clínica e social, bem como por elevadas taxas de morbimortalidade.

Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 25/2026 da Perspectiva do Paciente, aberta de 9 a 19 de março de 2026, não recebeu inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante para participar da ação. Assim, não houve participação.

Discussão na apreciação inicial da Conitec: Na 150ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos destacou o benefício clínico do efeito sinérgico da anfotericina B lipossomal associada à miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral em indivíduos imunocomprometidos, especialmente em relação aos desfechos de cura inicial e sobrevida livre de recidiva. Ressaltou-se o caráter negligenciado da doença e a necessidade de avançar no controle da doença e redução das recidivas, casos de falha terapêutica e letalidade da doença. O Comitê enfatizou a presença de evidência limitada a pacientes coinfectados por HIV, que, portanto, não deve ser extrapolada para outros grupos de pacientes imunocomprometidos, como os transplantados. Foi discutida também a necessidade de monitoramento do uso dessa tecnologia pelos pacientes, questão que foi reforçada pela área técnica, a qual confirmou já possuir experiência em outros processos de implementação que envolveram o medicamento miltefosina.

Recomendação preliminar da Conitec: Aos 8 (oito) dias do mês de abril de 2026, durante a 150ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação da anfotericina B lipossomal associada à miltefosina em pacientes imunocomprometidos para o tratamento da leishmaniose visceral no SUS. A decisão fundamentou-se na particularidade da condição clínica, no conjunto das evidências clínicas disponíveis, bem como nos resultados favoráveis das análises econômica e de impacto orçamentário. Considerou-se, ainda, a relevância dessa opção terapêutica diante da escassez de alternativas eficientes para casos de insucesso terapêutico em pacientes imunocomprometidos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. CONTEXTO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária grave causada por protozoários do gênero *Leishmania* Ross, 1903. As principais espécies envolvidas são *Leishmania (Leishmania) donovani* (Laveran & Mesnil, 1903), de transmissão predominantemente antroponótica, prevalente na Ásia e no Leste da África, e *Leishmania (Leishmania) infantum* Nicolle, 1908, de caráter zoonótico, distribuída na América Latina e na região do Mediterrâneo. Na ausência de tratamento adequado, a LV apresenta elevada letalidade, o que a torna um problema de saúde pública de grande relevância (1).

Três principais focos eco-epidemiológicos da doença concentram a maior parte dos casos globais: Leste da África (73%), Brasil (12%) e subcontinente indiano (6%) (1). Apesar de uma estimativa de 50.000 a 90.000 casos/ano, os registros oficiais de notificação à Organização Mundial da Saúde (OMS) reúnem atualmente menos de 15.000 casos em virtude da subnotificação. Desde 2014, houve uma redução global de 62% no número de casos notificados, passando de 30.801 para 11.762 em 2023, com declínio mais acentuado no sul da Ásia, região historicamente responsável pela maior carga da doença. Essa mudança alterou o panorama global: a partir de 2018, a África passou a superar o sul da Ásia em número anual de casos, tendência que persiste nos últimos seis anos consecutivos. Atualmente, 13 países respondem por 95% dos casos mundiais, sendo Brasil, Etiópia, Quênia e Sudão, cada um responsável por mais de 1.000 casos, e totalizam 60% da carga global (1).

LV é uma das endemias incluídas na proposta da OMS como doença prioritária para eliminação como problema de saúde pública até 2030 (2). Bangladesh foi o primeiro país validado pela OMS a alcançar a meta em 2017 (3), seguido pela Índia, que atingiu o limiar de eliminação em 2023 e atualmente encontra-se na fase de consolidação (4). Em contrapartida, o Leste da África permanece como o epicentro contemporâneo da doença, com 5.633 casos notificados em 2022, embora estimativas sugiram até 30 mil ocorrências anuais devido à subnotificação crônica. De forma geral, a LV acomete principalmente populações em condições de vulnerabilidade, como trabalhadores agrícolas, pastores seminômades e grupos deslocados por conflitos ou instabilidade ambiental. A maioria dos casos concentra-se em crianças, exceto no norte da Etiópia, onde predomina entre jovens adultos do sexo masculino, em geral trabalhadores migrantes, que também apresentam as maiores taxas de coinfeção HIV/LV, alcançando aproximadamente 20% (1).

Na América Latina, o Brasil representa o epicentro da transmissão. Entre 1990 e 2016, o país registrou aumento progressivo da incidência, resultando em mais de dois milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) em 2016 (5). Embora desde 2017 se observe tendência de redução no número de casos, o país ainda mantém níveis de transmissão classificados como muito intensos, variando de 7,05 a 19,93 casos por 100 mil habitantes (6). A distribuição é heterogênea, com maior incidência e letalidade reportada nas regiões Norte e Nordeste, esta última responsável por quase dois terços das notificações nacionais, bem como maior número de municípios com riscos relativos elevados (7,8).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O cenário epidemiológico recente confirma a crescente relevância da LV como infecção oportunista em indivíduos imunocomprometidos. A coinfeção HIV/LV já foi registrada em mais de 42 países, com 3.902 casos notificados entre 2014 e 2023. Em 2023, 19% dos casos ocorreram nas Américas e 10% no Sudeste Asiático (1). Nas Américas, a proporção de casos de LV associados ao HIV aumentou de 12,4% em 2021 para 19% em 2024 (6). Em comparação com indivíduos imunocompetentes, esses pacientes apresentam risco substancialmente maior de falha terapêutica, recidiva e óbito (9). O cenário epidemiológico recente confirma a crescente relevância da LV como infecção oportunista em indivíduos imunocomprometidos. A coinfeção HIV/LV já foi registrada em mais de 42 países, com 3.902 casos notificados entre 2014 e 2023. Em 2023, 19% dos casos ocorreram nas Américas e 10% no Sudeste Asiático (1). Nas Américas, a proporção de casos de LV associados ao HIV aumentou de 12,4% em 2021 para 19% em 2024 (6). Em comparação com indivíduos imunocompetentes, esses pacientes apresentam risco substancialmente maior de falha terapêutica, recidiva e óbito (9).

Além da coinfeção por HIV, a LV também pode apresentar evolução mais grave em pacientes transplantados de órgãos sólidos, em uso de terapias biológicas, portadores de doenças autoimunes, indivíduos com neoplasias hematológicas e portadores de imunodeficiência primária (10,11). Nessas populações, a doença frequentemente tem evolução marcada por resposta incompleta e exacerbações frequentes, levando a múltiplos cursos terapêuticos. Além da toxicidade cumulativa relacionada aos tratamentos, em geral os pacientes apresentam deterioração clínica progressiva e desfecho muitas vezes fatal por falha terapêutica, um cenário que exige a busca por esquemas terapêuticos alternativos e abordagem individualizada.

4.2 Patogênese e manifestações clínicas

No Brasil e em outros países da América Latina, a transmissão zoonótica de *L. infantum* ocorre através da picada de flebotomíneos infectados, sendo *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) e *Lutzomyia cruzi* (Mangabeira, 1938) as principais espécies envolvidas (12).

Após a inoculação do parasito, as formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos e células dendríticas, diferenciando-se em amastigotas, que se multiplicam nos fagolisossomos. A infecção dissemina-se principalmente pelo sistema reticuloendotelial, acometendo linfonodos, fígado, baço e medula óssea. A gravidade clínica está diretamente relacionada à carga parasitária nesses órgãos, em especial no baço e fígado, onde a proliferação do parasito resulta em hipertrofia tecidual, disfunção orgânica e, frequentemente, esplenomegalia maciça com hiperesplenismo e citopenias (13,14).

A persistência da infecção decorre da habilidade do parasito em modular a resposta imune do hospedeiro, promovendo polarização para perfis Th2 e Treg, menos eficazes no controle da replicação, enquanto a produção de IL-10 associa-se à persistência parasitária e ao pior prognóstico. A resposta Th1, mediada por IFN- γ e IL-12, é central para o controle da infecção, mas frequentemente insuficiente em casos clínicos graves (15,16). Parte das alterações teciduais

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

resulta não apenas da carga parasitária, mas também da inflamação crônica e dos processos fibróticos, que podem deixar sequelas, como esplenomegalia residual mesmo após cura parasitológica (17).

Clinicamente, a LV pode variar de formas assintomáticas a quadros graves e potencialmente fatais, apresentando período de incubação que oscila de duas semanas a vários meses. Nos casos sintomáticos clássicos, a doença progride em três fases: inicial, caracterizada por febre prolongada e esplenomegalia; de estado, com emagrecimento, palidez, hepatoesplenomegalia e citopenias; e final, marcada por deterioração clínica grave, desnutrição, edema, ascite, manifestações hemorrágicas e predisposição a infecções oportunistas, principais causas de óbito (18). Em indivíduos imunocomprometidos, especialmente pessoas vivendo com HIV, a apresentação clínica tende a ser atípica, observa-se maior parasitemia, distribuição mais ampla do parasita (com envolvimento de pele, trato gastrointestinal, pulmões e sistema nervoso central) e manifestações incomuns, como diarreia persistente, tosse e dispneia, associadas a elevada mortalidade (19–21). A coinfeção HIV/LV associa-se a maior risco de falha terapêutica, recidiva e morte, sendo a recorrência particularmente frequente em indivíduos com contagem de CD4+ < 100 células/ μ L e na ausência de profilaxia secundária (22).

Entre pacientes transplantados, usuários de terapias imunossupressoras ou com neoplasias hematológicas, a LV pode emergir como reativação de infecção latente, frequentemente com evolução rápida e refratária (23,24).

4.3 Diagnóstico

O diagnóstico da LV fundamenta-se na integração entre critérios clínicos, epidemiológicos e confirmação laboratorial da infecção. Em áreas endêmicas, a associação de febre prolongada e esplenomegalia deve levantar suspeita diagnóstica, particularmente em indivíduos imunocomprometidos, nos quais a doença apresenta evolução mais grave e maior risco de desfechos desfavoráveis. Nesses pacientes, sinais de gravidade como trombocitopenia, icterícia, hemorragias ou infecções oportunistas associadas reforçam a necessidade de investigação imediata (25).

O diagnóstico diferencial é desafiador devido ao caráter inespecífico do quadro clínico, semelhante a febre tifoide, tuberculose, malária, brucelose ou neoplasias hematológicas. Em imunocomprometidos, a exclusão de outras infecções disseminadas, como histoplasmose e micobacterioses, é particularmente relevante, uma vez que podem coexistir com a LV e agravar o prognóstico (26).

No Brasil, os principais métodos laboratoriais empregados incluem exames parasitológicos, sorológicos e moleculares. O exame parasitológico direto permanece como padrão de referência para confirmação, dada sua alta especificidade, com sensibilidade de 60-85% para aspirado de medula óssea e superior a 90% para aspirado esplênico, este último restrito a centros especializados devido ao risco de complicações hemorrágicas (27). Em imunocomprometidos, como indivíduos coinfectados por HIV e LV, a parasitemia é significativamente mais elevada do que em imunocompetentes, o que tende a aumentar a sensibilidade dos métodos parasitológicos (28).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A sorologia, amplamente utilizada para triagem inicial em indivíduos imunocompetentes, apresenta desempenho inferior em populações imunocomprometidas. Os testes rápidos baseados na proteína recombinante K39 (rK39), que no Brasil exibem sensibilidade acima de 70% e especificidade superior a 90% (29,30), apresentam queda significativa na sensibilidade em pacientes vivendo com HIV, em crianças menores de três anos e em indivíduos sob imunossupressão medicamentosa, resultando em maior proporção de resultados falsos-negativos (31,32). Nessas situações, o uso isolado da sorologia é insuficiente, sendo necessária a confirmação por métodos parasitológicos ou moleculares.

Os métodos moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase (PCR), têm se consolidado como ferramentas de elevada acurácia, permitindo a detecção de DNA de *Leishmania* mesmo em amostras com baixa carga parasitária (33,34). A PCR pode ser realizada em sangue periférico ou aspirados de medula óssea e é particularmente útil em casos de coinfeção HIV/LV, em que a sorologia apresenta baixo desempenho.

4.4 Tratamento recomendado

Atualmente, o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), disponibiliza para o tratamento da LV os seguintes medicamentos: antimoniato de meglumina (ou antimoniato de N-metil glucamina), anfotericina B em suas formulações lipossomal ou desoxicolato, além do isetionato de pentamidina (35).

O antimoniato de meglumina é considerado a primeira escolha terapêutica para o tratamento da LV, exceto em situações específicas, como em gestantes, adultos com mais de 50 anos e indivíduos com comprometimento prévio das funções cardíaca, renal e/ou hepática. Em pacientes coinfectados pelo HIV, seu uso também é desaconselhado devido à significativa toxicidade (31,36) sendo, nesses casos, recomendada prioritariamente a utilização da formulação lipossomal da anfotericina B (L-AMB) (37). Em 2015, o Ministério da Saúde ampliou a indicação de L-AMB para aqueles que atendam pelo menos a um dos critérios: idade menor que um ano, idade maior que 50 anos, escore de gravidade: clínico ≥ 4 ou clínico-laboratorial ≥ 6 , insuficiência renal, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, transplantados cardíacos, renais ou hepáticos, intervalo QT corrigido no exame eletrocardiográfico maior que 450 milissegundos (ms), uso concomitante de medicamentos que alteram o intervalo QT, hipersensibilidade ao antimoniato de N-metil glucamina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV, infecção pelo HIV, comorbidades que comprometem a imunidade, uso de medicação que compromete a imunidade, falha terapêutica ao antimoniato de N-metil glucamina ou a outros medicamentos utilizados para o tratamento da LV e gestantes (38). Trata-se de um medicamento comercializado em frasco/ampola com 50 mg de L-AMB liofilizada, que deve ser administrado por via endovenosa em ambiente hospitalar (37).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A formulação desoxicolato da anfotericina B é considerada uma alternativa para o tratamento da LV em casos de coinfeção, especialmente quando não há disponibilidade imediata da formulação lipossomal. Essa apresentação é comercializada em frascos de 50 mg e deve ser administrada por via endovenosa. Outras formulações, como a dispersão coloidal e complexo lipídico, também são consideradas opções terapêuticas no contexto da coinfeção no Brasil (35), embora a formulação de complexo lipídico ainda não esteja disponível no programa estratégico da assistência farmacêutica (39).

As recomendações atuais no Brasil, estão alinhadas com as recomendações mais recentes para o tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos nas Américas. O uso da L-AMB foi fortemente recomendado, assim como o uso da anfotericina B em complexo lipídico ou desoxicolato quando a formulação lipossomal não estiver disponível. Apesar da baixa qualidade da evidência que sustenta o uso das diferentes formulações de anfotericina B, a força dessas recomendações reflete a limitação das opções terapêuticas disponíveis e a necessidade de assegurar que os pacientes recebam o melhor tratamento possível dentro do contexto atual (40).

4.4.1 Uso de terapia combinada no tratamento da leishmaniose visceral

A terapia combinada para LV tem sido explorada como uma estratégia viável para reduzir a exposição aos derivados de antimônio, e conseqüentemente reduzir a toxicidade, duração e número de injeções ao longo do tratamento. Outras vantagens potenciais da combinação seriam aumentar a eficácia terapêutica, mitigar o risco de desenvolvimento de resistência e otimizar a relação de custo-benefício (41). Esquemas combinados tem se mostrado especialmente úteis na África, onde fatores como custo, eficácia e ausência de rede fria limitam o uso de L-AMB (42,43).

Já em pacientes imunossuprimidos, o uso de combinações se justifica como estratégia para otimizar o manejo clínico e melhorar o prognóstico. Ensaios clínicos em populações coinfectadas por HIV e LV na Etiópia e Índia avaliaram o benefício da associação de L-AMB e miltefosina em relação à monoterapia com L-AMB (44,45). Essas evidências sustentaram as recomendações mais recentes da OMS, que passou a indicar a combinação como esquema preferencial para o tratamento da coinfeção nas regiões da África Oriental e do Sudeste Asiático (46).

Embora a LV nos continentes africano e asiático seja essencialmente causada por espécie de *Leishmania* distinta (*L. donovani*) da espécie envolvida na doença no Brasil, *L. infantum*, as evidências geradas nesses cenários constituem hipóteses relevantes que podem ser exploradas no contexto brasileiro. Na ausência de estudos nacionais, com base nesse conhecimento produzido fora das Américas, buscou-se reunir estudos que avaliaram a terapia combinada para a coinfeção LV-HIV para sustentar a tomada de decisão no Brasil.

4.5 Histórico de recomendações da Conitec

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O processo de incorporação da miltefosina no SUS foi focado especialmente no tratamento da Leishmaniose Tegumentar (LT), sendo iniciado por uma solicitação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) à Conitec. A principal justificativa para o pedido era a necessidade de um medicamento de uso oral que pudesse aumentar a adesão ao tratamento, superando os desafios da administração parenteral do antimoniato de meglumina, especialmente em áreas remotas e vulneráveis do Brasil. A análise da Conitec fundamentou-se em um Parecer Técnico-Científico da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), que, após revisar seis ensaios clínicos, demonstrou que a miltefosina possuía taxas de cura similares ao tratamento padrão, porém, com um perfil de segurança mais favorável, cujos eventos adversos eram majoritariamente gastrointestinais e de menor gravidade (47)

Seguindo essa avaliação, em novembro de 2016, os membros da Conitec recomendaram por unanimidade a incorporação do medicamento para o tratamento da LT, decisão que foi subsequentemente submetida à Consulta Pública nº 40. Contudo, o processo sofreu uma interrupção em 2017, quando a plenária suspendeu a deliberação final devido à ausência de registro do medicamento na Anvisa. Um parecer da Advocacia-Geral da União (AGU) confirmou a viabilidade jurídica da aquisição do medicamento pelo Ministério da Saúde para uso específico em programas de saúde pública. A Conitec retomou a pauta e, em 9 de maio de 2018, deliberou novamente, recomendando de forma unânime a incorporação definitiva da miltefosina para o tratamento de primeira linha da LT (Conitec, 2018). A decisão foi oficializada pela Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018 (48).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia avaliada neste relatório é a miltefosina para uso combinado com L-AMB no tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos, sendo esta última uma tecnologia já incorporada no SUS para a população em questão.

A miltefosina é um fármaco oral pertencente à classe das alquilfosfocolinas, originalmente desenvolvido como agente antineoplásico e posteriormente identificado como eficaz no tratamento de diferentes formas de leishmaniose. Apresenta-se em cápsulas de 10 mg ou 50 mg, com regime posológico e duração de tratamento variáveis conforme a condição clínica. A miltefosina, embora não apresente registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), teve o uso aprovado no SUS para o tratamento da leishmaniose tegumentar em 2018, sendo adquirida por compra intermediada por Organismo Internacional. A descrição técnica da tecnologia em questão é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia (Miltefosina)

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Miltefosina
Nome comercial	Impavido
Apresentação	Cápsulas de 10 mg e 50mg
Detentor do registro	Atualmente, o medicamento não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).
Fabricante	Paesel & Lorei GmbH & Co
Indicação aprovada na Anvisa	No âmbito do SUS, miltefosina está indicada para o tratamento da leishmaniose tegumentar. A bula do medicamento apresenta as indicações para tratamento da LV causada pela <i>Leishmania donovani</i> e tratamento da leishmaniose cutânea causada pela <i>Leishmania braziliensis complex</i> ou <i>Leishmania mexicana complex</i> .

