



Brasília, DF | Abril de 2026

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Formulações lipídicas de anfotericina B para o
tratamento da leishmaniose visceral

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

Glaucia Cota

Luiz Henrique Batista Monteiro

Sarah Nascimento Silva

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Aline do Nascimento

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 - CITEC/DGITS/ SCTIE/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

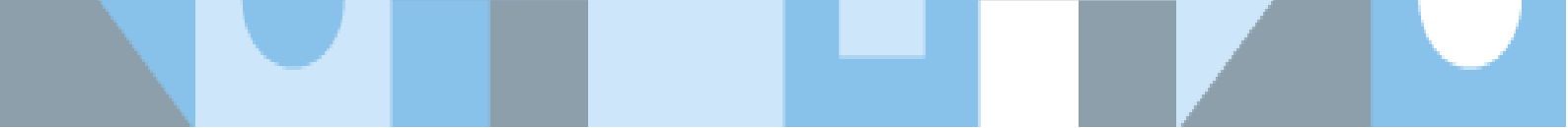
Cecília Menezes Farinasso - CGATS/DGITS/ SCTIE /MS

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



Relatório preliminar

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 em Saúde (SCTIE) – 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. Estrutura química da anfotericina B.	20
Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	28
Figura 3. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina pela ferramenta RoB2.	34
Figura 4. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.	40
Figura 5. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato para o desfecho cura definitiva (A) e eventos adversos (B), pela ferramenta RoB2.	57
Figura 6. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B desoxicolato para o desfecho cura definitiva e eventos adversos, pela ferramenta ROB 2.	58
Figura 7. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B lipossomal para o desfecho cura definitiva e eventos adversos, pela ferramenta ROB 2.	58
Figura 8. Árvore de decisão aplicada na modelagem e interpretação dos dados.	66
Figura 9. Diagrama de tornado das análises de sensibilidade univariada das anfotericinas B	75
Figura 10. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.	76
Figura 11. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade univariada.	81

Lista de Quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica das formulações lipídicas de anfotericina B.	21
Quadro 2. Contraindicações e advertências das formulações lipídicas de anfotericinas B.	22
Quadro 3. Principais eventos adversos associados ao uso das formulações lipídicas de anfotericinas B.	23
Quadro 4. Comparativo entre o preço e o preço praticado em compras públicas de anfotericinas.	24
Quadro 5. Pergunta estruturada para elaboração do parecer técnico científico.	25
Quadro 6. Principais características da revisão sistemática incluída.	29
Quadro 7. Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	31
Quadro 8. Certeza de evidência para a comparação anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina.	36
Quadro 9. Pergunta complementar estruturada para elaboração do parecer técnico científico.	38
Quadro 10. Principais características das revisões sistemáticas incluídas.	43
Quadro 11. Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.	47
Quadro 12. Certeza de evidência para a comparação Anfotericina B lipossomal e Anfotericina B desoxicolato.	60
Quadro 13. Certeza de evidência para a comparação Complexo Lipídico de Anfotericina B e Anfotericina B desoxicolato.	61
Quadro 14. Certeza de evidência para a comparação Complexo Lipídico de Anfotericina B e Anfotericina B lipossomal.	62
Quadro 15. Parâmetros da avaliação econômica.	66

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

Lista de Tabelas

Tabela 1. Frequência e proporção de eventos adversos relacionados ao tratamento por classe de sistema de órgãos e braços de intervenção.	33
Tabela 2. Taxas de cura definitiva (6 meses) em estudos que compararam anfotericina B lipossomal com anfotericina B desoxicolato, com diferentes históricos de tratamento prévio.	49
Tabela 3. Cura inicial (até o dia 30 do tratamento) nos estudos que compararam anfotericina B lipossomal com anfotericina B desoxicolato.	50
Tabela 4. Proporção de recidiva em até seis meses após o tratamento com anfotericina B lipossomal vs anfotericina B desoxicolato.	50
Tabela 5. Frequência e proporção de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento por classe de sistema de órgãos e braços de intervenção.	51
Tabela 6. Eventos adversos durante e 30 dias após o tratamento com anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato.	52
Tabela 7. Reações infusionais durante tratamento de participantes indianos com LV tratados com anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal.	52
Tabela 8. Frequência de eventos adversos entre os participantes com LV tratados com anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato.	53
Tabela 9. Reações associadas à infusão em participantes indianos com LV tratados com anfotericina B desoxicolato <i>versus</i> complexo lipídico de anfotericina B.	54
Tabela 10. Reações associadas à infusão em participantes indianos com LV tratados com anfotericina B lipossomal <i>versus</i> complexo lipídico de anfotericina B.	56
Tabela 11. Parâmetros considerados no modelo.	68
Tabela 12. Preço de aquisição dos medicamentos.	69
Tabela 13. Peso médio ponderado por sexo de acordo com distribuição dos casos por faixa etária.	69
Tabela 14. Custo do tratamento com antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal.	70
Tabela 15. Custo individual estimado do tratamento de LV com AM e formulações lipídicas de anfotericina B (L-AMB e ABLC) de acordo com a faixa etária.	70
Tabela 16. Custo de administração e monitoramento laboratorial do tratamento da leishmaniose visceral.	71
Tabela 17. Diferentes custos diretos considerados no modelo econômico.	72
Tabela 18. Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade.	73
Tabela 19. Razão de custo-efetividade incremental.	74
Tabela 20. Custo médio total por paciente para o tratamento da leishmaniose visceral.	77