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação proposta	Tratamento da LV associado à anfotericina B em indivíduos imunocomprometidos
Posologia e forma de administração	A dose diária para crianças com idade igual ou superior a 3 anos, para adolescentes e adultos é de 1,5 – 2,5mg/kg corporal, por via oral. Não existem dados de estudos clínicos disponíveis acerca de doentes com peso corporal inferior a 9kg e superior a 67kg. Em doentes com peso corporal superior a 67kg, pode ser tomado em consideração um aumento da dosagem diária até 150mg (3 cápsulas de miltefosina 50mg), sob controle da tolerabilidade.
Patente	Considerando as bases consultadas e os critérios de busca empregados, não foram identificadas patentes vigentes no INPI que incidam sobre a tecnologia analisada, até a data da pesquisa.

Fonte: Bula do medicamento, 2025 (49). Apêndice Patentes

A L-AMB é uma formulação da anfotericina B, um antifúngico macrolídeo poliênico, produzido a partir de um processo fermentativo pelo *Streptomyces nodosus*. A anfotericina B é insolúvel em solução salina em pH normal, assim a formulação lipossomal compreende uma pequena formulação de vesícula unilamelar, de carga negativa, que evita o reconhecimento e a absorção substancial pelo sistema fagocitário mononuclear, resultando em maior concentração sérica que a formulação convencional (desoxicolato), bem como uma maior área sob a curva concentração-tempo. A L-AMB é comercializada em frascos ampolas contendo 50mg do pó liofilizado para reconstituição e uso endovenoso e compreende um medicamento do CESAFA para o tratamento das leishmanioses (Quadro 2).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia (Anfotericina B lipossomal)

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Anfotericina B lipossomal
Nome comercial	AmBisome®
Apresentação	Pó para solução para infusão, 50 mg/frasco
Detentor do registro	UNITED MEDICAL LTDA
Fabricante	GILEAD SCIENCES, INC., JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de infecções micóticas profundas graves e/ou micose sistêmica endêmica e/ou oportunista causadas por organismos suscetíveis a este agente anti-infeccioso, tais como criptococose, blastomicose norte-americana, candidíase disseminada, coccidioidomicose, aspergilose, histoplasmose, mucormicose, no tratamento de alguns casos de leishmaniose mucocutânea americana e na terapia primária de leishmaniose visceral em adultos e crianças imunocompetentes.
Indicação proposta	No âmbito do SUS, anfotericina B lipossomal está indicada como terapia primária de leishmaniose visceral em adultos e crianças imunocompetentes.
Posologia e forma de administração	Administrada por infusão na concentração de 1,0 a 1,5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 21 dias ou 3,0 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 10 dias. Em pacientes imunocomprometidos, p.ex., HIV positivos, pode-se usar uma dose de 1,0 a 1,5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 21 dias. As infusões normalmente levam de 30 a 60 minutos para serem administradas, mas as doses acima de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia podem levar até 2 horas. A concentração usual em infusões intravenosas é de 0,2 a 2,0 mg/ml.
Patente	Considerando as bases consultadas e os critérios de busca empregados, não foram identificadas patentes vigentes no INPI que incidam sobre a tecnologia analisada, até a data da pesquisa.

Fonte: Bula do medicamento, 2025(50)

Apêndice Patentes. A análise desse medicamento tem como fundamento o disposto no inciso II do parágrafo único do art. 19-T da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990.

5.1. Aspectos regulatórios

A miltefosina não possui registro na Anvisa. Entretanto, foi incorporada em 2018 para o tratamento da leishmaniose tegumentar como um medicamento de interesse público, amparada no disposto no § 5º do art. 8º da Lei nº

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.782, de 26 de janeiro de 1999, que permitia a dispensa de registro os medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades. Atualmente esta aquisição da miltefosina pelo SUS está amparada também pela Lei 14.313 de 21 de março de 2022, que alterou a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Anvisa.

5.2. Contraindicações

Conforme informações disponibilizadas pelo fabricante, na bula do medicamento versão 3/2025, a miltefosina tem contra-indicação absoluta a pacientes que apresentem (49):

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
- danos graves e pré-existentes da função hepática ou renal;
- Síndrome de Sjogren-Larsson;
- Problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactase;
- Gravidez e mulheres com risco de engravidar, que não usam uma contracepção segura durante e até 3 meses após o tratamento.
- Já a L-AMB está contra-indicada em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase.

5.3. Precauções e advertências

As informações disponíveis na bula do medicamento ressaltam que a miltefosina foi testada e aprovada para o tratamento da leishmaniose visceral causada apenas por *Leishmania donovani* (49). Somente poderá ser utilizada em doentes imunocomprometidos, após insucesso do tratamento padrão, já que a experiência do uso terapêutico com esta tecnologia em tais doentes é limitada. Um estudo realizado em 39 doentes coinfetados por HIV, com um peso corporal médio de 59 kg (faixa de 43 - 99 kg), miltefosina foi usada numa dosagem de 100 mg ao dia para o tratamento da LV. Essa se mostrou recorrente ou refratária ao tratamento medicamentoso. Após uma duração média de tratamento de 55 dias (mediana: 30 dias, faixa de 4 - 732 dias), 25 doentes (65%) responderam ao tratamento; desses, 16 doentes (43%) apresentaram parasitologia negativa. Neste estudo 22 doentes receberam no mínimo um ciclo de tratamento adicional, cujas taxas de resposta e tolerabilidade foram similares. Vômitos e diarreias podem ocorrer durante o uso da miltefosina, assim, se esses efeitos secundários persistirem, os pacientes em tratamento devem ser instruídos a assegurar a ingestão suficiente de líquidos com o fim de evitar a desidratação e, por conseguinte, o risco de comprometimento da função renal. Esses efeitos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

indesejáveis normalmente são leves a moderados e transitórios ou reversíveis ao final do tratamento, por isso não é necessário suspender o tratamento nem reduzir a dosagem. Recomenda-se monitorização laboratorial dos níveis de ureia, creatinina e enzimas hepáticas, durante o tratamento.

De acordo com a bula da L-AMB, esta mostrou-se bem menos tóxica que a anfotericina B convencional, principalmente em relação à nefrotoxicidade, embora ainda possa causar reações adversas, inclusive renais. Em estudos que comparam 3 mg/kg diários de AmBisome® com doses maiores (5, 6 ou 10 mg/kg) observou-se que as taxas de incidência de elevação da creatinina sérica, hipocalcemia e hipomagnesemia foram marcadamente maiores nos grupos de doses altas. A infusão foi associada a relatos de reações anafiláticas e anafilactóides, sendo que reações graves associadas à infusão podem ocorrer durante a administração de produtos contendo anfotericina B, embora as reações infusionais em geral não sejam graves(50).

5.4. Eventos adversos

Para a miltefosina, náuseas, vômitos e diarreia são as reações adversas mais comuns, podendo ocorrer em 21% a 60% dos pacientes, sendo, porém, consideradas leves e transitórias na maioria dos casos. Outras reações adversas menos frequentes são tontura, cefaleia, sonolência, inapetência, epigastralgia. Entre os eventos raramente descritos estão a urticária, dor testicular e Síndrome de Steven-Johnson. O aumento discreto e transitório de ureia, creatinina e transaminases pode ocorrer em 5% a 32% dos pacientes (49,51). Novas informações de segurança sobre eventos adversos reprodutivos e oculares foram observadas após 2020. O efeito do medicamento na espermatogênese motivou uma revisão de seu registro no FDA (*Food and Drug Administration*, agência regulatória do governo dos Estados Unidos) em maio de 2021 (49). Alguns anos depois, vários casos de eventos oculares em pacientes submetidos a tratamento prolongado com miltefosina para leishmaniose dérmica pós-calazar (PKDL) na Índia levaram a OMS a emitir um alerta em 2023 (49,52). Estes eventos devem ser monitorados e informados aos pacientes durante o uso do medicamento.

Para a anfotericina B lipossomal, febre e tremores ou calafrios são as reações mais frequentes associadas à infusão que são esperadas durante a sua administração. Menos frequentes e raramente, as reações infusionais podem causar, um ou mais dos seguintes sintomas: aperto ou dor no peito, dispneia, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética (descrita como dor nas articulações, dor nas costas e dor nos ossos). Outras reações adversas podem ocorrer em diferentes frequências e intensidades durante o tratamento com anfotericina B lipossomal. Entre as reações muito comuns (observadas em mais de 10% dos pacientes), destacam-se cansaço, confusão mental, fraqueza muscular ou câibras decorrentes de baixos níveis de potássio no sangue, além de náuseas, vômitos, febre, calafrios e tremores. As reações comuns (ocorrendo entre 1% e 10% dos pacientes) incluem cansaço, confusão mental, fraqueza muscular ou câibras associadas à redução dos níveis de magnésio, cálcio ou sódio, hiperglicemia, dor de cabeça, taquicardia, vasodilatação, hipotensão e rubor facial. Também podem ocorrer falta de ar, diarreia, dor abdominal, alterações nos testes de função hepática ou renal, erupções cutâneas e dor torácica ou nas costas(53).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5.5. Preço das tecnologias

Segundo consulta realizada em agosto de 2025 ao Ministério da Saúde, o custo da miltefosina vendida pelo Fundo Estratégico foi de EUR €2,679/comprimido de 50mg. Esse valor corresponde à compra de 118 mil capsulas em 31/07/2024 (Quadro 3).

Quadro 3. Comparativo entre o preço e o preço praticado em compras públicas no Brasil.

Medicamento	PMVG 18% ¹	PMVG 0% ²	Preço praticado em compras públicas ³
Miltefosina	-	-	EUR 2.679
Anfotericina B lipossomal 50mg pó liofilizado para solução injetável Caixa com 10 frascos ampola	R\$ 21.587,94	R\$ 17.702,12	USD 230.00
Anfotericina B lipossomal Frasco ampola com 50mg pó liofilizado para solução injetável (Valor unitário calculado)	R\$ 2.158,79	R\$ 1.770,21	USD 23.00

¹ Preço Máximo de Venda ao Governo, alíquota de imposto de 18% - Tabela CMED publicada em 07/07/2025. ² Preço Máximo de Venda ao Governo, alíquota 0% - Tabela CMED publicada em 07/07/2025. ³ Preço de compra informado pelo Ministério da Saúde, conforme registro público de compra de 31/07/2024 para a miltefosina e 03/03/2025 para a anfotericina B lipossomal.

Fonte: Elaboração própria

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança para terapias combinadas em comparação à monoterapia no tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos, visando avaliar a incorporação no SUS.

6.1 Pergunta de Pesquisa

A pergunta de pesquisa para nortear o desenvolvimento deste parecer técnico científico (PTC) foi desenvolvida no formato PICO, apresentada no Quadro 4.

Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do parecer técnico-científico

População	Pessoas imunocomprometidas com diagnóstico de leishmaniose visceral
Intervenção	Terapia combinada (ex.: L-AMB + miltefosina ou outros regimes combinados)
Comparação	Qualquer comparador em monoterapia: L-AMB, antimoniais pentavalentes ou desoxicolato de anfotericina B
Desfechos	Primários: cura, mortalidade, sobrevida, recidiva, eventos adversos. Secundários: adesão ao tratamento, qualidade de vida.
Desenho de Estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados e estudos observacionais

L-AMB: anfotericina B lipossomal

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Pergunta: Qual é a eficácia e a segurança da terapia combinada em comparação com a monoterapia no tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos?

6.2 Busca por evidências

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma revisão da literatura em 21 de junho de 2025 nas bases de dados CENTRAL (via *The Cochrane Library*), MEDLINE (via Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (via Biblioteca Virtual de Saúde/BVS) e Embase (via Elsevier). Foram utilizadas estratégias de busca com descritores, palavras-chave e termos MeSH, DECS e Emtree, específicos para cada base, sem restrição para idioma, datas de publicação, comparadores, desfechos e tipo de estudos. As estratégias de busca específicas para cada base podem ser consultadas no Quadro A (Material Suplementar).

6.3 Seleção dos estudos

Foram consultados para sustentar esse relatório estudos originais do tipo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas com ou sem metanálise, que avaliaram estratégias de tratamento baseadas em combinação de medicamentos em comparação direta ou indireta com monoterapia para o manejo da LV em pacientes imunocomprometidos, e que apresentaram resultados relativos a desfechos de eficácia e/ou segurança.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, por duplas de revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem a partir da avaliação de títulos e resumos, utilizando a plataforma Rayyan QCRI® (54). A segunda etapa foi realizada aplicando-se os critérios de elegibilidade após a leitura na íntegra dos artigos. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

6.4 Extração dos Dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois avaliadores, usando o *software* Microsoft Excel®. Os seguintes dados foram extraídos: primeiro autor e ano de publicação; número de participantes por braço de tratamento; características da população-alvo; delineamento do estudo; características das intervenções avaliadas; desfechos de interesse: taxa de cura, mortalidade, sobrevida, taxa de recidiva, taxa de eventos adversos, adesão ao tratamento, qualidade de vida.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.5 Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada para cada desfecho de interesse utilizando-se a ferramenta compatível com cada desenho de estudo. Os ensaios clínicos randomizados tiveram a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta da Cochrane (*The Cochrane Collaboration's tools for assessing risk of bias in randomised trials*), versão 2.0 (RoB 2.0) que verifica o risco de viés envolvido em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados ausentes, medidas do desfecho e seleção dos resultados relatados (55). A revisão sistemática foi avaliada utilizando a ferramenta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews* (AMSTAR 2) que avalia o relato de 16 itens, classificados em críticos ou não críticos (56).

6.6 Avaliação da Qualidade da Evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). A evidência relevante para pacientes e tomadores de decisão foi graduada como alta, moderada, baixa e muito baixa, considerando os critérios de rebaixamento (*downgrade*) da qualidade da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) (57).

6.7 Análise dos Dados

Inicialmente, estava previsto realizar metanálise dos dois ensaios clínicos randomizados identificados. No entanto, revisão sistemática reunindo os dois ensaios foi identificada como recentemente publicada (58), utilizando metodologia robusta e transparente. Dessa forma, neste relatório, procedemos à análise narrativa dos dados individuais dos ensaios e apresentamos os resultados da metanálise publicada como referência para a síntese quantitativa dos achados.

6.8 Resultados da Busca

Foram encontradas 3.266 referências sendo 570 duplicatas. Após a triagem por títulos e resumos, restaram 27 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de seleção, foram incluídos 3 estudos, sendo 2 ECR e 1 revisão sistemática. Na **Figura 1** está resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

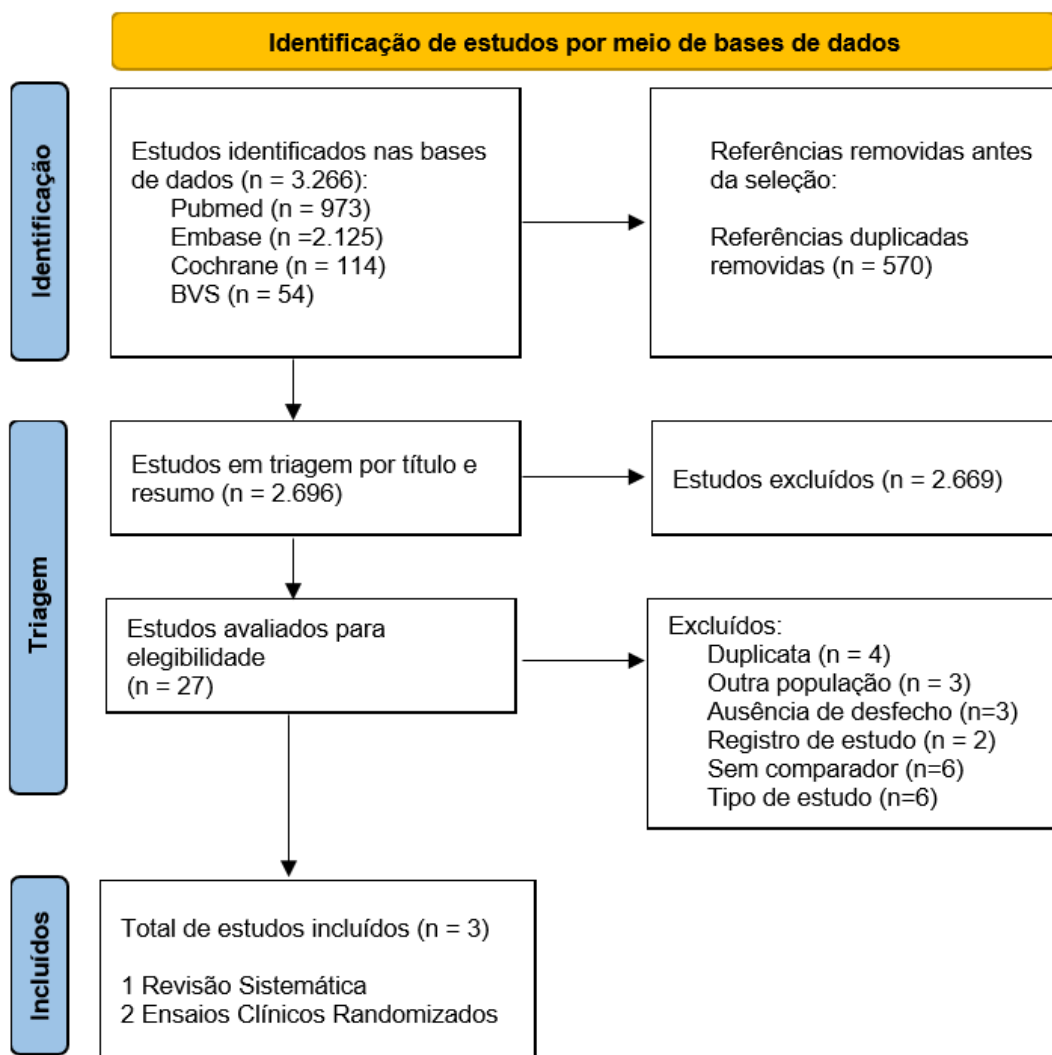


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria baseado em Page et al., (2020) (59).

6.9 Descrição dos estudos incluídos

O Quadro 5 apresenta uma síntese dos estudos incluídos a partir da busca sistemática na literatura científica. Apesar de a estratégia de busca ter sido intencionalmente ampla, visando incluir publicações com pacientes imunocomprometidos (definidos como indivíduos com alguma condição clínica associada à disfunção imunológica, relacionada ou não com a infecção pelo HIV, mas também uso de imunossuppressores, neoplasias ou outras causas de imunossupressão), todos os estudos que preencheram os critérios de inclusão referiram-se exclusivamente a pacientes coinfectados por HIV. Todos os estudos incluíram pacientes com LV causada presumivelmente por *L. donovani*, uma vez que a identificação da espécie não foi confirmada nos trabalhos analisados. Esta espécie é predominante na Índia e em diversas regiões do continente africano, como na Etiópia onde os estudos foram conduzidos. A seguir, segue uma descrição narrativa dos estudos incluídos, com ênfase em seus delineamentos, intervenções, desfechos avaliados e principais resultados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 5. Principais características dos estudos incluídos no relatório.