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

Tabela 21. Casos de LV já cobertos pelo critério atual para uso de L-AMB entre os anos 2020 e 2024 e estimativa da população elegível para ampliação de uso para L-AMB.....	77
Tabela 22. Estimativa do número de casos de LV no Brasil em projeções de alta e baixa incidência	78
Tabela 23. Participação de mercado das formulações lipídicas de anfotericina B e AM no tratamento da LV no Brasil entre 2026 e 2030 em diferentes cenários de difusão da tecnologia.....	79
Tabela 24. Impacto orçamentário da incorporação das formulações lipídicas de anfotericina B para todos os casos de LV, em diferentes cenários de incidência e em diferentes proporções de uso das duas formulações disponíveis.	79
Tabela 25. MHT para tratamento de primeira linha de pessoas com LV	82

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	12
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	12
3.	RESUMO EXECUTIVO	13
4.	CONTEXTO	16
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral.....	16
4.2.	Patogênese e manifestações clínicas.....	17
4.3.	Diagnóstico	18
4.4.	Tratamento recomendado.....	18
4.4.1.	Formulações lipídicas de anfotericina B	19
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS	21
5.1.	Contraindicações	22
5.2.	Precauções e advertências	23
5.3.	Eventos adversos	23
5.4.	Preço da tecnologia	24
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	25
6.1.	Pergunta de Pesquisa Principal.....	25
6.2.	Seleção dos estudos.....	26
6.3.	Extração dos Dados.....	26
6.4.	Análise dos Dados.....	26
6.5.	Avaliação do Risco de Viés.....	27
6.6.	Avaliação da Qualidade da Evidência	27
6.7.	Resultados da busca - Formulações lipídicas de anfotericina B vs. Antimoniato de meglumina	27
6.7.1.	Descrição dos estudos incluídos	28
6.7.2.	Efeitos desejáveis da tecnologia	32
6.7.3.	Efeitos indesejáveis da tecnologia	32
6.7.4.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	34

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

6.7.5.	Certeza geral das evidências (GRADE)	34
6.7.6.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	37
6.8.	Análise complementar - formulações lipídicas de anfotericina B.....	38
6.8.1.	Pergunta de Pesquisa Complementar	38
6.8.2.	Resultado da busca - comparação entre formulações de anfotericina B	39
6.8.3.	Descrição dos estudos incluídos	40
6.8.4.	Resultados dos estudos - síntese da evidência.....	49
6.8.5.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	56
6.8.6.	Certeza geral da evidência (GRADE)	58
6.8.7.	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	63
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	65
7.1.	Avaliação econômica	65
7.1.1.	Estrutura do modelo.....	65
7.1.2.	Premissas metodológicas e perspectiva	66
7.1.3.	Desfechos clínicos.....	67
7.1.4.	Custos	68
7.1.5.	Resultados	74
7.1.6.	Limitações	76
7.2.	Análise de impacto orçamentário.....	76
7.2.2.	População elegível	77
7.2.3.	Cenários e participação no mercado	78
7.2.4.	Resultados	79
7.2.5.	Análise de sensibilidade.....	80
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	81
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	82
10.	RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	83
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
12.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	84

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

13.	DISCUSSÃO NA APRECIÇÃO INICIAL DA CONITEC.....	85
14.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	85
15.	REFERÊNCIAS	87
16.	APÊNDICES.....	94

Relatório preliminar

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

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório apresenta a avaliação da eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso das formulações lipídicas de anfotericina B, em comparação com os antimoniais pentavalentes, para o tratamento da leishmaniose visceral (LV) considerando sua adoção como primeira escolha terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). A anfotericina B lipossomal já se encontra incorporada no SUS para grupos específicos de pacientes, e a anfotericina B complexo lipídico para o programa estratégico de micoses sistêmicas. A presente avaliação examina as evidências disponíveis quanto à ampliação das anfotericinas, incluindo a formulação complexo lipídico como estratégia terapêutica no manejo da LV. Essa é uma demanda advinda do processo de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da LV. O estudo que suporta este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, 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 (L-AMB) e anfotericina B complexo lipídico

Indicação: Tratamento da leishmaniose visceral (LV)

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

Introdução: A leishmaniose visceral (LV) é uma doença parasitária negligenciada que representa um importante problema de saúde pública global devido à sua elevada morbidade e letalidade. O Brasil concentra a maior parte dos casos da América Latina e apresenta um padrão de transmissão progressivamente urbanizado, com ampla disseminação territorial e impacto desproporcional sobre populações socialmente vulneráveis. Historicamente, os antimoniais pentavalentes, particularmente o antimoniato de meglumina, constituem o tratamento clássico e a primeira escolha terapêutica para a LV no Brasil e em diversos países endêmicos. No entanto, seu uso está associado a importantes limitações, toxicidade cardíaca, pancreática e hepática, com restrição de uso em diferentes situações. A anfotericina B surgiu como alternativa terapêutica aos antimoniais. Sua primeira formulação disponível, a anfotericina B desoxicolato (d-AMB), demonstrou elevada eficácia contra o parasito, mas apresenta importante toxicidade, especialmente nefrotoxicidade e reações infusionais, o que impõe desafios operacionais ao seu uso em larga escala. Com o objetivo de reduzir a toxicidade e melhorar o perfil farmacológico da anfotericina B, foram desenvolvidas formulações lipídicas que apresentam diferenças estruturais e farmacocinéticas. Entre elas destacam-se a anfotericina B lipossomal (L-AMB), na qual o fármaco é encapsulado em lipossomas, e o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), cuja molécula está associada a uma matriz lipídica. Essas diferenças podem influenciar o perfil de segurança, a distribuição tecidual e os esquemas terapêuticos utilizados. No Brasil, a anfotericina B lipossomal já é recomendada desde 2013, por meio de nota técnica do Ministério da Saúde, como terapia de escolha para pacientes com maior risco de evolução desfavorável, incluindo crianças, idosos, gestantes e indivíduos imunocomprometidos, além de pacientes com contraindicação ao uso de antimoniais. Essa formulação apresenta melhor perfil de segurança, maior tolerabilidade clínica e permite esquemas terapêuticos mais curtos com elevada eficácia. Diante desse contexto, este relatório reúne as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do uso das formulações lipídicas de anfotericinas B em comparação aos antimoniais no tratamento da LV. Adicionalmente, o relatório apresenta evidências da L-AMB e ABLC, com o objetivo de subsidiar respectivamente a ampliação do uso e incorporação dessas tecnologias no tratamento da LV no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Pergunta de pesquisa principal: Qual é a eficácia e a segurança das formulações lipídicas de anfotericina B, em comparação ao antimoniato de meglumina, no tratamento da leishmaniose visceral?

Pergunta de pesquisa complementar: Qual é a eficácia e segurança comparativa das diferentes formulações de anfotericina B (lipossomal, complexo lipídico, dispersão coloidal e desoxicolato) no tratamento da leishmaniose visceral?

Evidências clínicas a partir da pesquisa principal: A investigação sobre a eficácia e a segurança das formulações lipídicas de anfotericina B resultou em uma base de evidências limitada. A estratégia de busca identificou uma revisão sistemática (RS) e dois ensaios clínicos randomizados (ECR) brasileiros (um deles com resultados não publicados). Destaca-se que as evidências comparativas disponíveis com antimoniais pentavalentes referem-se especificamente à L-AMB, não tendo sido identificados estudos que comparassem diretamente o ABLC ao antimoniato de meglumina (AM). Os principais desfechos avaliados foram: cura definitiva (em 6 meses), melhora clínica (em 30 dias), recidiva, descontinuação por evento adverso (EA), ocorrência de EA e óbito. Para cura definitiva em 6 meses, o ECR publicado por Romero et al., 2017 mostrou proporções de 87,2% no grupo L-AMB versus 77,5% no grupo AM (diferença: 9,7 p.p.; IC95%: -0,28 a 19,68; $p = 0,06$), enquanto o ensaio não publicado (Melo, 2013) demonstrou 90,9% (10/11) para L-AMB e 81,8% (9/11) para AM. De forma consistente, a metanálise em rede apresentou razão de chances de 0,54 (IC95%: 0,10–2,86), indicando eficácia comparável entre L-AMB e AM (Bashir et al., 2023). Para eventos adversos, a revisão sistemática sugeriu maior frequência de eventos adversos graves associada à L-AMB quando considerada a comparação indireta com múltiplas alternativas terapêuticas. No entanto, a comparação direta do ECR brasileiro mostrou menor ocorrência geral de eventos adversos relacionados ao tratamento ($p = 0,045$), menor proporção de eventos adversos graves ($p = 0,029$) e menor taxa de descontinuação do tratamento por toxicidade ($p = 0,003$) no grupo L-AMB em relação ao antimoniato de meglumina (AM). A certeza da evidência (GRADE) foi classificada como muito baixa para o desfecho cura definitiva e baixa para o desfecho

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

eventos adversos, em razão do risco de viés muito grave nos ensaios clínicos incluídos e da imprecisão substancial nas estimativas de cura. Considerando que as evidências disponíveis para a comparação com antimoniais concentram-se na formulação lipossomal, foi realizada uma busca e análise complementar para examinar comparativamente as diferentes formulações de anfotericina B utilizadas no tratamento da LV.