Estudo	Delineamento	Objetivo	População	Intervenção/Comparador/ Tempo de acompanhamento	Desfechos avaliados
Diro et al., 2019 (44)	Ensaio clínico randomizado, aberto, não comparativo, com desenho sequencial	Avaliar a eficácia no dia 29 da combinação L-AMB (30 mg/kg) + miltefosina (100 mg/dia por 28 dias) e da monoterapia com L-AMB (40 mg/kg) em coinfectados por HIV/LV	Pacientes adultos coinfectados por LV e HIV na Etiópia	L-AMB 30 mg/kg + miltefosina 100 mg/dia por 28 dias vs. L-AMB 40 mg/kg Acompanhamento 360 dias	Cura inicial no dia 29 (avaliação parasitológica negativa), falha terapêutica (presença de parasitas ou óbito na avaliação D29), eficácia no dia 58 após tratamento estendido, eventos adversos, segurança.
Burza et al., 2022 (45)	Ensaio clínico randomizado, aberto, fase III	Avaliar a eficácia e segurança da combinação de L-AMB (30 mg/kg) + miltefosina (por 14 dias), comparada à monoterapia com L-AMB (40 mg/kg)	Pacientes adultos coinfectados por LV e HIV na Índia	L-AMB 30 mg/kg + miltefosina 100 mg/dia por 14 dias vs. L-AMB 40 mg/kg Acompanhamento 390 dias	Cura inicial no dia 29 (definida como cessação da febre, redução de qualquer esplenomegalia inicial e avaliação parasitológica negativa), sobrevida livre de recidiva no dia 210 e no dia 390 (12 meses), eventos adversos.
Cochrane Response, 2022 (58)	Revisão Sistemática	Avaliar a eficácia e a segurança da terapia combinada com L-AMB intravenosa e miltefosina oral no tratamento de pessoas com coinfeção por leishmaniose visceral e HIV, em comparação com a monoterapia com L-AMB intravenosa no Leste da África e no Sudeste Asiático.	Pessoas com diagnóstico de HIV e coinfeção com LV de todas as faixas etárias.	Leste da África: terapia combinada com L-AMB intravenosa (até 30 mg/kg, administrada em doses de 5 mg/kg por 6 dias) e miltefosina oral (100 mg/dia por 28 dias) para o tratamento da LV em pacientes HIV positivos. Sudeste Asiático: terapia combinada com L-AMB intravenosa (até 30 mg/kg, administrada em doses de 5 mg/kg por 6 dias) e miltefosina oral (100 mg/dia por 14 dias) para o tratamento da LV em pacientes HIV positivos. Comparador: Monoterapia com L-AMB intravenosa na dose de 3-5 mg/kg diariamente ou intermitentemente por 10 doses, até uma dose total de 40 mg/kg.	Mortalidade por todas as causas; cura clínica; recidiva; sobrevida livre de recidiva; adesão ao tratamento; eventos adversos e eventos adversos graves, perda de acompanhamento.

Legenda: LV: leishmaniose visceral; L-AMB: Anfotericina B lipossomal; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O estudo de Diro et al. (2019) (44) consiste em um ensaio clínico aberto e randomizado, conduzido em dois centros de referência para LV na Etiópia, que avaliou a eficácia do tratamento combinado com L-AMB (AmBisome, 30 mg/kg em seis doses) e miltefosina oral (100 mg/dia por 28 dias) em comparação com monoterapia com L-AMB (40 mg/kg em oito doses) para o tratamento da LV em pacientes coinfetados por HIV. Considerando D1 como o primeiro dia de tratamento, o desfecho primário foi a cura parasitológica no dia 29 (D29), definida como exame parasitológico negativo (aspirado esplênico ou medula óssea). Pacientes apresentando melhora clínica e teste parasitológico positivo ao fim do tratamento recebiam um segundo ciclo de tratamento, sendo a eficácia reavaliada no dia 58 (D58). Ainda que o estudo tenha incluído dois grupos de tratamento randomizados, o objetivo foi avaliar se cada regime isoladamente alcançava níveis aceitáveis de eficácia, sem poder estatístico para uma comparação direta entre intervenções. Como resultados, demonstrou-se que, no D29, a eficácia ajustada foi de 50% (IC 95%: 27–73%) para a monoterapia e de 67% (IC 95%: 48–82%) para a combinação. Após um segundo curso de tratamento, a cura com monoterapia alcançou 55% (IC 95%: 32–78%) no D58 e 88% (IC 95%: 79–98%) com a combinação. Todos os pacientes manifestaram pelo menos um evento adverso, todos esperados e manejáveis. Eventos adversos graves foram registrados em 10 pacientes, incluindo um óbito no grupo de monoterapia e três no grupo de combinação, sendo um deles relacionado ao uso de estibogluconato de sódio e paromomicina administrados como tratamento de resgate, em associação a medicamentos antirretrovirais. Todos os eventos adversos deste estudo estão detalhados na Tabela 1.

Tabela 1. Incidência de eventos adversos devido a anfotericina B lipossomal ou miltefosina.

Eventos adversos	L-AMB N=19	L-AMB + miltefosina N = 39 Possivelmente relacionado para			Total N=58	
		L-AMB	Miltefosina	Ambos		
Distúrbios Gastrointestinais						
Abdominal dor	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Diarreia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Dispepsia	2 (11)	0 (0)	6 (15)	2 (5)	8 (21)	10 (17)
Gastrite	0 (0)	0 (0)	9 (23)	0 (0)	9 (23)	9 (16)
Glossite	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Náusea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)
Úlcera Péptica	1 (5)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	2 (5)	3 (5)
Estomatite	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Vômito	3 (16)	0 (0)	9 (23)	2 (5)	11 (28)	14 (24)
Distúrbios gerais e condições no local de administração						
Dor	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Infecções e infestações						
Foliculites	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)
Investigações						
Aumento da creatinina sanguínea	5 (26)	10 (26)	0 (0)	1 (3)	11 (28)	16 (28)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição						
Hipocalcemia	4 (21)	6 (15)	0 (0)	0 (0)	6 (15)	10 (17)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo						
Dor nas costas	1 (5)	1 (3)	1 (3)	0 (0)	1 (3)	2 (3)
Dor no pescoço	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Poliartrite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Eventos adversos	L-AMB N=19	L-AMB + miltefosina N = 39 Possivelmente relacionado para			Total N=58	
		L-AMB	Miltefosina	Ambos		
Distúrbios do Sistema Nervoso						
Cefaleia em salvas	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)
Dor de cabeça	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo						
Prurido	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)
Erupção papular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	1 (2)

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal; RAM: Reação adversa ao medicamento

Dados descritos como n (%). Incidência > 10% indicada em negrito.

Fonte: Adaptado de Diro et al. 2019 (44).

O estudo conduzido por Burza et al. (2022) (45), na Índia, consistiu em um ensaio clínico de fase 3, aberto, randomizado, realizado em um hospital de referência regional para LV. Ao todo, 150 pacientes adultos coinfectados por HIV e LV foram incluídos e alocados aleatoriamente em dois grupos de tratamento: monoterapia com L-AMB (AmBisome®) na dose total de 40 mg/kg, dividida em oito infusões ao longo de 24 dias, ou terapia combinada com L-AMB (30 mg/kg em seis doses) associada à miltefosina oral (1,4 g administrados ao longo de 14 dias). O desfecho primário foi a sobrevida livre de recidiva no dia 210 após o início do tratamento, definida como ausência de sinais e sintomas de LV ou, em caso de manifestação clínica duvidosa, exame parasitológico negativo. Os resultados mostraram taxa de sobrevida livre de recidiva de 85% (64/75) no grupo de monoterapia e 96% (72/75) no grupo da combinação. Entre os pacientes sem coinfeção por tuberculose, as taxas de sobrevida livre de doença foram de 90% e 97%, entre os tratados com monoterapia e terapia combinada, respectivamente. Ambos os esquemas foram bem tolerados, com eventos adversos predominantemente de intensidade leve (Tabela 2). Foram registrados nove eventos adversos graves no grupo de monoterapia e cinco no grupo de combinação, todos considerados não relacionados aos medicamentos do estudo. No grupo de monoterapia ocorreram três óbitos, enquanto no grupo de combinação foi registrado um óbito. A combinação demonstrou vantagens operacionais relevantes, como a redução pela metade da duração total do tratamento, mantendo alta eficácia e perfil de segurança favorável.

Tabela 2. Eventos adversos (graves ou não) por termo preferido e relação (número de eventos).

Classe de Sistema Orgânico	L-AMB N=75		L-AMB + Miltefosina N=75		Total N=150	
	NR	ADR	NR	ADR	NR	ADR
Distúrbios do sangue e sistema linfático	9	0	5	0	14	0
Distúrbios cardíacos	0	0	1	0	1	0
Distúrbios do ouvido e labirinto	4	0	4	0	8	0
Distúrbios endócrinos	1	0	0	0	1	0
Distúrbios oculares	1	0	5	0	6	0
Distúrbios gastrointestinais	93	0	103	30	196	30
Distúrbios gerais e condições no local de administração	22	0	22	2	44	2
Distúrbios hepatobiliares	1	0	0	0	1	0
Síndrome inflamatória da reconstituição imune	2	0	0	0	2	0
Infecções e infestações	32	0	20	0	52	0

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Classe de Sistema Orgânico	L-AMB		L-AMB + Miltefosina		Total	
	N=75		N=75		N=150	
	NR	ADR	NR	ADR	NR	ADR
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimento	2		2		4	
Investigações	12	0	8	2	20	2
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	17	1	14	5	31	6
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	13	9	15	11	28	20
Distúrbios do sistema nervoso	11	0	7	0	18	0
Distúrbios psiquiátricos	1	0	0	0	1	0
Distúrbios renais e urinários	4	0	2	0	6	0
Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama	2	1	1	0	3	1
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	17	1	21	0	38	1
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	33	0	33	2	66	2
Desconhecido	1	0	0	0	1	0
Distúrbios vasculares	11	0	8	0	19	0

Legenda: NR: não relacionado ao medicamento; ADR: evento adverso considerado relacionado ao medicamento em estudo; L-AMB: anfotericina B lipossomal.

Dados descritos como n (número de eventos).

Fonte: Adaptado de Burza et al. 2022 (45)

Os dois estudos descritos acima (44,45) representam os dois únicos ensaios randomizados disponíveis avaliando a eficácia e a segurança da terapia combinada com L-AMB intravenosa e miltefosina oral no tratamento de pessoas com coinfeção por LV e HIV, já tendo sido reunidos em revisão sistemática com metanálise desenvolvida pela Organização Cochrane (58). Os desfechos avaliados foram mortalidade por todas as causas, cura clínica ao final do tratamento e após seis meses, recidiva, sobrevida livre de recidiva, adesão ao tratamento, ocorrência de eventos adversos e graves, perdas de seguimento e satisfação dos pacientes. Nesta revisão (58), a busca foi realizada em 1º de fevereiro de 2020, abrangendo as bases Cochrane Infectious Diseases Group Specialized Register, CENTRAL, Medline e Embase, além de registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov, ISRCTN e WHO Trials Registry), sem restrição de idioma ou status de publicação. Complementarmente, foram examinados anais de congressos, listas de referências e dados não publicados fornecidos por pesquisadores. A triagem, extração de dados e avaliação de risco de viés foram conduzidas por revisores independentes, empregando a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* para avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos. As análises estatísticas foram realizadas por meio do cálculo de razões de risco com intervalos de confiança de 95%, e a certeza da evidência foi classificada segundo a abordagem GRADE.

A reunião desses dois estudos randomizados resulta na observação do total de 209 pacientes, e traz os seguintes resultados estratificados conforme apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Sumarização dos resultados de eficácia e segurança reunidos na revisão sistemática.

Desfecho avaliado	Resultado	Certeza da evidência
Mortalidade por todas as causas (até 86 dias)	Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 0,66; IC95% 0,17–2,66; 2 ECR; 209 participantes; I ² = 0%	Muito Baixa
Cura clínica (até dia 29)	Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia	Muito Baixa

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desfecho avaliado	Resultado	Certeza da evidência
	RR 1,21; IC95% 0,64–2,28; 2 ECR; 208 participantes; I ² = 75%)	
Cura clínica (até dia 58)	Relatado apenas por Diro et al. (2019) RR 1,77; IC95% 1,08–2,90; 1 ECR; 56 participantes	Baixa
Recaída (até 390 dias)	Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 1,26; IC95% 0,49–3,20; 2 ECR; 201 participantes; I ² = 57% Heterogeneidade importante: • Etiópia: RR 0,89; IC95% 0,50–1,58. • Índia: RR 2,25; IC95% 0,72–6,99.	Muito Baixa
Sobrevida livre de recaída (até 390 dias)	Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 1,05; IC95% 0,92–1,21; 2 ECR; 209 participantes; I ² = 0%	Baixa
Adesão ao tratamento	Relatado apenas por Diro et al. (2019) em 58 dia Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 1,26; IC95% 0,89–1,80; 1 ECR; 58 participantes	Baixa
Eventos adversos graves (até 86 dias)	Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 1,04; IC95% 0,43–2,55; 2 ECR; 208 participantes; I ² = 11%	Muito Baixa
Eventos adversos em geral (até 86 dias)	Relatado apenas por Diro et al. (2019) Não houve diferença entre grupos RR 1,00; IC95% 0,92–1,08; 1 ECR; 58 participantes	Baixa
Perda de seguimento	Relatada apenas por Diro et al. (2019) Pode haver pouca ou nenhuma diferença entre terapia combinada e monoterapia RR 1,12; IC95% 0,88–1,43; 1 ECR; 59 participantes	Baixa
Satisfação dos pacientes	Nenhum estudo avaliou este desfecho	—

Fonte: Elaboração própria baseado em Cochrane Response, 2022 (58)

De forma geral, não foram observadas diferenças substanciais entre a terapia combinada e a monoterapia nos principais desfechos avaliados: mortalidade, cura clínica, recidiva, sobrevida livre de recidiva, adesão ao tratamento, eventos adversos e perdas de seguimento. Embora o estudo conduzido na Etiópia tenha sugerido maior taxa de cura clínica com a combinação na avaliação aos 58 dias após o início do tratamento, a confiança no efeito observado é baixa. Para recidivas e mortalidade, os resultados demonstram ampla incerteza e heterogeneidade entre os estudos. No que se refere à segurança, eventos adversos, incluindo os graves, ocorreram em ambos os grupos, associados a coinfeções e comorbidades, sem diferenças significativas entre as intervenções. A ausência de dados sobre satisfação do paciente limita a avaliação do impacto das intervenções sob a perspectiva do cuidado centrado no indivíduo. Por outro lado, os resultados não apontam para um maior risco de toxicidade ou óbito relacionado à combinação.

Na elaboração deste relatório, realizou-se uma nova revisão sistemática com escopo mais abrangente do que a revisão publicada em 2022 (58), sem restrições quanto à região geográfica, às espécies de *Leishmania* ou à condição de imunossupressão. Ainda assim, foram identificados apenas os mesmos dois ensaios clínicos randomizados já descritos na revisão de 2022. Esses estudos representam, até o momento, a totalidade das evidências disponíveis sobre o uso de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

terapias combinadas no tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos, ainda que restritas a contextos específicos de endemicidade e espécie de *Leishmania* envolvida.

Evidências Complementares

Foram identificados estudos observacionais descrevendo algumas experiências com o uso da combinação de L-AMB e miltefosina no tratamento da coinfeção LV/HIV, que também foram conduzidos na Etiópia (60–63) e na Índia (64).

Na Etiópia, uma série de casos descrita pela organização Médicos Sem Fronteiras (MSF) incluiu 35 pacientes tratados com a combinação L-AMB (30 mg/kg em seis doses de 5 mg/kg em dias alternados) e miltefosina (100 mg/dia por 28 dias). A taxa de cura inicial foi de 82,9% (29/35), com mortalidade de 5,7% (2/35) e falha parasitológica de 8,6% (3/35). Em comparação indireta com uma coorte histórica de 195 pacientes tratados apenas com L-AMB, observou-se maior taxa de cura inicial entre os pacientes tratados com o regime combinado (82,9% vs. 59,6%), mortalidade semelhante (5,7% vs. 6,7%) e menor frequência de falha parasitológica (8,6% vs. 32,3%). Entre pacientes com LV recidivante, a combinação demonstrou benefício particularmente expressivo, com taxa de cura de 85,7% (12/14) em comparação a 38,0% (30/79) na monoterapia ($p = 0,003$), além de menor falha parasitológica (7,1% vs. 55,7%; $p = 0,002$). Embora esses resultados sugiram maior efetividade clínica da combinação, sobretudo em casos recidivantes, devem ser interpretados com cautela devido ao desenho observacional e à comparação indireta com uma coorte histórica. A observação foi apresentada no *7th European Congress on Tropical Medicine and International Health* (ECTMIH 2011), mas permanece não publicada em periódico indexado (63).

Dois estudos observacionais conduzidos por Abongomera et al. trazem mais informações sobre a experiência acumulada com a combinação L-AMB e miltefosina na Etiópia (60,61). O primeiro, publicado em 2017 (61), consistiu em uma coorte retrospectiva que incluiu 146 pacientes adultos diagnosticados com LV entre 2008 e 2013, com o objetivo de avaliar a incidência e os preditores de recidiva. O regime terapêutico de primeira linha era L-AMB, que a partir de 2011 passou a ser associada à miltefosina, tendo estibogluconato de sódio permanecido reservado para casos de falha terapêutica. Durante o acompanhamento, a incidência cumulativa de recidiva foi de 15% em seis meses, 26% em 12 meses e 35% em 24 meses, além do registro de 19 óbitos. Na análise multivariada, o risco de recidiva foi significativamente menor entre pacientes em uso de terapia antirretroviral (TARV) no momento do diagnóstico de LV (razão de riscos ajustado = 0,22; IC95%: 0,10–0,52) ou que a iniciaram durante o tratamento (razão de riscos ajustado = 0,39; IC95%: 0,17–0,86). Por outro lado, uma carga parasitária elevada (intensidade 6+) ao diagnóstico foi identificada como forte preditor de recidiva (razão de riscos ajustado = 6,63; IC95%: 2,64–16,63).

O segundo estudo do grupo liderado por Abongomera, publicado em 2018 (60), descreveu a eficácia da terapia combinada com L-AMB (30 mg/kg) e miltefosina (100 mg/dia por 28 dias) em 173 pacientes coinfectados por LV e HIV. A taxa de cura inicial observada foi de 83,8% (IC95%: 77,6–88,6), acompanhada de mortalidade de 12,7% (IC95%: 8,5–18,5)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e falha parasitológica de 3,5% (IC95%: 1,6–7,4). A coinfeção por tuberculose foi identificada como fator de risco independente para falha terapêutica (OR ajustado = 8,14; p = 0,02).