Evidências clínicas a partir da pesquisa complementar: Utilizou-se uma estratégia de busca ampliada para identificar ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e revisões sistemáticas que comparassem direta ou indiretamente diferentes formulações de anfotericina B utilizadas em monoterapia no tratamento da leishmaniose visceral. As quatro revisões sistemáticas identificadas incluíram 25 ensaios clínicos randomizados, dos quais quatro compararam diretamente L-AMB e d-AMB. Entretanto, verificou-se que alguns estudos relevantes não haviam sido incorporados nessas revisões, incluindo a tese de doutorado de Melo (2013), conduzida no Brasil, e o ensaio clínico randomizado multicêntrico brasileiro conduzido por Romero et al. (2017). Dessa forma, foram considerados seis ensaios clínicos randomizados realizados na Índia, Nepal e Brasil, com amostras variando entre 30 e 484 participantes. Nos ensaios conduzidos na Índia e no Nepal, as proporções de cura definitiva variaram entre 88% e 100% para as diferentes formulações, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No estudo brasileiro de Romero et al. (2017), a proporção de cura definitiva foi de 87,5% entre os participantes tratados com L-AMB e de 80,5% entre aqueles tratados com d-AMB. De forma geral, os resultados indicam eficácia semelhante entre as formulações de anfotericina B, independentemente do regime posológico utilizado. Em relação à segurança, a ocorrência de eventos adversos foi consistentemente maior entre os participantes tratados com d-AMB quando comparados àqueles tratados com L-AMB. Apenas um ensaio clínico randomizado (Sundar et al., 2004) comparou diretamente a ABLC com a L-AMB. Nesse estudo, a proporção de cura definitiva aos seis meses foi de 92,2% no grupo tratado com ABLC e 96,1% no grupo tratado com L-AMB, sem diferença significativa. Embora os resultados sugiram eficácia semelhante entre as formulações, observou-se perfil de segurança superior para L-AMB e ABLC respectivamente e pior tolerabilidade para a d-AMB.

Avaliação econômica: Uma análise de custo-efetividade foi realizada utilizando uma modelagem do tipo árvore de decisão considerando o horizonte temporal de 6 meses, período necessário para mensurar o desfecho de cura definitiva. Foi proposto o uso das anfotericinas em diferentes contextos de participação da L-AMB e ABLC. A eficácia incremental das anfotericinas B em relação ao AM correspondeu à 0,10 e os custos incrementais variaram conforme proporção de uso das formulações, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 23.955,05 para o uso exclusivo da L-AMB, R\$ 24.100,74 para a proporção de 75% de L-AMB e R\$24.246,44 para o uso equitativo das duas formulações, comparado ao AM. A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que as anfotericinas B apresentam maior custo total de tratamento e um leve incremento de benefício clínico, representado principalmente em relação a taxa de cura. Dentre as limitações, ressalta-se a simplificação do modelo dada a ausência de dados, sobretudo dos desfechos de segurança.

Análise do impacto orçamentário: Foram analisadas as consequências financeiras da indicação das anfotericinas B como primeira linha para o tratamento da LV para todos os casos. Utilizou-se a abordagem epidemiológica, a partir do número de casos notificados nos últimos 4 anos. Os resultados indicam que essa mudança geraria um impacto orçamentário de R\$5.886.851,87 em cinco anos no cenário proposto para o uso equitativo entre as formulações, podendo variar de R\$3.947.664,87 no cenário com baixa incidência de casos e difusão da formulação ABLC (25%) a R\$ 7.580.732,67 no cenário mais agressivo com o predomínio do uso da formulação L-AMB. A análise de sensibilidade evidenciou que o preço da compra das anfotericinas B é o fator de maior impacto financeiro, caso a medicamento não seja adquirido por custo reduzido, tal como se dá hoje, em função de acordo intermediado pela OMS.

Recomendações internacionais: Não foram encontradas, nas diretrizes das principais agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), recomendações que tenham abordado o uso da L-AMB para LV.

Recomendações de diretrizes nacionais e internacionais: Nas Américas, as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomendam a anfotericina B lipossomal (L-AMB) como tratamento de primeira escolha para a leishmaniose visceral causada por *Leishmania infantum* em todos os grupos de pacientes, incluindo crianças, adultos e indivíduos imunocomprometidos. Essa recomendação também se aplica à região do Mediterrâneo, onde a mesma espécie é endêmica, e baseia-se na elevada eficácia e no melhor perfil de segurança da L-AMB em comparação às formulações convencionais de anfotericina B. De forma semelhante, a OMS recomenda a L-AMB como terapia de primeira linha na Índia e em outros países do sul da Ásia, onde a doença é causada por *Leishmania*

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

donovani. Já na África Oriental, onde a mesma espécie predomina, a eficácia da L-AMB é mais limitada, sendo considerada uma alternativa terapêutica, enquanto a combinação de antimônio pentavalente e paromomicina permanece como tratamento de primeira escolha. As diretrizes da OMS e da OPAS também ressaltam que a maior parte das evidências clínicas disponíveis se refere à L-AMB, havendo poucos estudos robustos sobre as demais formulações de anfotericina B (desoxicolato, dispersão coloidal e complexo lipídico). Por isso, embora possam ser utilizadas na ausência da L-AMB, as recomendações para essas formulações são limitadas pela escassez de evidências comparativas de alta qualidade.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada LXE408, uma tecnologia potencial para o tratamento oral de pessoas com leishmaniose visceral. Os ensaios, de fase 2, incluíram pessoas entre 12 e 45 anos de idade, sendo um concluído em 2025, entretanto sem resultados divulgados. A tecnologia foi designada órfã pela FDA em março de 2025.