Ainda na Etiópia, um estudo com 22 pacientes coinfectados tratados com L-AMB e miltefosina mostrou evolução desfavorável em oito pacientes antes do término do regime (cinco óbitos e três falhas). Entre os 14 pacientes que completaram o tratamento, houve dois óbitos, oito casos de cura e quatro pacientes necessitaram de retratamento, alcançando posteriormente a cura (62).

Na Índia, Mahajan et al. (2015) (64) avaliaram 102 pacientes coinfectados LV/HIV tratados com L-AMB (30 mg/kg) associado à miltefosina (100 mg/dia por 14 dias). Foram registrados 16 óbitos (15,7%), dos quais dois ocorreram antes da conclusão do tratamento. A mortalidade cumulativa em 18 meses foi de 16,6%. Entre os que alcançaram cura inicial, oito apresentaram recidiva, com tempo mediano de 11 meses (intervalo interquartil: 4–15). As incidências cumulativas de desfechos desfavoráveis (óbito ou recidiva) foram de 13,9% em seis meses, 18,4% em 12 meses e 27,2% em 18 meses.

Revisão sistemática

Embora este relatório tenha inicialmente se proposto a identificar terapias combinadas para o tratamento da LV em pacientes imunocomprometidos, os estudos disponíveis concentram-se exclusivamente na população com coinfeção LV-HIV. Assim, a partir deste ponto, a discussão será restrita a esse grupo, refletindo a síntese da evidência identificada. Considerando essa delimitação, apresentamos a seguir os resultados das metanálises conduzidas pela Colaboração Cochrane (58), que embasaram a elaboração da diretriz da OMS para o tratamento da LV em pacientes coinfectados pelo HIV na África Oriental e no Sudeste Asiático.

A revisão incluiu os dois ECRs que compararam a eficácia da combinação de L-AMB associada à miltefosina com a L-AMB em monoterapia, tendo como desfecho primário a cura inicial no dia 29 (D29). Pela análise por intenção de tratar, o risco relativo (RR) combinado foi de 1,21 (IC95%: 0,64–2,28), não sendo observada evidência estatisticamente significativa de superioridade da combinação sobre a monoterapia. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada ($I^2 = 75\%$), indicando variação considerável nos resultados dos ECRs (Figura 2).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

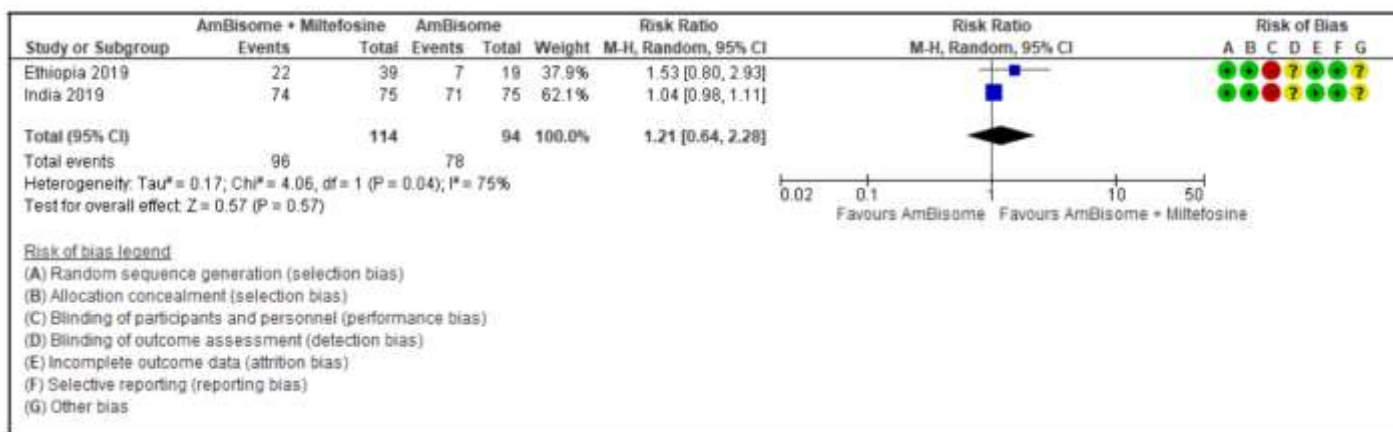


Figura 2. Cura inicial no dia 29 (D29) em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome)

Legenda: CI: intervalo de confiança; Risk Ratio: risco relativo. Risk of Bias: risco e viés avaliado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias tool para ECR.

Fonte: Organização Cochrane (58).

A cura clínica avaliada aos 58 dias do início do tratamento foi descrita por Diro et al. (2019). Nesse estudo, a análise por intenção de tratar mostrou eficácia de 47,4% (9/19) no braço de monoterapia e de 83,8% (31/37) no braço da terapia combinada, indicando que o regime combinado resultou em maior proporção de participantes curados em comparação à monoterapia (RR = 1,77; IC95%: 1,08–2,90; p = 0,002) (58).

O desfecho de sobrevida livre de recidiva foi definido como a proporção de pacientes que não apresentaram retorno da doença até o dia 390 (D390) de seguimento. No estudo realizado na Índia, 85,3% (64/75) dos participantes tratados com a combinação de L-AMB e miltefosina permaneceram sem recidiva, em comparação a 81,3% (61/75) daqueles que receberam apenas L-AMB. No estudo conduzido na Etiópia, as taxas foram de 52,9% (18/34) no grupo da combinação e 47,1% (8/17) no grupo de monoterapia. Embora a proporção de participantes livres de recidiva tenha sido numericamente maior entre aqueles tratados com a terapia combinada, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (RR = 1,05; IC95%: 0,92–1,21; p = 0,81), sem evidência de heterogeneidade entre os estudos (I² = 0%) (Figura 3).

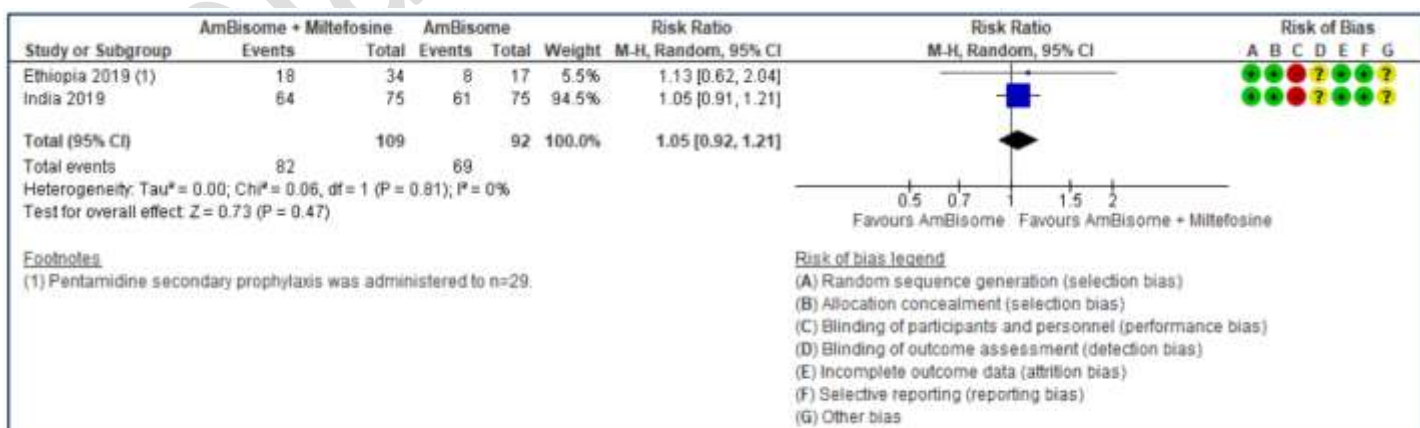


Figura 3. Sobrevida livre de recidiva até o dia 360 em pacientes tratados com Anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à Anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Legenda: CI, intervalo de confiança; Risk Ratio: risco relativo. Risk of Bias: risco de viés avaliado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias tool for RCTs

Fonte: Organização Cochrane (58).

A mortalidade até o dia 86 de seguimento foi avaliada em participantes tratados com L-AMB associada à miltefosina em comparação à L-AMB isolada. A metanálise dos ECRs incluídos demonstrou um risco relativo de 0,66 (IC95%: 0,17–2,66), sugerindo uma possível redução no risco de óbito com a terapia combinada. Contudo, o amplo intervalo de confiança, que inclui a nulidade, revela incerteza estatística quanto ao efeito observado. A heterogeneidade entre os estudos foi inexistente ($I^2 = 0\%$, $p = 0,77$), indicando consistência nos achados. Apesar disso, o número reduzido de eventos e a consequente imprecisão das estimativas limitam a robustez da evidência, não sendo possível afirmar com segurança que a combinação terapêutica seja superior ao uso isolado da L-AMB em termos de mortalidade (Figura 4).

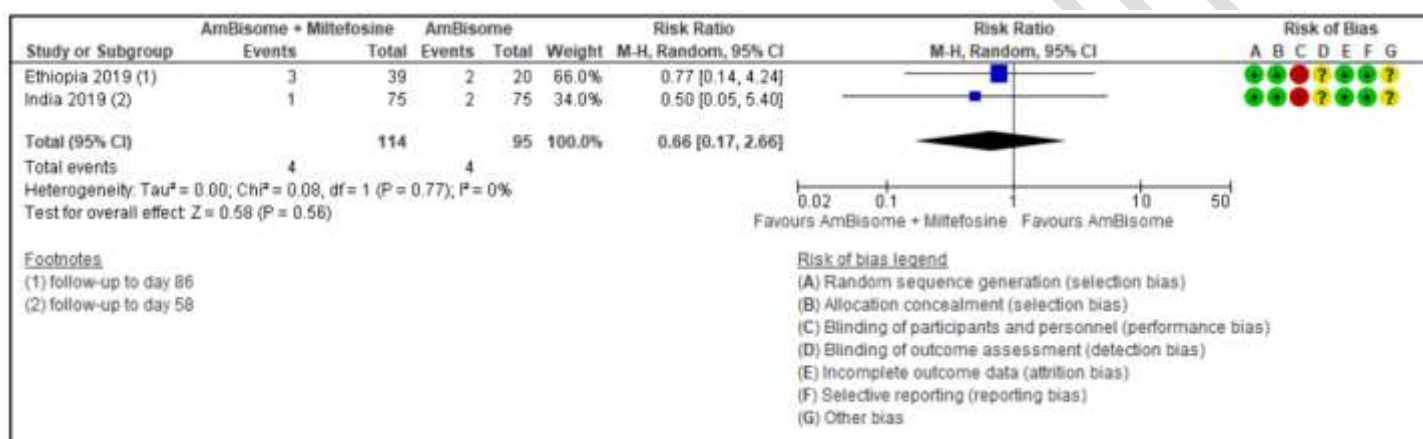


Figura 4. Mortalidade até o dia 86 em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).

Legenda: CI: intervalo de confiança; Risk Ratio: risco relativo. Risk of Bias: risco de viés avaliado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias tool for RCTs

Fonte: Organização Cochrane (58).

A análise de segurança das terapias nos estudos selecionados aponta para uma variação significativa no detalhamento dos EAs. No estudo de Diro et al. (2019) (44), todos os participantes apresentaram pelo menos um EA. O número de pacientes com EAs foi maior no grupo tratado com a combinação L-AMB + miltefosina, embora a taxa de EAs, ajustada pelo tempo de exposição ao risco, tenha sido semelhante entre os grupos. Os EAs foram predominantemente leves a moderados e considerados esperadas segundo os documentos de referência dos fármacos. Os mais frequentes (em > 10% dos pacientes) incluíram dispepsia, gastrite e vômitos — comumente associados à miltefosina — além de elevação da creatinina sérica e hipocalcemia, associadas à L-AMB. Dois episódios de hipocalcemia (um em cada grupo) foram classificados como severos, exigindo reposição eletrolítica. Em relação aos EA graves, o mesmo estudo reportou 10 ocorrências durante a fase de tratamento, incluindo quatro óbitos, majoritariamente atribuídos a infecções (sepse, síndrome de hiperinfecção por *Strongyloides*, meningite/encefalite por toxoplasma ou tuberculose). Um dos óbitos foi especificamente relacionado ao uso de tratamento de resgate com antimoníato de meglumina e paromomicina, em combinação com antirretrovirais, associação conhecida por sua toxicidade em pacientes coinfectados por HIV e LV.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Adicionalmente, observou-se recuperação imunológica significativa ao final do tratamento para leishmaniose, com aumento expressivo na contagem de linfócitos CD4 e melhora na carga viral do HIV.

Na avaliação de segurança do estudo de Burza et al. (2019) (45), 97% dos pacientes no grupo monoterapia e 99% no grupo de combinação apresentaram pelo menos um evento adverso. Eventos adversos foram observados em 15% dos pacientes na monoterapia, possivelmente relacionados à anfotericina B, e em 24% no grupo de combinação, também associados ao L-AMB, além de 31% relacionados à miltefosina. A maioria dos eventos foi leve, sendo os mais frequentes o vômito (15%), sempre relacionado à miltefosina, e a elevação de creatinina (9%), geralmente associada à L-AMB. O perfil de segurança nos dois estudos foi considerado semelhante e encontra-se detalhado no Quadro 7.

Quadro 7. Segurança durante a fase de tratamento.

Estudo	Diro et al., 2019		Burza et al., 2022	
	L-AMB	L-AMB + miltefosina	L-AMB	L-AMB + miltefosina
	N = 19	N = 39	N = 75	N = 75
Número (%) de pacientes com pelo menos um EAG				
Total *	2 (10)	8 (21)	6 (8,0)	4 (5,3)
Relacionado a drogas do estudo	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Não relacionado a drogas do estudo	2 (10)	8 (21)	6 (8,0)	4 (5,3)
Número (%) de pacientes com pelo menos um EA (seja grave ou não)				
Total *	19 (100)	39 (100)	73 (97,3)	74 (98,7)
Número (%) de pacientes com ao menos um evento adverso relacionado às drogas do estudo (se sério ou não) por intensidade				
1 Leve	11 (58)	22 (56)	9 (12,0)	33 (44,0)
2 Moderado	3 (16)	15 (38)	2 (2,7)	5 (6,7)
3 Forte	1 (5)	1 (3)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 Risco de vida	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Número de eventos adversos relacionados a drogas do estudo por paciente				
Mediana	1 (0–5)	1 (0–5)	0(0–2)	0 (0–4)

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal; EAG: evento adverso grave.

Dados descritos como n (%) ou mediana (amplitude interquartil).

Fonte: Elaboração própria adaptado de Diro et al. 2019 (44) e Burza et al. 2022 (45).

A sumarização dos eventos adversos graves reportados em ambos os estudos (Figura 5), indica que não houve diferença significativa entre participantes tratados com L-AMB isolada e aqueles que receberam a combinação com miltefosina. Contudo, o número reduzido de eventos e os amplos intervalos de confiança evidenciam a imprecisão das estimativas, limitando a robustez da evidência disponível. Em relação aos eventos adversos de qualquer causa, apenas o estudo de Diro et al. (2019) apresentou dados, mostrando ocorrência em 100% dos participantes de ambos os grupos

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(39/39 no grupo L-AMB + ML e 19/19 no grupo L-AMB), resultando em um risco relativo de 1,00 (IC95%: 0,92–1,08; p = 1,00), o que indica ausência de diferença entre os regimes terapêuticos (Figura 6).

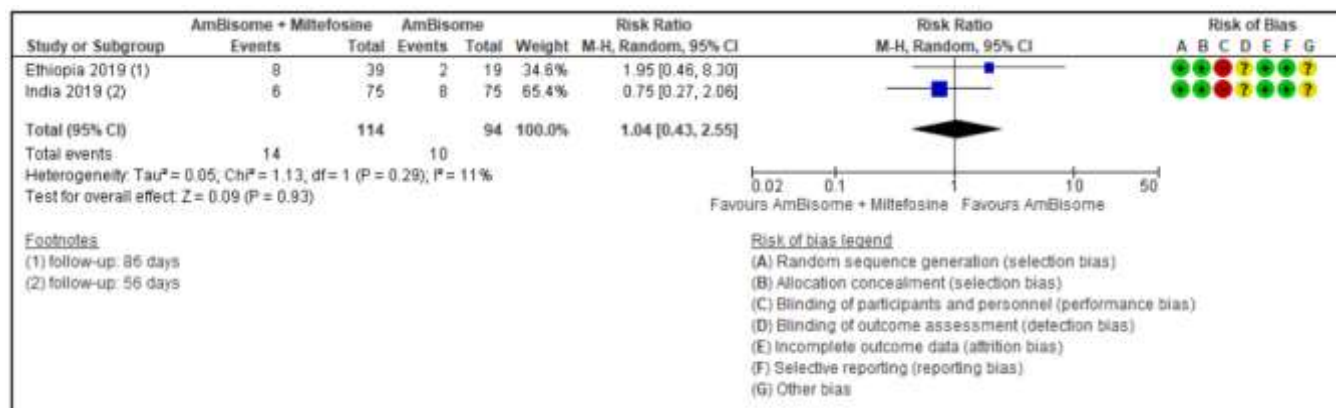


Figura 5. Frequência de eventos adversos graves em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).

Legenda: CI: intervalo de confiança; Risk Ratio: risco relativo. Risk of Bias: risco de viés avaliado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias tool para ECR. Fonte: Organização Cochrane (58).

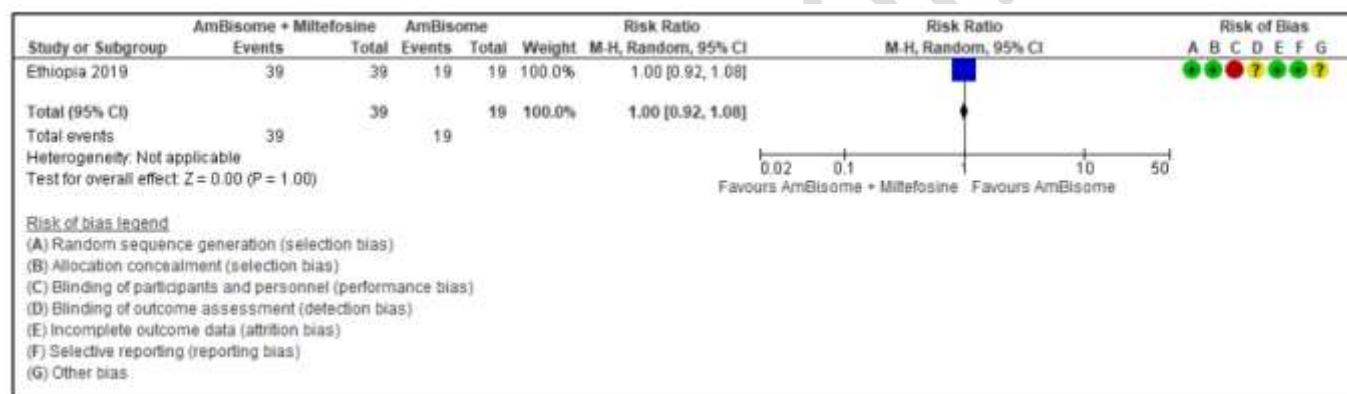


Figura 6. Frequência de eventos adversos (qualquer causa) até o dia 86 em pacientes tratados com anfotericina B lipossomal (Ambisome) associada à miltefosina em comparação à anfotericina B lipossomal isolada (Ambisome).