Considerações finais: Os achados indicam que as formulações lipídicas de anfotericina B representam uma alternativa terapêutica eficaz com um perfil de segurança superior ao AM. No que se refere à comparação entre as formulações de anfotericina B, as evidências identificadas indicam que o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) apresenta eficácia semelhante à observada para outras formulações e menor toxicidade renal quando comparada à anfotericina B desoxicolato (d-AMB), porém com maior frequência de reações infusionais em comparação à anfotericina B lipossomal (L-AMB). A d-AMB está associada a maior frequência de eventos adversos, particularmente nefrotoxicidade, alterações hematológicas e reações infusionais, quando comparada às formulações lipídicas. Diante desse contexto, um racional técnico consistente é manter a L-AMB como formulação preferencial, em virtude de sua evidência mais robusta e melhor perfil de segurança, ao mesmo tempo em que se incorpora a ABLC como alternativa terapêutica complementar, particularmente em situações de indisponibilidade da L-AMB ou como estratégia programática para ampliar a cobertura terapêutica. A implementação dessa abordagem deve considerar as diferenças de evidência, segurança e custo entre as formulações, estabelecendo critérios claros de uso e monitoramento. Essa estratégia permite aumentar a resiliência do sistema de saúde, ampliar o acesso a tratamentos mais seguros e reduzir a dependência de formulações mais tóxicas, mantendo alinhamento com princípios de efetividade clínica, sustentabilidade econômica e equidade no acesso ao tratamento da leishmaniose visceral.

Perspectiva do paciente: As Chamadas Públicas nº 26/2026 e nº 27/2026 da Perspectiva do Paciente, abertas de 9 a 19 de março de 2026, não receberam 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 relevante das anfotericinas lipídicas no tratamento da leishmaniose visceral, especialmente em relação ao perfil de segurança comparado ao antimônio de meglumina, tratamento de primeira escolha. Ressaltou-se o caráter negligenciado da doença e a necessidade de avançar no controle da LV e redução das recidivas e casos de falha terapêutica. O Comitê enfatizou o perfil de segurança favorável das anfotericinas lipídicas, reconhecendo o papel da anfotericina B complexo lipídico, ainda não incorporada no SUS, comparado às alternativas disponíveis e necessidade de ofertar mais opções para minimizar eventos adversos, destacando as limitações de acesso e variações do mercado para disponibilidade das anfotericinas.

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 das anfotericinas lipídicas para tratamento o tratamento da leishmaniose visceral no SUS. A decisão fundamentou-se na particularidade da condição clínica, no conjunto das evidências clínicas, a análise econômica e o impacto orçamentário favoráveis, bem como no perfil de segurança favorável da tecnologia, a limitação e os riscos do tratamento atualmente disponível.

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), ou Calazar, é uma patologia infecciosa negligenciada, com ampla distribuição geográfica, tendo sua transmissão registrada em mais de 80 países. A carga global da doença é considerável, com dados epidemiológicos apontando para 50.000 a 90.000 novos casos anualmente. Todavia, é observada acentuada subnotificação, posto que apenas 25% a 45% dos casos são reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) (1). Do ponto de vista etiológico, a LV é uma parasitose grave cujos agentes são protozoários do gênero *Leishmania* Ross, 1903. Duas espécies principais são responsáveis pela maioria dos casos em humanos: *Leishmania (Leishmania) donovani* (Laveran & Mesnil, 1903), de ciclo predominantemente antroponótico e prevalente na Ásia e no leste Africano, e *Leishmania (Leishmania) infantum* Nicolle, 1908, de caráter zoonótico, encontrada na América Latina e na bacia do Mediterrâneo. O curso clínico da doença, na ausência de intervenção terapêutica adequada, é marcado por elevada mortalidade, o que a estabelece como um problema de saúde pública de grande relevância (2).

A maior parte da carga global da doença concentra-se em três focos eco-epidemiológicos principais: o leste da África, que responde por 73% dos casos, seguido pelo Brasil (12%) e pelo subcontinente indiano (6%). Observou-se uma redução global de 62% nos casos notificados entre 2014 e 2023 (de 30.801 para 11.762), um declínio ocasionado particularmente pelo esforço empreendido na implementação do plano de eliminação da doença no sul da Ásia. Atualmente, 95% dos casos mundiais estão concentrados em 13 países; entre eles, Brasil, Etiópia, Quênia e Sudão somam 60% da carga global, cada um reportando mais de 1.000 casos por ano (2).

No Brasil, que se configura como o epicentro da LV na América Latina, o perfil epidemiológico sofreu uma notável transformação. O padrão, inicialmente restrito a áreas rurais do Nordeste, expandiu-se, caracterizando um processo de urbanização e periurbanização da transmissão, que avançou para as regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste. A ampla disseminação territorial da doença é evidenciada pelo registro de casos em mais de 5.700 municípios, abrangendo todas as unidades federativas entre 2007 e 2020 (3). O país experimentou um aumento progressivo da incidência entre 1990 e 2016, resultando em uma carga de mais de dois milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) apenas em 2016 (4). Embora se observe uma tendência de queda no número de casos desde 2017, os níveis de transmissão permanecem classificados como muito intensos, com taxas entre 7,05 e 19,93 casos por 100 mil habitantes (5). A distribuição nacional é marcadamente heterogênea, com as regiões Norte e Nordeste apresentando as maiores taxas de incidência e letalidade. O Nordeste é responsável por aproximadamente dois terços das notificações do país e concentra o maior número de municípios com risco relativo elevado (6,7).