Legenda: CI: intervalo de confiança; Risk Ratio: risco relativo. Risk of Bias: risco de viés avaliado através da ferramenta Cochrane Risk of Bias tool para ECR.

Fonte: Organização Cochrane (58).

6.11 Risco de viés dos estudos incluídos

A revisão sistemática conduzida pela Colaboração Cochrane (58) utilizou a ferramenta Cochrane Risk of Bias para ensaios clínicos, com o objetivo de avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Esses resultados podem ser observados nas figuras das metanálises apresentadas anteriormente. Neste tópico, apresentamos uma avaliação realizada pelo grupo elaborador deste relatório utilizando a ferramenta RoB 2, que representa uma versão mais atual e que possibilita a identificação do risco de viés em relação aos diferentes desfechos analisados.

A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresenta a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada com a ferramenta RoB 2, considerando os desfechos de cura clínica (D28 e D58), sobrevida livre de recidiva (D390), mortalidade (D58) e eventos adversos graves (D86). Observa-se variação entre baixo risco, algumas preocupações e alto risco de viés, a depender do estudo e do desfecho analisado. Enquanto os estudos que avaliaram mortalidade e eventos adversos graves apresentaram baixo risco em todos os domínios, aqueles que avaliaram cura e sobrevida livre de recidiva apresentaram algumas preocupações ou alto risco em determinados domínios, principalmente em razão da ausência de cegamento na mensuração dos desfechos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

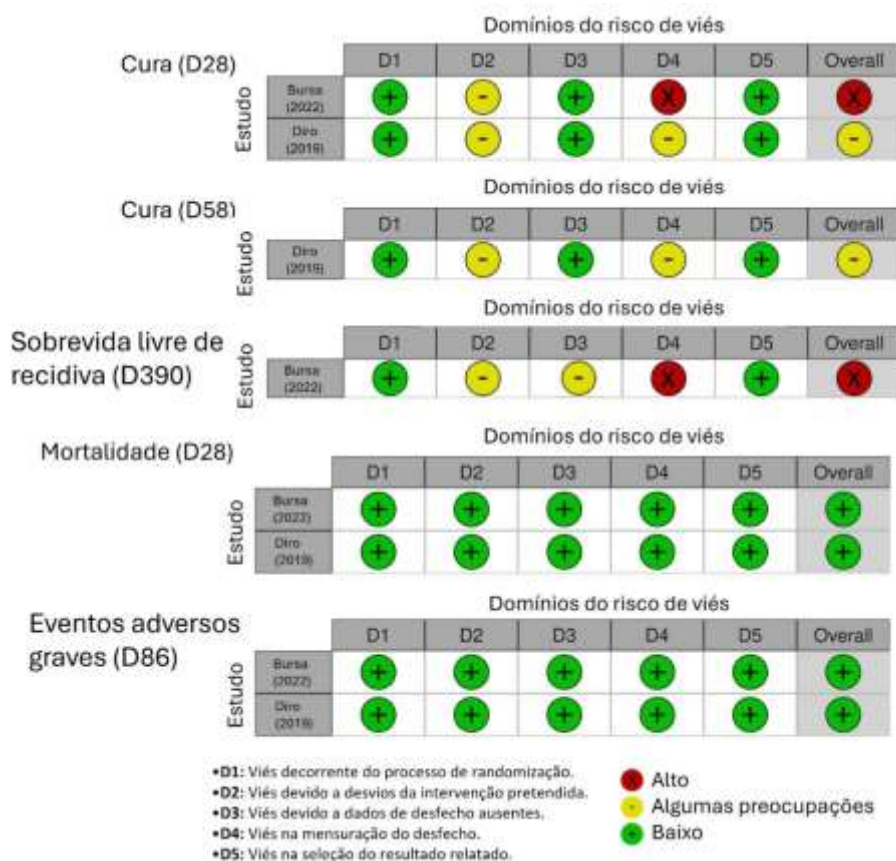


Figura 7. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos segundo os diferentes desfechos clínicos

Fonte: Elaboração própria.

A avaliação do risco de viés da revisão sistemática incluída neste documento (58) foi conduzida através da ferramenta AMSTAR e evidenciou conformidade em diversos critérios metodológicos, como a formulação explícita da questão de pesquisa, a utilização de critérios de inclusão previamente definidos e a realização de busca em múltiplas bases de dados. Entretanto, observou-se que a qualidade global da revisão foi impactada por limitações relacionadas ao número restrito de estudos incluídos, à heterogeneidade dos desenhos metodológicos e ao predomínio de evidências avaliadas como de baixa a muito baixa certeza. Além disso, verificou-se insuficiência na exploração de vieses potenciais e de fatores contextuais relevantes, como aspectos de equidade, aceitabilidade e viabilidade. Assim, embora a revisão contribua para evidências disponíveis e ofereça suporte às recomendações clínicas e às diretrizes internacionais, a avaliação pelo AMSTAR sugere que sua robustez metodológica é moderada, devendo os achados serem interpretados com cautela diante das fragilidades identificadas.

6.12 Certeza da Evidência

A avaliação da certeza da evidência para os desfechos está apresentada no Quadro 8. De modo geral, a certeza foi considerada baixa para os desfechos analisados. O principal fator que levou a essa classificação foi o risco de viés e a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

imprecisão dos resultados. Conforme as diretrizes do GRADE, esses aspectos justificam a atribuição inicial de um nível de evidência muito baixo ao baixo.

Quadro 8. Certeza de evidência para os desfechos de eficácia.

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
							L-AMB	L-AMB + Miltefosina		Risco com L-AMB	Diferença de risco com L-AMB + Miltefosina
Cura clínica (seguimento: 29 dias)											
208 (2 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ Muito Baixa a,b	78/94 (83.0%)	96/114 (84.2%)	RR 1.21 (0.64 para 2.28)	830 por 1000	174 mais por 1000 (de 299 menos para 1000 mais)
Cura clínica (seguimento: 58 dias)											
59 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa a,c	9/19 (47.4%)	31/37 (83.8%)	RR 1.77 (1.08 para 2.90)	474 por 1000	365 mais por 1000 (de 38 mais para 900 mais)
Sobrevida livre de recidiva (seguimento: 390 dias)											
150 (1 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa a,c	69/92 (75.0%)	82/109 (75.2%)	RR 1.05 (0.92 para 1.21)	750 por 1000	38 mais por 1000 (de 60 menos para 157 mais)
Mortalidade (seguimento: 86 dias)											
209 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa b	4/95 (4.2%)	4/114 (3,5%)	RR 0.66 (0.17 para 2.66)	42 por 1000	14 menos por 1000 (de 35 menos para 70 mais)
Eventos adversos graves (seguimento: 86 dias)											
208 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	Muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa b	10/94 (10,6%)	14/114 (12,3%)	RR 1.04 (0.43 para 2.55)	106 por 1000	4 mais por 1000 (de 61 menos para 165 mais)

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

a. O risco de viés foi rebaixado em um nível devido à presença de limitações relevantes em mais de um domínio da ferramenta de avaliação, comprometendo a confiança nos resultados.

b. A imprecisão foi rebaixada em dois níveis em razão do número reduzido de eventos e do amplo intervalo de confiança das estimativas, que abrange tanto um possível benefício quanto a ausência de efeito, não permitindo descartar a hipótese de nulidade.

c. A imprecisão foi rebaixada em um nível devido ao número limitado de eventos reportados, insuficiente para fornecer poder estatístico adequado para detectar diferenças entre os grupos.

Fonte: elaboração própria a partir do GRADEpro

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.13 Considerações finais e limitações das evidências clínicas

As evidências clínicas atualmente disponíveis sobre a associação de L-AMB e miltefosina em comparação ao uso isolado da L-AMB em pacientes imunocomprometidos são limitadas e derivam de apenas dois ensaios clínicos randomizados, conduzidos em regiões onde a espécie de leishmania causadora da LV é a *L donovani*, diferente da *L infantum* prevalente no Brasil. De forma geral, os resultados sugerem uma tendência favorável da terapia combinada em alguns desfechos de eficácia, como a taxa de cura inicial e a sobrevida livre de recidiva, mas sem significância estatística. A consistência entre os estudos reunidos na revisão foi alta, com baixa ou nula heterogeneidade, o que reforça a uniformidade dos achados, embora a robustez estatística permaneça limitada pelo número reduzido de participantes e de eventos. Em relação à mortalidade, observou-se um possível efeito protetor da terapia combinada, porém as estimativas apresentaram amplos intervalos de confiança, o que indica elevada incerteza e impossibilita concluir sobre esse desfecho. Estudos observacionais sugerem benefício da combinação, especialmente em casos recidivantes e pacientes com falha prévia, mas com risco de viés. Determinantes clínicos (TARV otimizada, carga parasitária, TB/coinfecções) influenciam fortemente os desfechos, independentemente do regime.

Quanto à segurança, ambos os estudos reportaram alta frequência de eventos adversos em todos os grupos, predominantemente de natureza leve a moderada e compatíveis com os perfis conhecidos de toxicidade da L-AMB e da miltefosina. Os eventos mais comuns foram vômitos, alterações gastrintestinais e elevação de creatinina. Episódios graves ocorreram em menor proporção e estiveram mais frequentemente associados a comorbidades ou terapias de resgate em pacientes coinfectados por HIV.

Entre as principais limitações, destacam-se:

- Número restrito de estudos e de participantes, o que reduz o poder estatístico e limita a generalização dos resultados;
- Avaliação incompleta de alguns desfechos clínicos relevantes, como cura em longo prazo e sobrevida livre de recidiva, examinados em apenas um dos ensaios;
- Possível viés de imprecisão, decorrente do baixo número de eventos e da amplitude dos intervalos de confiança;
- Heterogeneidade na descrição dos eventos adversos e variação no detalhamento da segurança entre os estudos; Restrição geográfica e etiológica dos ensaios, que incluíram apenas pacientes acometidos por *Leishmania donovani*, o que exige cautela na extrapolação dos resultados para outros cenários epidemiológicos.

É importante ressaltar que esta síntese se refere especificamente ao uso da terapia combinada em pacientes com coinfeção LV e HIV, uma população com resposta imunológica diferenciada, não tendo sido encontrados estudos avaliando outras populações de imunossuprimidos. Os resultados sugerem que a combinação terapêutica está associada a taxas iniciais de cura superiores a 80%, e taxas expressivas de falha terapêutica, recidivas e mortalidade cumulativa, especialmente no seguimento de longo prazo, o que reforça o caráter incompleto do benefício clínico. Além disso, fatores

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

como coinfeção por tuberculose e elevada carga parasitária ao diagnóstico emergem como preditores de mau prognóstico, ressaltando a necessidade de estratégias integradas de manejo clínico.

Do ponto de vista da aplicabilidade ao contexto brasileiro, dois pontos a serem considerados: a evidência disponível foi gerada em áreas endêmicas para *L. donovani* e não *L. infantum*, espécie envolvida no Brasil. Essa diferença pode ter implicações na resposta terapêutica, já que se reconhecem variações interespecies na sensibilidade aos fármacos (65). Por outro lado, é preciso considerar a elevada carga de coinfeção LV/HIV no Brasil, que ainda experiencia alta letalidade, além da existência de significativo contingente de pacientes refratários que demandam por novas tentativas terapêuticas. Nesse cenário, a combinação de L-AMB e miltefosina pode representar uma opção plausível, sobretudo em pacientes com falha documentada às tentativas convencionais de tratamento disponíveis. Recomenda-se, entretanto, em caso de incorporação dessa estratégia, a implementação de protocolos de farmacovigilância e de estudos observacionais, a fim de gerar evidências locais sobre efetividade, segurança e impacto em desfechos de longo prazo. Idealmente, esforços deveriam convergir para o desenvolvimento de estudos multicêntricos na América Latina, que considerem as particularidades epidemiológicas e parasitológicas da região.

Portanto, ainda que o nível atual de evidência não permita recomendar a terapia combinada como padrão de primeira linha, seu uso racional e monitorado pode ser justificado em situações clínicas de difícil manejo, especialmente em pacientes refratários ou com contraindicações às alternativas disponíveis. Tal estratégia, se acompanhada de um programa estruturado de geração de dados, pode contribuir para orientar políticas nacionais e reduzir a lacuna terapêutica enfrentada por pacientes coinfectados no Brasil.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O objetivo deste tópico é discutir as evidências econômicas para as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação da associação de L-AMB com miltefosina para o tratamento da LV em pacientes imunossuprimidos no SUS.

7.1. Avaliação econômica

As avaliações econômicas são análises comparativas que ponderam os custos dos recursos aplicados e das consequências obtidas em termos de saúde, dessa forma sua elaboração envolve estudos de síntese da informação (revisão da literatura) para a obtenção das melhores estimativas dos desfechos em saúde. Neste processo de elaboração é importante considerar que estudos baseados em evidências frágeis de efetividade e segurança têm grande potencial para induzir erros tanto na tomada de decisão quanto na alocação adequada de recursos. Logo, é imperativo que as avaliações econômicas evitem o uso de evidências que podem imputar vieses e premissas que não estejam apoiadas e consolidadas com a prática clínica (66).

A busca de evidências realizada neste relatório identificou:

- Número reduzido de estudos comparativos;
- A eficácia da terapia combinada não apresentou diferença estatística quando comparada à monoterapia (Figura 2);
- A análise dos desfechos de segurança também não apontou diferença entre as intervenções, sendo algumas análises apenas descritivas, dada a limitação dos dados disponibilizados nos artigos.

Diante desse panorama optou-se pela condução de uma análise de custo-minimização, apontando a diferença de custo entre as intervenções que se equiparam em relação à efetividade das terapias.

A elaboração da seção de evidências econômicas deste relatório considerou as evidências dos dois estudos encontrados na literatura, nos quais houve divergência nas intervenções com a terapia combinada, especificamente na posologia proposta para o uso da miltefosina (14 ou 28 dias) Quadro 9.. Para o cálculo do custo-minimização definiu-se a posologia 14 dias da terapia combinada como padrão, utilizando a posologia de 28 dias para a análise de sensibilidade. Os principais dados da análise estão sumarizados no Quadro 10.

Quadro 9. Intervenções propostas nos estudos incluídos

Estudo	L-AMB	L-AMB + miltefosina
Diro, 2019	40mg/kg Infusão de 5mg/kg nos dias 1,3,4,7,9	L-AMB: 30mg/kg Infusão de 5mg/kg nos dias 1,3,5,7,9,11 Miltefosina 50mg: 2x/dia por 28 dias
Bursa, 2022	40mg/kg Infusão de 5mg/kg nos dias 1-4, 8, 10, 17 e 24	L-AMB: 30mg/kg Infusão de 5mg/kg nos dias 1,3,5,7,9,11 Miltefosina 50mg: 2x/dia por 14 dias

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal;

Quadro 10. Parâmetros da análise de avaliação econômica

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-minimização
População alvo	Pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de leishmaniose visceral
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS
Intervenções	Intervenção: L-AMB associado à miltefosina Comparador: L-AMB
Horizonte temporal	O modelo considera o horizonte de 2 semanas (tempo de administração das intervenções).
Medidas da efetividade	Não se aplica
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos. Foram utilizados valores praticados em contratos vigentes do Ministério da Saúde para os medicamentos do componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e valores disponíveis no Banco de Preços em Saúde.
Moeda	Real (R\$). Valores de referência vigentes em agosto de 2025.
Modelo	Não se aplica
Análise de sensibilidade	Determinística

Fonte: Elaboração própria.

O cálculo da análise de custo-minimização considerou os custos diretos médicos incorridos com o tratamento medicamentoso e despesas médicas, representadas pela internação dos pacientes (

Tabela 3). Destaca-se que o tempo de internação médio dos pacientes em tratamento da LV é pautado na administração do medicamento L-AMB que requer administração hospitalar. Como a miltefosina é um medicamento para uso oral, podendo ser usado ambulatorialmente, considerou-se que a associação de miltefosina não impacta no tempo de internação hospitalar, que no SUS é coberto por um procedimento único. No que se refere ao monitoramento clínico laboratorial do uso de miltefosina após alta hospitalar, no caso do uso do esquema de 28 dias, assumiu-se que estaria incluído na estratégia usual de acompanhamento ambulatorial previsto para o controle de cura após tratamento de LV, também sem custos adicionais.

Tabela 3. Posologia e custo do tratamento da Leishmaniose visceral.

Tratamento	Posologia indicada	Quantidade média por tratamento*	Valor unitário por unidade farmacêutica**	Tratamento completo	Administração e monitoramento
Monoterapia (L-AMB)	40mg/kg	2.800mg (56 Frascos)	R\$ 133,17	R\$ 7.457,52	Internação hospitalar R\$ 752,26 #
Terapia combinada (L-AMB + miltefosina)	L-AMB (30mg/Kg) Miltefosina	2.100mg (42 Frascos) 28 cápsulas	R\$ 133,17 R\$ 17,06	R\$ 6.070,89	

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	100mg/dia por 14 dias)				
--	---------------------------	--	--	--	--

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal;

*Considerado o peso médio de um indivíduo de 70Kg. **Valores convertidos conforme cotação do dólar (R\$5,79) e do Euro (R\$6,37) na data de aquisição por compra centralizada pelo Ministério da Saúde.

#Valor médio da AIH em 2024 para leishmaniose visceral, conforme consulta ao Sistema hospitalar do SUS (SIH/SUS) em 07/10/2025.

A análise de custo-minimização apontou que a incorporação do tratamento da LV com a terapia combinada implica em uma economia de -R\$ 1.386,63 para o esquema de uso da miltefosina por 14 dias e de -R\$ 908,68 no esquema com uso por 28 dias. A redução de custos associada à terapia combinada, em comparação à monoterapia, decorre principalmente da diminuição da dose de L-AMB, de 40 mg para 30 mg. Logo mesmo havendo o acréscimo da miltefosina na terapia, o valor alcançado ainda é inferior ao da terapia padrão com L-AMB cujos frascos apresentam maior custo (Tabela 4).

Tabela 4. Análise de custo-minimização comparando monoterapia e terapia combinada para pacientes imunocomprometidos com diagnóstico de LV

Estratégia	Custo	Diferença de custo
L-AMB	R\$7.457,52	
L-AMB associado à miltefosina (14 dias)	R\$ 6.070,89	R\$ -1.386,63
L-AMB associado à miltefosina (28 dias)	R\$ 6.548,84	R\$ -908,68

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal

A análise univariada explorou a variação dos preços dos medicamentos, foi utilizado o valor de compra da L-AMB praticado pelo convênio com a OPAS e o valor praticado de compra pelo valor CMED (PMGV 0%) que se aproxima do valor médio de compras públicas cadastradas no painel de preços da saúde. Para a miltefosina variou-se o valor entre 90% e 110% do valor atual de compra pelo MS. Foi ainda verificada a variação de preço do tratamento em função da posologia estabelecida para o uso da miltefosina, 14 ou 28 dias de tratamento.

O valor da análise de custo-minimização variou entre uma economia de R\$ 908,88 até R\$ 24.305,19, sendo o custo da L-AMB a variável que mais impactou na análise (Figura 8).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

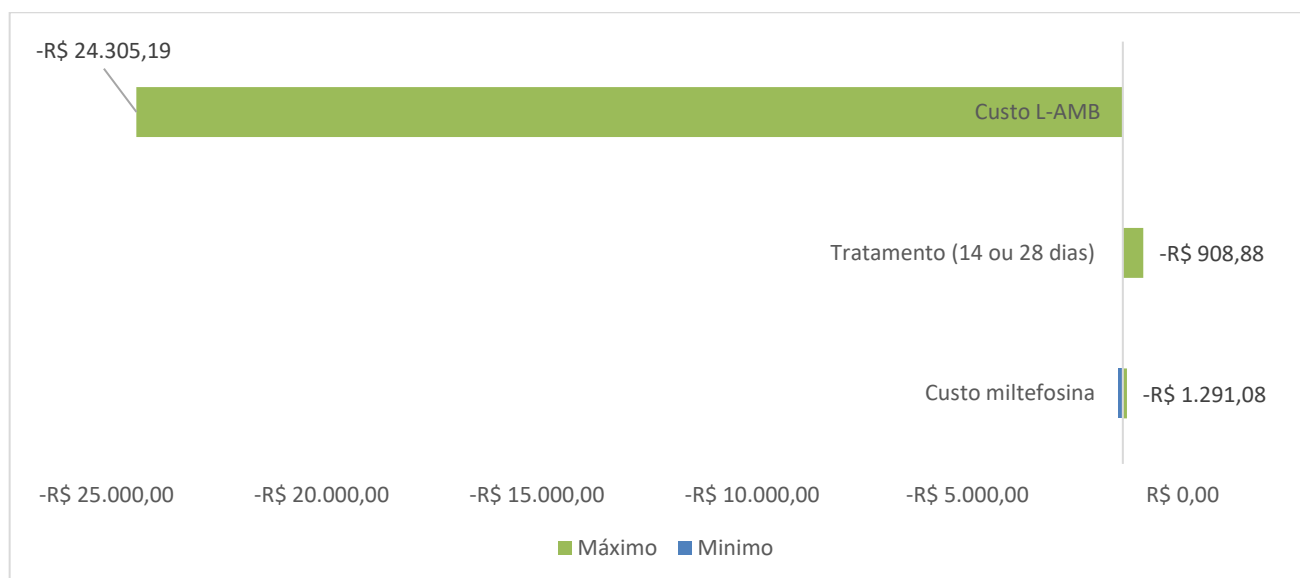


Figura 8. Análise de sensibilidade univariada do custo minimização – Diagrama de Tornado

Fonte: Elaboração própria.

7.2. Análise de impacto orçamentário

Considerando a incorporação da combinação da L-AMB com a miltefosina uma alternativa direcionada aos pacientes com LV e coinfeção pelo HIV, foi elaborado um modelo de impacto orçamentário com base na média de casos de LV notificados ao Ministério da Saúde com co-infecção pelo HIV informada. O valor se restringe ao custo de aquisição e não agrega custos específicos de exames e procedimentos, considerando que a terapia combinada e a terapia atualmente recomendada no Brasil (L-AMB monoterapia) envolvem o mesmo tempo de hospitalização, de aproximadamente 11 dias conforme esquema de administração, que tem custo tabelado pelo SUS, proporcional aos procedimentos relacionados. O cálculo do impacto orçamentário considerou o uso das duas posologias observadas na literatura para a terapia combinada, 14 e 28 dias.

7.2.1. Custo das tecnologias

Para o custo de aquisição do medicamento, foi considerado o valor apresentado pelo Ministério da Saúde a partir de compras pelo fundo estratégico da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no ano base de 2024 para a L-AMB e 2025 para a miltefosina. As posologias e custos diretos das tecnologias estão descritos na

Tabela 3 e Tabela 4. A estimativa dos custos considerou as posologias previamente descritas para um único ciclo de tratamento (Tabela 5).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 5. Custo individual e posologia para o tratamento da LV

Tecnologia	Quantidade média por tratamento*	Tratamento completo
L-AMB	2800mg (56 Frascos)	R\$7.457,52
L-AMB associado à miltefosina Posologia 14 dias	2100mg (42 Frascos) +28 capsulas miltefosina	R\$ 6.070,89
L-AMB associado à miltefosina Posologia 28 dias	2100mg (42 Frascos) +56 capsulas miltefosina	R\$ 6.548,84

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal;

*Considerado o peso médio de um indivíduo de 70Kg

Valores convertidos conforme cotação do dólar (R\$5,79) e do Euro (R\$6,37) na data de aquisição por compra centralizada pelo Ministério da Saúde.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.2. População elegível

Para a incidência dos custos no modelo, utilizou-se o método de demanda epidemiológica. Considerou-se os dados de caso notificados de LV em pacientes no país nos últimos 5 anos, registrados na base de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). Para a estimativa epidemiológica da população de pacientes imunocomprometidos, considerou-se dados disponíveis no Sinan referentes à coinfeção por HIV, uma vez que esta condição representa, de forma majoritária, os casos de LV entre imunossuprimidos no Brasil. Nos últimos 5 anos, apesar da redução progressiva nos números de casos de LV, o número de casos com coinfeção por HIV se manteve estável (Tabela 6).

Tabela 6. Número de casos notificados e variação percentual ao longo do período.

Ano	Casos notificados de LV	Variação casos LV (%)	Casos LV- HIV	Variação casos LV-HIV (%)
2020	2.202	-	310	-
2021	1.936	-12,08	353	+13,87
2022	1.983	<1% (~constante)	404	+14,44
2023	1.720	-13,26	430	+6,04
2024	1.155*	-	259*	-

Fonte: Fonte de consulta e data: Ministério da Saúde/SVSA - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Consulta realizada em 09/09/25.

*Dados atualizados em 31/10/2024, sujeitos a revisão.

Para que eventuais tendências na ocorrência de casos com a coinfeção LV/HIV fossem incorporadas nas estimativas de impacto orçamentário, além da média geral do número de casos em todo o período de 5 anos, foram também explorados os custos considerando as médias de casos em dois períodos em que foi observado menor e maior número de caso novos, denominados respectivamente como baixa e alta incidência: entre 2020-2023 (cenário alternativo A) e entre 2021-2023 (cenário alternativo B) conforme descrito no Quadro 11.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 11. Estimativa da população elegível dos casos novos de LV em pacientes imunossuprimidos

Projeção	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário base	374	374	374	374	374
Cenário alternativo A (baixa incidência)	351	351	351	351	351
Cenário alternativo B (alta incidência)	396	396	396	396	396

Fonte: Elaboração própria.

7.2.3. Cenários e participação no mercado

Para a análise proposta, foram considerados três cenários variando o percentual de pacientes que migrariam para a terapia combinada nos próximos anos. O pressuposto para adoção das projeções considera a migração gradual para a terapia combinada assumindo um cenário de 100% ao final de 5 anos. Ainda que esta recomendação seja uma alternativa a pacientes sem resposta a terapia convencional e que a sua manutenção dependa de evidências futuras quanto a efetividade desta prática no Brasil (baixa certeza da evidência), a projeção assume uma posição conservadora ao garantir a migração completa e consolidação desta tecnologia para pacientes imunossuprimidos.

No cenário de referência, adotou-se uma difusão da nova tecnologia que aumenta 10% a 20% a cada ano iniciando com cobertura de 30% a 100% em cinco anos. Nos cenários alternativos são apresentadas propostas com difusão lenta e difusão rápida da terapia combinada, refletindo inclusive diferentes perfis de difusão do medicamento miltefosina no país. Embora disponibilizada em 2021 a miltefosina ainda apresenta uma baixa taxa de difusão em algumas regiões do país, o que pode impactar na escolha da terapia combinada, além de outras questões que refletem a implementação e aceitabilidade de um medicamento com experiência de uso ainda recente no Brasil (Tabela 7).

Tabela 7. Cenários de participação de mercado para a terapia combinada em pacientes imunossuprimidos com diagnóstico de Leishmaniose visceral.

Tecnologia	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário A (valores médios)					
L-AMB	70%	60%	40%	20%	0%
L-AMB + miltefosina	30%	40%	60%	80%	100%
Cenário B (difusão lenta)					
L-AMB	80%	70%	50%	20%	0%
L-AMB + miltefosina	20%	30%	50%	80%	100%
Cenário C (difusão rápida)					
L-AMB	60%	50%	30%	20%	0%
L-AMB + miltefosina	40%	50%	70%	80%	100%

Legenda: L-AMB: Anfotericina B lipossomal;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: Elaboração própria.

7.2.4. Resultados

A AIO elaborada demonstrou que a incorporação da combinação de L-AMB + miltefosina (14 dias) para pacientes imunossuprimidos com LV resultaria na economia de recurso com um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de -R\$ 1.607.656,20 no cenário proposto (Tabela 8), podendo variar de -R\$ 1.362.777,74 no cenário com menor adesão e -R\$ 1.862.241,06 no cenário com maior adesão ao novo esquema terapêutico.

Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário (posologia da miltefosina administrada por 14 dias).

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário A (proposto)						
Atual	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 13.945.562,40
proposto	R\$ 2.633.532,85	R\$ 2.581.672,97	R\$ 2.477.953,22	R\$ 2.374.233,46	R\$ 2.270.513,71	R\$ 12.337.906,20
Incremental	-R\$ 155.579,63	-R\$ 207.439,51	-R\$ 311.159,26	-R\$ 414.879,02	-R\$ 518.598,77	-R\$ 1.607.656,20
Cenário B (difusão lenta)						
Atual	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 13.087.947,60
proposto	R\$ 2.520.248,25	R\$ 2.471.577,62	R\$ 2.374.23,35	R\$ 2.228.224,45	R\$ 2.130.883,18	R\$ 11.725.169,86
Incremental	-R\$ 97.341,27	-R\$ 146.011,90	-R\$ 243.353,17	-R\$ 389.365,07	-R\$ 486.706,34	-R\$ 1.362.777,74
Cenário C (difusão rápida)						
Atual	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 14.728.602,00
proposto	R\$ 2.726.633,22	R\$ 2.671.861,42	R\$ 2.562.317,83	R\$ 2.507.546,03	R\$ 2.398.002,44	R\$ 12.866.360,94
Incremental	-R\$ 219.087,18	-R\$ 273.858,98	-R\$ 383.402,57	-R\$ 438.174,37	-R\$ 547.717,96	-R\$ 1.862.241,06

Fonte: Elaboração própria.

A AIO elaborada demonstrou que a incorporação da combinação de L-AMB + miltefosina (28 dias) para pacientes imunossuprimidos com LV resultaria em economia de recurso acumulado em cinco anos de -R\$ 1.053.750,23 no cenário proposto (Tabela 9), podendo variar de -R\$ 893.242,82 no cenário com menor adesão e -R\$ 1.220.619,77 no cenário com maior adesão.

Tabela 9. Resultados da análise de impacto orçamentário (posologia da miltefosina administrada por 28 dias).

Cenário	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário A (proposto)						
Atual	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 2.789.112,48	R\$ 13.945.562,40
proposto	R\$ 2.687.136,65	R\$ 2.653.144,71	R\$ 2.585.160,82	R\$ 2.517.176,94	R\$ 2.449.193,05	R\$ 12.891.812,17
Incremental	-R\$ 101.975,83	-R\$ 135.967,77	-R\$ 203.951,66	-R\$ 271.935,54	-R\$ 339.919,43	-R\$ 1.053.750,23
Cenário B (difusão lenta)						
Atual	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 2.617.589,52	R\$ 13.087.947,60
proposto	R\$ 2.553.786,46	R\$ 2.521.884,93	R\$ 2.458.081,87	R\$ 2.362.377,28	R\$ 2.298.574,23	R\$ 12.194.704,78
Incremental	-R\$ 63.803,06	-R\$ 95.704,59	-R\$ 159.507,65	-R\$ 255.212,24	-R\$ 319.015,29	-R\$ 893.242,82
Cenário C (difusão rápida)						
Atual	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 2.945.720,40	R\$ 14.728.602,00
proposto	R\$ 2.802.118,07	R\$ 2.766.217,49	R\$ 2.694.416,33	R\$ 2.658.515,75	R\$ 2.586.714,59	R\$ 13.507.982,23
Incremental	-R\$ 143.602,33	-R\$ 179.502,91	-R\$ 251.304,07	-R\$ 287.204,65	-R\$ 359.005,81	-R\$ 1.220.619,77

Fonte: Elaboração própria.

7.2.5. Análise de sensibilidade

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Na análise de sensibilidade, as variáveis relacionadas à população foram ajustadas considerando uma variação de 20% em relação ao número de casos notificados na plataforma SINAN a fim de identificar desvios de notificação desses dados secundários. Assim, foram definidos os limites inferior e superior de 80% e 120%, respectivamente, para testar o impacto dessas oscilações sobre as estimativas orçamentárias. Para as variáveis de custo de aquisição dos medicamentos, foi utilizado o valor de compra da L-AMB praticado pelo convênio com a OPAS e o valor praticado de compra pelo valor CMED (PMGV 0%) que se aproxima do valor médio de compras públicas cadastradas no painel de preços da saúde. Foi ainda verificada a variação de preço do tratamento em função da posologia estabelecida para o uso da miltefosina, 14 ou 28 dias de tratamento.

Na análise proposta, a variável com maior impacto no modelo corresponde ao valor de aquisição da L-AMB, que pode variar muito o valor caso não seja adquirida pelo convênio com a OPAS, conforme ilustrado na Figura 9.

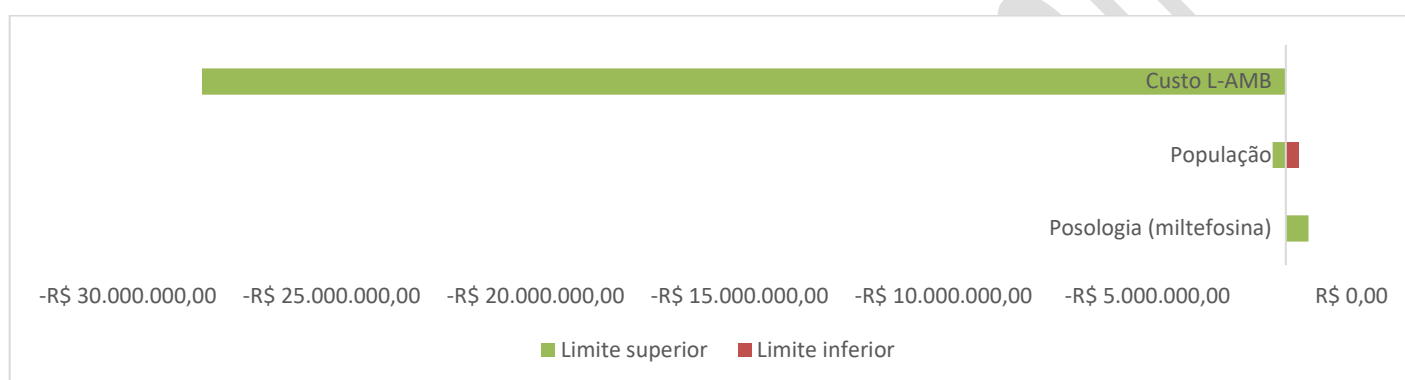


Figura 9. Análise de sensibilidade univariada - Diagrama de Tornado

Fonte: Elaboração própria

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas pesquisas estruturadas nas bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para tratamento de pessoas imunocomprometidas e com diagnóstico de leishmaniose visceral (LV) com indicação de uso de anfotericina B lipossomal associada à miltefosina (67–70). As buscas datam de março de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B55 (69).
- (2) ClinicalTrials: leishmaniasis visceral | Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (67).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Leishmania infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical (68).

Foram considerados, sem restrição de data, estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4, nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada; e tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), European Medicines

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (70–72). Foram excluídas as tecnologias constantes no manual de leishmanioses do Ministério da Saúde (73).

Em conclusão, no horizonte e condições da população apresentadas neste relatório, não foram identificados medicamentos potenciais para tratamento de pessoas imunocomprometidas e com diagnóstico de leishmaniose visceral (LV) com indicação de uso de anfotericina B lipossomal associada à miltefosina.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Realizou-se busca por recomendações nas seguintes agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*, *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* e *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)*. A pesquisa, a partir das palavras “leishmaniose visceral”, “Anfotericina” e “Miltefosina”, não localizou nenhuma recomendação.

10. RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

A diretriz da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes coinfectados pelo HIV na África Oriental e no Sudeste Asiático, publicada em 2022 (46), apresenta recomendações sobre a terapia combinada. A seção de tratamento informa que há evidências limitadas sobre o tratamento para LV-HIV na Índia, e o gerenciamento de casos foi baseado em evidências da Europa (com *L. infantum* como espécie causal em vez de *L. donovani*) e que as opções de tratamento são mais limitadas, pois as taxas de toxicidade e falha parasitológica são maiores. Na diretriz é recomendado o uso de monoterapia limitado a L-AMB sempre que possível, devido ao risco de resistência em focos antroponóticos. O teste de regimes combinados em pacientes coinfectados tem sido incentivado, pois eles têm as vantagens potenciais de melhor eficácia e menor dose geral, reduzindo assim os efeitos tóxicos. A terapia combinada com L-AMB e miltefosina é citada e deve ser avaliada para aumentar a eficácia do tratamento e possivelmente retardar o início da falta de resposta.

As diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas, elaborada pelo Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) recomendam o uso da L-AMB para pacientes imunocomprometidos e as anfotericina B

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

complexo lipídico/desoxicolato quando a L-AMB não estiver disponível (40). Não é apresentada discussão sobre o uso de terapia combinada ou demais opções para pacientes refratários e recidivantes.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente avaliação reuniu evidências clínicas e econômicas para a associação da L-AMB à miltefosina no tratamento da LV em pacientes com a coinfeção LV-HIV, em comparação à monoterapia com L-AMB. Do ponto de vista clínico, as evidências disponíveis são limitadas, baseando-se em apenas dois ensaios clínicos randomizados conduzidos em contextos endêmicos de *Leishmania donovani*. Os achados indicam tendência favorável à terapia combinada nos desfechos de taxa de cura inicial e sobrevida livre de recidiva, embora sem significância estatística. Observou-se consistência entre os estudos, mas a robustez das estimativas é limitada pelo pequeno número de participantes e eventos, além de intervalos de confiança amplos. Quanto à segurança, ambos os regimes apresentaram perfis semelhantes, com eventos adversos predominantemente leves a moderados, compatíveis com os efeitos esperados da L-AMB e da miltefosina. Em termos de aplicabilidade, ressalta-se que a extrapolação dos resultados para o contexto brasileiro deve considerar diferenças epidemiológicas e etiológicas relevantes, dado que no Brasil predomina a *Leishmania infantum*. Apesar dessas limitações, a combinação pode representar uma alternativa viável em pacientes refratários ou com maior risco de recidiva, desde que acompanhada de protocolos de farmacovigilância e geração de evidências locais.