Diante de sua importância, a LV foi incluída pela OMS como uma endemia prioritária a ser eliminada como problema de saúde pública até 2030 (8). Destaca-se que progressos significativos já foram alcançados em outros países, com Bangladesh sendo a primeira nação a receber a validação da OMS em 2017 (9) e a Índia atingindo o limiar de eliminação em 2023 (10). Em contrapartida, o Leste da África mantém estimativas de até 30 mil ocorrências anuais em

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

meio à subnotificação. De modo geral, a LV afeta predominantemente populações em situação de vulnerabilidade, como trabalhadores rurais e grupos deslocados. O perfil demográfico mais comum é o de crianças, com exceção do norte da Etiópia, onde a doença prevalece em homens jovens, principalmente trabalhadores migrantes, população na qual se observa a maior taxa de coinfeção HIV/LV, próxima a 20% (2).

4.2. Patogênese e manifestações clínicas

O ciclo biológico do parasita é dimórfico, alternando entre a forma promastigota no tubo digestório do inseto vetor e a forma amastigota, que se prolifera nos tecidos do hospedeiro vertebrado (11). A transmissão no contexto brasileiro possui caráter zoonótico, sendo mediada pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectados, com destaque para as espécies *Lutzomyia longipalpis* e *Lutzomyia cruzi* como vetores primários (11,12). A transmissão é favorecida por condições ambientais específicas, visto que a densidade populacional dos vetores tende a se elevar seguindo-se períodos chuvosos (13).

Uma vez inoculadas pelo vetor, as formas promastigotas são prontamente internalizadas por células fagocitárias, como macrófagos e células dendríticas. No ambiente intracelular, ocorre a diferenciação para a forma amastigota, que se replica no interior dos fagolisossomos. A partir daí, o parasita dissemina-se pelo sistema reticuloendotelial, infectando preferencialmente órgãos como linfonodos, fígado, baço e medula óssea (14,15). A cronificação da infecção deve-se à habilidade do parasita em modular as defesas do hospedeiro. Uma resposta imune celular do tipo Th1, caracterizada pela produção de IFN- γ e IL-12, é fundamental para conter o parasita. Em contraste, a manifestação clínica da doença está vinculada a um desvio da resposta para os perfis Th2 e Treg, com alta produção de IL-10, uma citocina que suprime os mecanismos de eliminação do parasita e está correlacionada a um prognóstico desfavorável (16,17).

Existe associação consistente, embora não uniforme, entre carga parasitária elevada e severidade da LV; no entanto, essa relação é modulada por fatores do hospedeiro, genótipo do parasita e cronologia da doença. A intensa multiplicação das formas amastigotas, particularmente no fígado e no baço, induz hipertrofia dos tecidos e compromete a função desses órgãos, o que clinicamente se traduz em hepatoesplenomegalia. O aumento acentuado do baço pode culminando em hiperesplenismo pode contribuir para as alterações hematológicas como anemia, leucopenia e trombocitopenia, essencialmente relacionada à infiltração medular (15,18). Adicionalmente, o processo inflamatório crônico e a fibrose decorrente podem resultar em sequelas permanentes, como a manutenção da esplenomegalia, mesmo após a cura parasitológica (19).

A maior parte dos indivíduos infectados pelo parasita *Leishmania* são assintomáticos, sendo que a progressão para a forma ativa da doença ocorre em uma minoria dos casos, estimada em aproximadamente 10%, e esta condição pode levar ao óbito se não for tratada (20). O tempo de incubação da doença é variável, podendo durar de semanas a meses, e sua evolução clínica é tipicamente dividida em estágios. O estágio inicial caracteriza-se por febre de longa duração e aumento do baço. Conforme a doença avança para a fase de estado, o paciente apresenta perda de peso contínua, palidez associada à anemia severa, hepatomegalia e esplenomegalia, e um agravamento das citopenias (21).

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

No estágio final da enfermidade, ocorre uma degradação acentuada da condição clínica do paciente, manifestada por desnutrição severa, inchaço nas pernas, acúmulo de líquido na cavidade abdominal (ascite), coloração amarelada da pele e mucosas (icterícia) e fenômenos hemorrágicos, incluindo petéquias e sangramentos espontâneos (21).

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado estão diretamente relacionados a prevenção de óbitos por LV. Em virtude dos sinais e sintomas serem inespecíficos, deve-se considerar a combinação da avaliação clínica com testes laboratoriais. A suspeição clínica inicia-se na presença de febre associada à esplenomegalia em indivíduos que residem ou visitaram áreas de transmissão. Do ponto de vista laboratorial, achados mais significativos são a presença de citopenias, nomeadamente anemia, leucopenia e trombocitopenia (22,23).

Os métodos parasitológicos continuam sendo considerados o padrão ouro clássico para a confirmação definitiva da infecção a partir da visualização microscópica das formas amastigotas do parasito. Essa abordagem apresenta alta especificidade, contudo, sua sensibilidade é intrinsecamente dependente do sítio anatômico puncionado, variando de 53-86% em aspirados de medula óssea para mais de 90% em aspirados esplênicos. Embora a punção esplênica ofereça maior sensibilidade, trata-se de um procedimento invasivo, associado a risco de complicações graves como sangramento e perfuração de órgão na transição tóracoabdominal, o que restringe sua execução a centros de referência especializados (24,25). Diante dessas limitações, a recomendação atual como primeira linha de investigação para LV são os métodos sorológicos, em especial os testes imunocromatográficos rápidos baseados no antígeno recombinante rK39. Os testes rápidos foram introduzidos no Brasil em 2009, sendo marcados por sua simplicidade operacional, rapidez e baixo custo, particularmente úteis em cenários de recursos limitados. Todavia, apresentam limitações diagnósticas relevantes, como a incapacidade de discriminar infecção ativa de exposição prévia, devido à persistência de anticorpos após a cura, em indivíduos assintomáticos de áreas endêmicas podem apresentar resultados positivos e um desempenho menor especialmente em pacientes imunossuprimidos e crianças com idade inferior a três anos (26).

Os métodos moleculares, em especial a reação em cadeia da polimerase (PCR) permite a amplificação de ácidos nucleicos do parasito mesmo em condições de baixa carga parasitária, superando as limitações da sorologia, especialmente em pacientes com resposta imune humoral comprometida. Atualmente, as demandas de infraestrutura laboratorial e os custos operacionais representam barreiras para sua incorporação rotineira e universal (27).

4.4. Tratamento recomendado

Os antimoniais pentavalentes, como estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina, foram usados como primeira linha de tratamento para a LV durante muitas décadas. No entanto, são medicamentos com perfil de segurança desfavorável, associados a toxicidade hepática, muscular e pancreática, restrição de uso em pacientes com disfunções orgânicas e potencial de causar eventos adversos graves como arritmia cardíaca e pancreatite aguda (28,29). Nos últimas

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

quinze anos, novas opções foram introduzidas, incluindo a anfotericina B lipossomal (L-AMB), paromomicina (PM) e miltefosina (MF), esta última aprovada também para a leishmaniose cutânea. Apesar de seus avanços, essas terapias apresentam limitações significativas, como administração parenteral, tempo de tratamento prolongado, dor associada a injeções intramusculares, toxicidade, necessidade de cadeia de frio e, no caso da MF, baixa tolerabilidade gastrointestinal e potencial teratogenicidade, exigindo contracepção adequada por seis meses (28).

No Brasil, o tratamento da LV disponibilizado no Sistema Único de Saúde (SUS) inclui o antimoniato de meglumina (AM) e a anfotericina B (desoxicolato e lipossomal). De acordo com o manual de leishmanioses do Ministério da Saúde, a escolha entre as opções disponíveis deve considerar a faixa etária do paciente, presença de gravidez e comorbidades (30). Atualmente, a L-AMB é recomendada para condições específicas, incluindo extremos de idade, pacientes transplantados ou portadores de infecção pelo HIV, gestantes ou casos com critérios de gravidade, além de que tenham contraindicações ou que manifestem toxicidade ou refratariedade ao uso dos antimoniais pentavalentes (20,30).

Em 2017, o estudo conduzido por Romero et al, comparou os tratamentos anfotericina B desoxicolato, também chamada de anfotericina B convencional (C-AMB), L-AMB e a combinação de L-AMB e antimoniato de meglumina com antimoniato de meglumina isolado (31). As análises finais por intenção de tratar não demonstraram diferença significativa entre as taxas de cura aos 6 meses entre os braços experimentais e o comparador. Em termos de segurança, a monoterapia com L-AMB apresentou perfil superior em relação à AM, com menor frequência de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento, menor proporção de pacientes com pelo menos um EA grave e menor proporção de EA que levaram à descontinuação definitiva do tratamento. O estudo subsidiou a recomendação da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) de uso da L-AMB para tratamento de pacientes pediátricos e adultos não imunocomprometidos (32).

A L-AMB representa um avanço no tratamento da LV, com atividade comprovada *in vitro* e *in vivo* contra *Leishmania spp.*, apresentando alta taxa de cura (>90%) e menor toxicidade renal em comparação à C-AMB (33,34). Estudos clínicos demonstram sua eficácia em dose única, especialmente na Ásia, enquanto combinações com PM são exploradas na África Oriental para melhorar a resposta em casos graves ou contraindicados aos antimoniais (35,36). Na América Latina, a L-AMB é recomendada como primeira linha devido à eficácia e perfil de segurança (32). Entretanto, o alto custo da L-AMB, o número limitado de fabricantes e a dependência da cadeia de frio representam obstáculos significativos para sua implementação em larga escala. Além disso, a crescente disponibilidade de medicamentos similares levanta questões sobre comparabilidade terapêutica, pois há pouca evidência clínica robusta avaliando eficácia, segurança e perfil farmacocinético dessas formulações alternativas em comparação com os produtos originais (37).