Na perspectiva econômica, a conclusão da análise de custo-minimização variou conforme a posologia da miltefosina. O regime de 14 dias mostrou equivalência clínica e reduziu discretamente os custos diretos em comparação à monoterapia com L-AMB, enquanto o regime de 28 dias resultou em acréscimo de custos. Na análise de impacto orçamentário a incorporação da combinação com 14 dias de miltefosina pode gerar economia acumulada de até R\$ 1.6 milhão em cinco anos, dependendo do cenário de difusão, enquanto o esquema de 28 dias pode representar economia de aproximadamente 1 milhão no mesmo horizonte temporal. A análise de sensibilidade destacou o custo da L-AMB como a variável de maior influência nos resultados, evidenciando a relevância da negociação de preços e da eficiência na aquisição pública.

De forma integrada, os achados sugerem que, embora a evidência clínica ainda seja de baixa certeza e não sustente a recomendação da terapia combinada como primeira linha, a associação de L-AMB e miltefosina pode constituir abordagem plausível em cenário de elevada letalidade e ausência de alternativas, especificamente pacientes com coinfeção LV/HIV e evolução crônico-recidivante com comprovada refratariedade às abordagens convencionais disponíveis. A decisão de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) deve considerar não apenas a fragilidade das evidências, mas também a necessidade de ampliar opções terapêuticas em uma população de alta vulnerabilidade e elevada mortalidade. Portanto, recomenda-se cautela na adoção ampla da terapia combinada, priorizando seu uso em protocolos controlados, com monitoramento de efetividade e segurança no cenário nacional. A implementação deve ser

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

acompanhada de esforços de pesquisa multicêntrica no contexto latino-americano, a fim de consolidar evidências clínicas robustas e orientar políticas públicas que equilibrem eficácia terapêutica, segurança e sustentabilidade econômica.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 25/2026 esteve aberta durante o período de 9 a 19 de março de 2026 para a inscrição de interessados em participar da Perspectiva do Paciente sobre este tema. Entretanto, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas e centros de tratamento, mas não identificou um representante. Assim, não houve participação.

13. DISCUSSÃO NA APRECIÇÃO INICIAL DA CONITEC

Na 150ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos destacou que, embora haja escassez de evidências clínicas para o tema, os resultados disponíveis indicam benefício clínico do efeito sinérgico da anfotericina B lipossomal no tratamento da leishmaniose visceral. Ressaltou-se o caráter negligenciado da doença, a necessidade de avançar no controle da LV com a redução das recidivas e casos de falha terapêutica, bem como a importância de mais estudos para avaliar a efetividade e segurança dos tratamentos para a espécie predominante no Brasil, *Leishmania infantum*.

O Comitê enfatizou a escassez de evidências sobre o assunto e necessidade de uso de evidência indireta, mas ponderou sobre o uso já estabelecido desta combinação em outros países, mostrando-se como uma alternativa viável para ampliar o tratamento dos casos refratários. Destacou-se também que os estudos em questão incluíram população HIV positivo, e não contemplaram todo o grupo de imunocomprometidos, como os pacientes transplantados, dessa forma o uso da tecnologia precisa ser direcionado apenas ao grupo para o qual há evidências.

Durante as discussões, abordaram-se aspectos relativos, ao monitoramento do uso dessa tecnologia pelos pacientes, que envolve além de uma tecnologia sem histórico de uso na população brasileira no controle desta doença, o acesso a um medicamento teratogênico. O monitoramento do uso foi proposto pela área técnica responsável, que relatou experiência prévia em outros processos de implementação, envolvendo o medicamento miltefosina.

Considerando o conjunto das evidências clínicas, os resultados favoráveis da análise econômica e do impacto orçamentário, bem como a relevância da tecnologia para o tratamento de casos de insucesso terapêutico, o Comitê deliberou por recomendação preliminar favorável à incorporação da anfotericinas B lipossomal associada miltefosina no tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 150ª Reunião Ordinária, realizada em 08 (oito) de abril de 2026, deliberaram, por unanimidade, pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar favorável à incorporação anfotericina B lipossomal associada à miltefosina para o tratamento da leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos. A decisão fundamentou-se na particularidade da condição clínica, no conjunto das evidências clínicas, nos resultados favoráveis da análise econômica e do impacto orçamentário, considerando que esta é uma opção terapêutica importante diante da falta de alternativas disponíveis para casos de insucesso do tratamento nesta população.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

15. REFERÊNCIAS

1. Jain S, Madjou S, Agua J, Maia-Elkhoury A, Valadas S, Warusavithana S, et al. Global leishmaniasis surveillance updates 2023: 3 years of the NTD road map [Internet]. Geneva; 2023 Nov. Disponível em: <https://iris.who.int/items/934ec3b4-659f-45d1-87e1-9823c7c19ce9>
2. WHO. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a rationale for continued investment in tackling neglected tropical diseases 2021–2030. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. Nagi N. Bangladesh eliminates visceral leishmaniasis. *Lancet Microbe*. 2024;5(5):e420.
4. Pandey DK, Alvar J, Den Boer M, Jain S, Gill N, Argaw D, et al. Kala-Azar elimination in India: Reflections on success and sustainability. Vol. 17, *International Health*. Oxford University Press; 2025. p. 416–22.
5. Bezerra JMT, de Araújo VEM, Barbosa DS, Martins-Melo FR, Werneck GL, Carneiro M. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(9):e0006697.
6. PAHO. Leishmaniasis: Epidemiological Report for the Americas. No. 11 (December 2022). Washington, DC, USA; 2022.
7. de Melo SN, Barbosa DS, Bruhn FRP, Camara DCP, Simões TC, Buzanovsky LP, et al. Spatio-temporal relative risks and priority areas for visceral leishmaniasis control in Brazil, between 2001 and 2020. *Acta Trop*. 2023;242:106912.
8. Bruhn FRP, Werneck GL, Barbosa DS, Câmara DCP, Simões TC, Buzanovsky LP, et al. Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis in Brazil: A nonlinear regression analysis. *Zoonoses Public Health*. 2024;71(2):144–56.
9. Cota G, Erber AC, Schernhammer E, Simões TC. Inequalities of visceral leishmaniasis case-fatality in Brazil: A multilevel modeling considering space, time, individual and contextual factors. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(7):e0009567.
10. Dhaliwal A, Chauhan A, Aggarwal D, Davda P, David M, Amel-Kashipaz R, et al. Donor acquired visceral leishmaniasis following liver transplantation. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(7):690–4.
11. Zanelli M, Tafuni A, Sanguedolce F, Zizzo M, Palicelli A, Simonetti E, et al. Visceral leishmaniasis associated with B-cell chronic lymphocytic leukemia: report of a case and review of the literature. *Life*. 2022;12(2):185.
12. Akhoundi M, Kuhls K, Cannet A, Votýpka J, Marty P, Delaunay P, et al. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004349.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

13. Tesfaye E, Fissehatsion K, Terefe B, Enawgaw B. Haematological abnormalities in visceral leishmaniasis patients attending Gondar University Hospital; retrospective study. *Int J HIV AIDS Prev Educ Behav Sci.* 2017;3(5):48–53.
14. Koster KL, Laws HJ, Troeger A, Meisel R, Borkhardt A, Oommen PT. Visceral leishmaniasis as a possible reason for pancytopenia. *Front Pediatr.* 2015;3:59.
15. Goto H, Lindoso JAL. Immunity and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2004;37:615–23.
16. Rai AK, Thakur CP, Singh A, Seth T, Srivastava SK, Singh P, et al. Regulatory T cells suppress T cell activation at the pathologic site of human visceral leishmaniasis. *PLoS One.* 2012;7(2):e31551.
17. Hermida M d'El R, De Melo CVB, Lima I dos S, Oliveira GG de S, Dos-Santos WLC. Histological disorganization of spleen compartments and severe visceral leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:394.
18. Coura-Vital W, Araújo VEM de, Reis IA, Amancio FF, Reis AB, Carneiro M. Prognostic factors and scoring system for death from visceral leishmaniasis: an historical cohort study in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(12):e3374.
19. Costa CHN, Werneck GL, Costa DL, Holanda TA, Aguiar GB, Carvalho AS, et al. Is severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? A case control study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:386–92.
20. Luz KG, Tuon FF, Duarte MIS, Maia GM, Matos P, Ramos AM de O, et al. Cytokine expression in the duodenal mucosa of patients with visceral leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:393–5.
21. da Silva TAM, Morais MHF, Lopes HM de OR, Gonçalves SA, Magalhães F do C, Amâncio FF, et al. Prognostic factors associated with death from visceral leishmaniasis: a case-control study in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114(5):346–54.
22. Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(6):e1153.
23. Oliveira RA, Silva LS V, Carvalho VP, Coutinho AF, Pinheiro FG, Lima CG, et al. Visceral leishmaniasis after renal transplantation: report of 4 cases in northeastern Brazil. *Transplant Infectious Disease.* 2008;10(5):364–8.
24. Postorino MC, Bellantoni M, Catalano C, Caridi G, De Rosa M, Seck S, et al. Visceral leishmaniasis reactivation in transplant patients: a minireview with report of a new case. *J Nephrol.* 2011;24(4):530–4.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

25. Belo VS, Struchiner CJ, Barbosa DS, Nascimento BWL, Horta MAP, da Silva ES, et al. Risk factors for adverse prognosis and death in American visceral leishmaniasis: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2982.
26. Calvopiña M, Toro M, Bastidas-Caldes C, Vasco-Julio D, Muñoz G. A fatal case of disseminated histoplasmosis by *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* misdiagnosed as visceral leishmaniasis—molecular diagnosis and identification. *Pathogens*. 2023;12(9):1112.
27. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clinical and vaccine immunology*. 2002;9(5):951–8.
28. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, Lopez-Velez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3021.
29. Moura AS, Lopes HMR de O, Mourão MVA, Morais MHF. Performance of a rapid diagnostic test for the detection of visceral leishmaniasis in a large urban setting. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(5):589–93.
30. Freire ML, Machado de Assis T, Oliveira E, Moreira de Avelar D, Siqueira IC, Barral A, et al. Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(7):e0007484.
31. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Rabello A. Efficacy of anti-leishmania therapy in visceral leishmaniasis among HIV infected patients: a systematic review with indirect comparison. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(5):e2195.
32. Freire ML, de Avelar DM, Pedras MJ, Alves LL, de Faria VCS, Saraiva L, et al. Impact of age and immune status on the accuracy of rapid diagnostic tests for visceral leishmaniasis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025;19(6):e0013087.
33. De Ruiter CM, Van Der Veer C, Leeflang MMG, Deborggraeve S, Lucas C, Adams ER. Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3147–55.
34. Vieira AVB, Farias PCS, Silva Nunes Bezerra G, Xavier AT, Sebastião Da Costa Lima Júnior M, Silva ED Da, et al. Evaluation of molecular techniques to visceral leishmaniasis detection in asymptomatic patients: a systematic review. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(5):493–504.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV [Internet]. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 1–111 p. Available from: <http://editora.saude.gov.br>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

36. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Editora MS; 2014.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde : volume 2. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Ministério da Saúde Brasília; 2011.
39. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : Rename 2024 [recurso eletrônico] [Internet]. 1st ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. 1–252 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf
40. PAHO. Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição [Internet]. Washington, D.C.: OPAS; 2022. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56487>
41. van Griensven J, Dorlo TPC, Diro E, Costa C, Burza S. The status of combination therapy for visceral leishmaniasis: An updated review. *Lancet Infect Dis.* 2024;24(1):e36–46.
42. Musa A, Khalil E, Hailu A, Olobo J, Balasegaram M, Omollo R, et al. Sodium stibogluconate (SSG) & paromomycin combination compared to SSG for visceral leishmaniasis in East Africa: a randomised controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6):e1674.
43. WHO. Control of the leishmaniasis: Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22–26 March 2010. WHO Technical Report Series, editor. Geneva: World Health Organization; 2010. 1–202 p.
44. Diro E, Blesson S, Edwards T, Ritmeijer K, Fikre H, Admassu H, et al. A randomized trial of AmBisome monotherapy and AmBisome and miltefosine combination to treat visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1):e0006988.
45. Burza S, Mahajan R, Kazmi S, Alexander N, Kumar D, Kumar V, et al. AmBisome monotherapy and combination AmBisome–miltefosine therapy for the treatment of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus in India: a randomized open-label, parallel-arm, phase 3 trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2022;75(8):1423–32.
46. WHO. WHO guidelines for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. Geneva; 2022.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumenta. Brasília; 2018 Oct.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

48. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 56, DE 30 DE OUTUBRO DE 2018. Brasília; 2018 Oct.
49. FDA. IMPAVIDO safely and effectively [Internet]. 2014. Available from: www.fda.gov/medwatch.
50. ANVISA. Consultas: Anfotericina B. 2025 [citado 15 de setembro de 2025]. Acessado 15 set 2025. 2025.
51. Paesel & Lorei GmbH & Co. Impavido. <https://www.drugs.com/impavido.html>. 2025.
52. WHO. Statement on miltefosine - Potential ocular disorders in patients treated with miltefosine for post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). [https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-\(pkdl\)](https://www.who.int/news/item/10-02-2022-statement-on-miltefosine---potential-ocular-disorders-in-patients-treated-with-miltefosine-for-post-kala-azar-dermal-leishmaniasis-(pkdl)). WHO; 2022.
53. ANVISA. Consultas: Anfotericina B. 2025 [citado 15 de setembro de 2025]; <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/355400?nomeProduto=anfotericina>. Acessado 15 set 2025.
54. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
55. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019;366.
56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
57. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October. 2013;2013:15.
58. Organization WH. WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. World Health Organization; 2022.
59. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;372:n71.
60. Abongomera C, Diro E, de Lima Pereira A, Buyze J, Stille K, Ahmed F, et al. The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (AmBisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: A retrospective cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006527.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

61. Abongomera C, Diro E, Vogt F, Tsoumanis A, Mekonnen Z, Admassu H, et al. The risk and predictors of visceral leishmaniasis relapse in human immunodeficiency virus-coinfected patients in Ethiopia: a retrospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(10):1703–10.
62. Ademe M, Osorio Y, Howe R, Atnafu S, Mulaw T, Fikre H, et al. Hematological and clinical features associated with initial poor treatment outcomes in visceral leishmaniasis patients with and without HIV coinfection in Gondar, northwest Ethiopia. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8(1):36.
63. Ritmeijer K. Visceral Leishmaniasis / HIV co-infection: Current challenges and perspectives Experience from the Field. In Barcelona: 7th European Congress of Tropical Medicine and International Health, October 2011
64. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination treatment for visceral leishmaniasis patients coinfected with human immunodeficiency virus in India. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(8):1255–62.
65. Carnielli JBT, Monti-Rocha R, Costa DL, Sesana AM, Pansini LNN, Segatto M, et al. Natural resistance of *Leishmania infantum* to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2019;101(4):789.
66. Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2025 Feb 5]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
67. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
68. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
69. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta ensaios clínicos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/?cid10=A90&fasesEstudo=3&situacoesEstudo=3&tiposMedicamento=2>
70. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta medicamentos. [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
71. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

72. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
73. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de leishmaniose visceral-recomendações clínicas para a redução da letalidade [Internet]. [citado 11 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/leishmaniose-visceral/manual-de-leishmaniose-visceral-recomendacoes-clinicas-para-a-reducao-da-letalidade/view>
74. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 5 de fev. de 2026.
75. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 5 de fev. de 2026.
76. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 5 de fev. de 2026.
77. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 5 de fev. de 2026.
78. (Orange Book). Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 5 de fev. de 2026.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro A. Estratégia de busca nas bases de dados consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	<p>#1: (Leishmaniasis, Visceral[MeSH Terms]) OR (Leishmaniasis, Visceral) OR (Visceral Leishmaniasis) OR (Kala-Azar) OR (Kala Azar) OR (Black Fever) OR (Fever, Black) OR (Leishmania infantum[MeSH Terms]) OR (Leishmania infantum) OR (Leishmania (Leishmania) infantum) OR (Leishmania chagasi) OR (chagasi, Leishmania) OR (Leishmania infantum chagasi)</p> <p>#2: (Immunocompromised Host[MeSH Terms]) OR (Immunocompromised Host) OR (Immunocompromised Patient) OR (Immunocompromised Patients) OR (Patient, Immunocompromised) OR (Patients, Immunocompromised) OR (HIV Infections[MeSH Terms]) OR (HIV Infections) OR (HIV Infection) OR (Infection, HIV) OR (Infections, HIV) OR (Coinfection, HIV) OR (Coinfections, HIV) OR (HIV Coinfection) OR (HIV Coinfections) OR (Transplants[MeSH Terms]) OR (Transplants) OR (Transplant) OR (Organ Transplants) OR (Organ Transplant) OR (Immunosuppressive Agents[MeSH Terms]) OR (Immunosuppressive Agents) OR (Agents, Immunosuppressive) OR (Immunosuppressive Agent) OR (Agent, Immunosuppressive) OR (Immunosuppressant) OR (Immunosuppressants) OR (Immunosuppression Therapy[MeSH Terms]) OR (Immunosuppression Therapy) OR (Immunosuppression Therapies) OR (Therapies, Immunosuppression) OR (Therapy, Immunosuppression) OR (Antirejection Therapy) OR (Immunosuppressive Therapy) OR (Immunosuppressive Therapies) OR (Immunosuppression) OR (Immunosuppressions) OR (Therapy, Antirejection) OR (Cyclosporine[MeSH Terms]) OR (Cyclosporine) OR (Ciclosporin) OR (Cyclosporin) OR (Tacrolimus[MeSH Terms]) OR (Tacrolimus)</p> <p>#3: ("Drug Therapy"[Mesh]) OR (Chemotherapy) OR (Chemotherapies) OR (Pharmacotherapy) OR (Pharmacotherapies) OR (Therapy, Drug) OR (Drug Therapies) OR (Therapies, Drug)</p> <p>#4: (Amphotericin B[MeSH Terms]) OR (Amphotericin B) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (Fungizone) OR (Amphocil) OR (Amphotericin) OR (liposomal amphotericin B) OR (liposomal amphotericin B) OR (L-AmB) OR (AmBisome) OR (Abelcet) OR (NSC-527017) OR (amphotericin B lipid complex)</p> <p>#5: ("amphotericin B, deoxycholate drug combination" [Supplementary Concept]) OR ((amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B-deoxycholate) OR (amphotericin B deoxycholate) OR (D-AmB cpd) OR (HAmB-DOC) OR (amphotericin B - deoxycholate))</p> <p>#6: (Meglumine Antimoniate[MeSH Terms]) OR (Meglumine Antimoniate) OR (Glucantime) OR (N-Methylglucamine Antimonate) OR (N Methylglucamine Antimonate) OR (Antimony Sodium Gluconate[MeSH Terms]) OR (Antimony Sodium Gluconate) OR (Antimony Gluconate Sodium) OR (Stibogluconate Sodium) OR (Sodium, Stibogluconate) OR (Sodium Stibogluconate) OR (Stibogluconate, Sodium) OR (Pentostam) OR (Triostam) OR (Stibatin) OR (Antimony Gluconic Acid)</p> <p>#7: "miltefosine" [Supplementary Concept] OR HDPC OR hexadecylphosphocholine OR n-hexadecylphosphorylcholine OR Impavido OR D 18506 OR D-18506 OR D18506 OR Miltex</p> <p>#8: ("Drug Combinations"[Mesh]) OR (Combinations, Drug OR Drug Combination OR Combination, Drug)</p> <p>(#1 AND #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)</p>	973
EMBASE (via Elsevier)	<p>#1 ('visceral leishmaniasis'/exp OR 'black fever' OR 'kala azar' OR 'kala-azar' OR 'kala-azar leishmaniasis' OR 'leishmaniasis visceralis' OR 'leishmaniasis, visceral' OR 'post-kala-azar dermal leishmaniasis' OR 'visceral leishmaniasis' OR 'leishmania infantum'/exp OR 'leishmania donovani infantum' OR 'leishmania infantum' OR 'leishmania mediterranea')</p> <p>#2 ('immunocompromised patient'/exp OR 'compromised host' OR 'compromized host' OR 'immune compromise' OR 'immune compromised host' OR 'immune compromised patient' OR 'immunocompromise' OR 'immunocompromised host' OR 'immunocompromised patient' OR 'immunocompromized host' OR 'immunocompromized patient' OR 'human immunodeficiency virus infection'/exp OR 'hiv (htlv-iii) infection' OR 'hiv disease' OR 'hiv diseases' OR 'hiv infection' OR 'hiv infections' OR 'hiv seropositivity' OR 'htlv-iii infection' OR 'htlv-iii-lav infection' OR 'human immunodeficiency virus infection' OR 'disease caused by hiv' OR 'disease caused by human immunodeficiency virus' OR 'disease due to human immunodeficiency virus' OR 'human t-lymphotropic virus type iii/lymphadenopathy-associated virus infection' OR 'human immunodeficiency virus (hiv) disease' OR 'human immunodeficiency virus (hiv) infection' OR 'human immunodeficiency virus disease' OR 'human immunodeficiency virus infections' OR 'human immunodeficiency virus syndrome' OR</p>	2.125

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
	<p>'infection by hiv' OR 'infection by htlv-iii' OR 'infection by the human immunodeficiency virus' OR 'infection caused by hiv' OR 'infection caused by human immunodeficiency virus' OR 'infection due to hiv' OR 'infection due to human immunodeficiency virus' OR 'infection of human immunodeficiency virus' OR 'transplantation'/exp OR 'graft surgery' OR 'grafting surgery' OR 'serial transplantation' OR 'surgical grafting' OR 'tissue and organ procurement' OR 'transplantation' OR 'transplantation surgery' OR 'transplants' OR 'immunosuppressive agent'/exp OR 'drug, immunosuppressive' OR 'immune suppressant' OR 'immuno suppressive drug' OR 'immunodepressant' OR 'immunodepressant agent' OR 'immunosuppressant' OR 'immunosuppressant agent' OR 'immunosuppressant drug' OR 'immunosuppressive agent' OR 'immunosuppressive agents' OR 'immunosuppressive drug' OR 'immunosuppressive substance' OR 'immunosuppressives' OR 'immunosuppressor' OR 'immunosuppressive treatment'/exp OR 'anti-rejection therapy' OR 'antirejection therapy' OR 'artificial immunodepression' OR 'artificial immunosuppression' OR 'immune depressive therapy' OR 'immune depressive treatment' OR 'immune suppression' OR 'immuno depressing treatment' OR 'immuno depressive treatment' OR 'immuno suppression' OR 'immuno suppressive therapy' OR 'immuno suppressive treatment' OR 'immunodepressing treatment' OR 'immunodepression therapy' OR 'immunodepression treatment' OR 'immunodepressive therapy' OR 'immunodepressive treatment' OR 'immunosuppression' OR 'immunosuppression therapy' OR 'immunosuppression, active' OR 'immunosuppressive therapy' OR 'immunosuppressive treatment' OR 'transplantation reaction inhibition' OR 'cyclosporine'/exp OR 'tacrolimus'/exp)</p> <p>#3 ('therapy'/exp OR 'combination therapy' OR 'disease therapy' OR 'disease treatment' OR 'diseases treatment' OR 'disorder treatment' OR 'disorders treatment' OR 'efficacy, therapeutic' OR 'illness treatment' OR 'medical therapy' OR 'medical treatment' OR 'multiple therapy' OR 'polytherapy' OR 'somatotherapy' OR 'therapeutic action' OR 'therapeutic efficacy' OR 'therapeutic intervention' OR 'therapeutic trial' OR 'therapeutic trials' OR 'therapeutics' OR 'therapy' OR 'therapy, medical' OR 'treatment effectiveness' OR 'treatment efficacy' OR 'treatment, medical' OR 'drug combination'/exp OR 'drug therapy'/exp OR 'amphotericin b'/exp OR 'ambiosome' OR 'amfostat' OR 'amfotericin b' OR 'ampho moronal' OR 'ampho-moronal' OR 'amphocin' OR 'amphomoronal' OR 'amphotericin b' OR 'amphozone' OR 'b amphotericin' OR 'fungilin' OR 'sinunase' OR '1 deoxy 1 (methylamino) glucitol antimonate' OR 'antimony n methylglucamine' OR 'glucantim' OR 'glucantime' OR 'glucantine' OR 'meglumine antimonate' OR 'meglumine antimoniate' OR 'methylglucamine antimonate' OR 'methylglucamine antimoniate' OR 'n methylglucamine antimonate' OR 'n methylglucamine antimoniate' OR 'n methylglucamine antimononic acid' OR 'protostib' OR 'rp 2168' OR 'wr 214975aj' OR 'meglumine antimonate'/exp OR 'miltefosine'/exp OR 'd 18506' OR 'd18506' OR 'hexadecyl 2 (trimethylammonio) ethyl phosphate' OR 'hexadecylphosphocholine' OR 'hexadecylphosphorylcholine' OR 'impavido' OR 'miltefosine' OR 'miltex' OR 'phosphorylcholine, hexadecyl' OR 'tf 002' OR 'tf002')</p> <p>#4 [embase]/lim</p>	
<p>Central (via Cochrane Library)</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Visceral] explode all trees</p> <p>#2 Leishmaniasis, Visceral OR Visceral Leishmaniasis OR Black Fever OR Fever, Black OR Kala-Azar OR Kala Azar</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Leishmania infantum] explode all trees</p> <p>#4 Leishmania infantum OR Leishmania chagasi subsp. Chagasi OR Leishmania chagasi chagasi OR chagasi, Leishmania OR Leishmania chagasi OR Leishmania (Leishmania) chagasi OR chagasi chagasi, Leishmania OR Leishmania donovani chagasi OR Leishmania infantum chagasi OR chagasi, Leishmania chagasi OR chagasi, Leishmania infantum OR infantum chagasi, Leishmania OR donovani chagasi, Leishmania OR infantum, Leishmania leishmania OR donovani infantum, Leishmania OR Leishmania (Leishmania) infantum OR infantum, Leishmania donovani OR leishmania infantum, Leishmania OR Leishmania leishmania infantum OR Leishmania donovani infantum</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Immunocompromised Host] explode all trees</p> <p>#7 Immunocompromised Host OR Patients, Immunocompromised OR Host, Immunocompromised OR Immunocompromised Patients OR Immunocompromised Patient OR Patient, Immunocompromised OR Hosts, Immunocompromised OR Immunosuppressed Host OR Host, Immunosuppressed OR Immunocompromised Hosts OR Hosts, Immunosuppressed OR Immunosuppressed Hosts</p> <p>#8 MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees</p> <p>#9 HIV Infections OR Coinfections OR HIV OR HIV Coinfections OR Coinfection, HIV OR HIV Coinfection OR Infection, HTLV-III-LAV OR Infection, HTLV-III OR HTLV-III-LAV Infections OR HIV Infection OR</p>	<p>114</p>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
	<p>Infections, HTLV-III OR HTLV-III Infection OR Infection, HIV OR Infections, HIV OR Infections, HTLV-III-LAV OR HTLV III Infections OR HTLV-III Infections OR T-Lymphotropic Virus Type III Infections, Human OR HTLV III LAV Infections OR T Lymphotropic Virus Type III Infections, Human OR HTLV-III-LAV Infection</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees</p> <p>#11 Transplantations OR Transplants OR Transplants, Tissue OR Graft, Tissue OR Tissue Grafts OR Tissue Transplants OR Grafts, Tissue OR Transplant, Tissue OR Tissue Graft OR Tissue Transplant OR Graft; Transplant OR Grafts OR Grafts, Organ OR Organ Graft OR Graft, Organ OR Transplants, Organ OR Organ Grafts OR Organ Transplants OR Transplant, Organ OR Organ Transplant OR Cell Transplants; Cell Transplant OR Transplants, Cell OR Transplant, Cell</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees</p> <p>#13 Immunosuppressive Agents OR Agents, Immunosuppressive OR Immunosuppressants OR Immunosuppressant OR Agent, Immunosuppressive OR Immunosuppressive Agent</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Tacrolimus] explode all trees</p> <p>#16 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees</p> <p>#18 Drug Therapy OR Therapy, Drug OR Pharmacotherapies OR Pharmacotherapy OR Chemotherapy OR Chemotherapies OR Therapies, Drug OR Drug Therapies</p> <p>#19 #17 OR #18</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Amphotericin B] explode all trees</p> <p>#21 Amphotericin B OR Amphotericin B Colloidal Dispersion OR Fungizone OR Amphotericin B Cholesterol Dispersion OR Amphotericin OR Amphocil</p> <p>#22 #20 OR #21</p> <p>#23 MeSH descriptor: [Meglumine Antimoniate] explode all trees</p> <p>#24 Meglumine Antimoniate OR N Methylglucamine Antimonate OR N-Methylglucamine Antimonate OR Glucantime</p> <p>#25 #22 OR #24</p> <p>#26 miltefosine OR HDPC OR hexadecylphosphocholine OR n-hexadecylphosphorylcholine OR Impavido OR D 18506 OR D-18506 OR D18506 OR Miltex</p> <p>#27 MeSH descriptor: [Drug Combinations] explode all trees</p> <p>#28 Combination, Drug OR Drug Combination OR Combinations, Drug</p> <p>#29 #27 OR #28</p> <p>#30 (#5 AND #16) AND (#19 OR #22 OR #25 OR #26 OR #29)</p>	
LILACS (via BVS)	<p>#1 ((mh:(leishmaniose visceral)) OR (leishmaniose visceral) OR (mh:(leishmaniasis, visceral)) OR (leishmaniasis, visceral) OR (calazar) OR (febre negra) OR (mh:(leishmania infantum)) OR (leishmania infantum) OR (leishmania (leishmania) chagasi) OR (leishmania (leishmania) infantum) OR (leishmania chagasi) OR (leishmania chagasi chagasi) OR (leishmania chagasi ssp. chagasi) OR (leishmania infantum chagasi))</p> <p>#2 ((mh:(hospedeiro imunocomprometido)) OR (hospedeiro imunocomprometido) OR (mh:(immunocompromised host)) OR (immunocompromised host) OR (mh:(huésped inmunocomprometido)) OR (huésped inmunocomprometido) OR (hospedeiro imunossuprimido) OR (mh:(infecções por hiv)) OR (infecções por hiv) OR (mh:(hiv infections)) OR (hiv infections) OR (mh:(infecciones por vih)) OR (infecciones por vih) OR (coinfecção pelo hiv) OR (coinfecção por hiv) OR (mh:(infecções oportunistas relacionadas com a aids)) OR (infecções oportunistas relacionadas com a aids) OR (mh:(aids-related opportunistic infections)) OR (aids-related opportunistic infections) OR (mh:(infecciones oportunistas relacionadas con el sida)) OR (infecciones oportunistas relacionadas con el sida) OR (infecções oportunistas relacionadas com aids) OR (infecções oportunistas relacionadas com o hiv) OR (mh:(transplante)) OR (transplante) OR (mh:(transplantation)) OR (transplantation) OR (mh:(imunossuppressores)) OR (imunossuppressores) OR (mh:(immunosuppressive agents)) OR (immunosuppressive agents) OR (mh:(inmunosupresores)) OR (inmunosupresores) OR (agente imunossupressor) OR (agentes imunossupressores) OR (droga imunossupressora) OR (fármaco imunossupressor) OR (fármacos imunossupressores) OR (imunossupressor) OR (mh:(terapia de imunossupressão)) OR (terapia de imunossupressão) OR (mh:(immunosuppression therapy)) OR (immunosuppression therapy) OR (mh:(terapia de inmunosupresión)) OR (terapia de inmunosupresión) OR (imunossupressão) OR (terapia antirrejeição) OR (terapia imunossupressiva) OR (mh:(ciclosporina))</p>	54

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
	OR (ciclosporina) OR (mh:(cyclosporine)) OR (cyclosporine) OR (mh:(tacrolimo)) OR (tacrolimo) OR (tacrolimus) OR (tacrolimus) #3 (((mh:(quimioterapia combinada)) OR (quimioterapia combinada) OR (mh:(drug therapy, combination)) OR (drug therapy, combination) OR (farmacoterapia combinada) OR (polifarmacoterapia) OR (poliquimioterapia) OR (quimioterapia de combinação) OR (terapia farmacológica combinada) OR (terapia medicamentosa combinada) OR (tratamento farmacológico combinado) OR (tratamento medicamentoso combinado) OR (tratamento com combinação de fármacos) OR (tratamento com combinação de medicamentos) OR (tratamento com fármacos combinados) OR (tratamento com medicamentos combinados)) OR ((mh:(anfotericina b)) OR (anfotericina b) OR (mh:(amphotericin b)) OR (amphotericin b) OR (mh:(anfotericina b)) OR (anfotericina b) OR (mh:(antimoniato de meglumina)) OR (antimoniato de meglumina) OR (mh:(meglumine antimoniate)) OR (meglumine antimoniate) OR (antimoniato de n-metilglucamina) OR (glucantime) OR (miltefosina)) OR ((amphotericin b, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin b-deoxycholate) OR (amphotericin b deoxycholate) OR (d-amb cpd) OR (hamb-doc) OR (amphotericin b - deoxycholate))) #4 db:("IBECS" OR "LILACS" OR "PubMed-not-MEDLINE" OR "PAHOIRIS" OR "SES-SP" OR "BDNPAR" OR "BIGG") AND instance:"regional" #1 AND #2 AND #3 AND #4	
	Total	3.266

Busca realizada em 21/06/2025.

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICES

APÊNDICE 1. ESTUDOS EXCLUÍDOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA E MOTIVOS DA EXCLUSÃO.

Autor	Ano	Título	Motivo da exclusão
Ademe <i>et al.</i>	2023	Hematological and clinical features associated with initial poor treatment outcomes in Visceral Leishmaniasis patients with and without HIV coinfection in Gondar, Northwest Ethiopia.	Comparador
Mahajan <i>et al.</i>	2023	Tuberculosis in patients co-infected with Visceral Leishmaniasis and HIV – a new diagnostic and management challenge.	Desfecho
Paho	2023	Synthesis of evidence and recommendations: guideline for the treatment of leishmaniasis in the Region of the Americas.	Tipo de estudo
Burzi	2022	Guidelines for visceral leishmaniasis and HIV co-infection.	Tipo de estudo
Who	2022	WHO GUIDELINE for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia.	Tipo de estudo
Kip <i>et al.</i>	2021	Low antileishmanial drug exposure in HIV-positive visceral leishmaniasis patients on antiretrovirals: An Ethiopian cohort study.	Desfecho
Burza <i>et al.</i>	2019	A randomized trial of AmBisome® single therapy and combination of AmBisome® and miltefosine for the treatment of Kala Azar in HIV positive patients in India.	Tipo de estudo
Burza <i>et al.</i>	2019	A randomized trial of AmBisome® monotherapy and combination of AmBisome® and miltefosine for the treatment of VL in HIV positive patients in India.	Tipo de estudo
Abongomera <i>et al.</i>	2018	The initial effectiveness of liposomal amphotericin B (AmBisome) and miltefosine combination for treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in Ethiopia: A retrospective cohort study.	Comparador
Abongomera <i>et al.</i>	2017	The risk and predictors of visceral Leishmaniasis relapse in Human Immunodeficiency Virus-coinfected patients in Ethiopia: a retrospective cohort study.	Comparador
Kimutai <i>et al.</i>	2017	Safety and effectiveness of Sodium Stibogluconate and Paromomycin combination for the treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: results from a Pharmacovigilance Programme.	Comparador
Mahajan <i>et al.</i>	2015	Combination treatment for visceral leishmaniasis patients co-infected with human immunodeficiency virus in India.	Comparador
Burza <i>et al.</i>	2016	Combination treatment for visceral leishmaniasis patients co-infected with human immunodeficiency virus in India.	Tipo de estudo
Diro <i>et al.</i>	2013	Efficacy trial of Ambisome given alone and Ambisome given in combination with Miltefosine for the treatment of VL HIV positive Ethiopian patients.	Tipo de estudo
Faucher <i>et al.</i>	2013	The pentamidine-miltefosine combination as an alternative to liposomal amphotericin B for treating Leishmania infantum visceral leishmaniasis in the immunodeficient host.	População

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Collini <i>et al.</i>	2009	Successful use of miltefosine and sodium stibogluconate, in combination, for the treatment of an HIV-positive patient with visceral leishmaniasis: a case report and brief review of the literature.	População
Mastroianni	2004	Liposomal amphotericin B and rHuGM-CSF for treatment of visceral leishmaniasis in AIDS.	População
Cascio <i>et al.</i>	1997	Epidemiologic surveillance of visceral leishmaniasis in Italy.	Desfecho
Laguna <i>et al.</i>	1994	Assessment of allopurinol plus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV.	Comparador

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE 2. PATENTES VIGENTES

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (74), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO) (75), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI) (76), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) (77) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA) (78), com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. A busca foi realizada em 5 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave: ["\"liposomal amphotericin B\" OR \"ambisome\""] AND ["\"miltefosine\""]
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo “Contenha o Número do Pedido” o número de depósito do documento de patente nacional.

Foram considerados apenas os documentos de patente vigentes e relacionados à tecnologia e condição clínica, identificados por meio da pesquisa citada. Informações referentes a documentos em fase de avaliação ou em domínio público, no âmbito do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), foram desconsideradas.

Ressalta-se que os resultados dependem das estratégias de busca e das bases consultadas, podendo existir documentos relevantes não identificados devido a variações terminológicas ou atrasos de indexação nas bases de dados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136