4.4.1. Formulações lipídicas de anfotericina B

A anfotericina B é um antifúngico macrolídeo poliênico, produzido a partir de um processo fermentativo pelo *Streptomyces nodosus* (Figura 1). A molécula atua por ligação ao ergosterol presente na membrana plasmática dos fungos,

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

promovendo alterações na permeabilidade celular e levando à morte fúngica. A anfotericina B é insolúvel em solução salina em pH normal, sendo formulada com o desoxicolato de sódio, a d-AMB, que resulta em agregados em forma de fita que formam uma dispersão coloidal mista (38). Logo após a infusão intravenosa, a anfotericina B rapidamente dissocia-se do desoxicolato, ligando-se em 95-99% às lipoproteínas plasmáticas, com bom perfil farmacocinético. No entanto, o principal fator limitante do uso da d-AMB é a toxicidade, manifestada por reações relacionadas à infusão e nefrotoxicidade, incluindo lesão renal aguda (38–40).

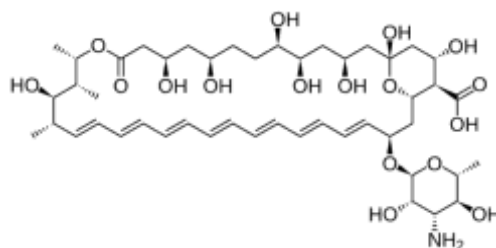


Figura 1. Estrutura química da anfotericina B.

De forma a melhorar o perfil de segurança, atenuar a toxicidade e aumentar o potencial terapêutico da anfotericina B, foram desenvolvidas novas formulações lipídicas. A anfotericina B apresenta baixa solubilidade, mas sua incorporação a formulações lipídicas favorece a preparação para infusão parenteral e protege o fármaco contra degradação enzimática ou inativação por fatores imunobiológicos do hospedeiro. Os lipossomas modificam o perfil farmacocinético, promovendo liberação lenta e reduzindo a exposição de tecidos vulneráveis, como os rins. A composição do carreador lipídico assegura a associação estável da anfotericina B, prevenindo o vazamento não controlado e facilitando a captação do complexo por monócitos circulantes, com conseqüente direcionamento mais eficiente aos sítios de infecção (38).

De maneira geral, a formulação lipídica é o principal determinante da farmacocinética e da distribuição tecidual da anfotericina B. Nos últimos anos, foram desenvolvidas e disponibilizadas três formulações distintas: o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC), a L-AMB e a dispersão coloidal de anfotericina B (col-AMB) (38).

O ABLC, a primeira formulação lipídica aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos da América, são agregados do fármaco estabilizados por lipídeos, formando o maior composto das preparações lipídicas. Após sua infusão, é reconhecido no sangue por macrófagos e rapidamente absorvido. Em comparação com as anfotericinas B, apresenta menor concentração sérica circulante, com um aumento acentuado do volume de distribuição e depuração, e conseqüente menor área sobre a curva concentração-tempo. Isso indica uma rápida e extensa distribuição aos tecidos, principalmente fígado, baço, pulmões, e, com menor extensão, coração, rins e cérebro (38).

A L-AMB, uma pequena formulação de vesícula unilamelar, de carga negativa, evita o reconhecimento e a absorção substancial pelo sistema fagocitário mononuclear, resultando em maior concentração sérica que a d-AMB, bem

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

como uma maior área sob a curva concentração-tempo. A concentração nos tecidos de participantes recebendo a L-AMB tende a ser maior no fígado e baço e muito menor nos rins e pulmões (38).

Já a col-AMB, formulação em dispersão coloidal, consiste em uma combinação de anfotericina B e sulfato de colesterila (metabólito natural do colesterol), na qual duas moléculas de cada se ligam, formando um tetrâmero que possui uma porção hidrofílica e uma hidrofóbica. Eles se agregam em espirais, formando uma estrutura em forma de disco. Após a infusão, seus complexos permanecem intactos, sendo rapidamente removidos da circulação por células do sistema fagocitário macrófago, predominantemente por células do fígado e, em menor extensão, do baço e da medula óssea. A concentração máxima alcançada é menor que a obtida pela d-AMB, ainda que doses maiores da dispersão coloidal produzam um nível absoluto parecido. Ainda, em estudos clínicos fase I e II apresentou reações à infusão frequentes, igual ou superior à d-AMB(38). A produção e distribuição desta formulação foi suspensa em diversos países, incluindo no Brasil (41).

5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

Neste relatório são apresentadas as principais características técnicas das formulações lipídicas de anfotericina B avaliadas no contexto do tratamento da LV. A anfotericina B lipossomal (L-AMB) constitui a tecnologia atualmente incorporada no Sistema Único de Saúde para grupos específicos de pacientes e representa o foco principal desta avaliação, considerando a possibilidade de ampliação de seu uso como primeira linha terapêutica.

A anfotericina B complexo lipídico (ABLC) é apresentada para fins de contextualização da classe terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B, uma vez que compartilha racional farmacológico semelhante, constituindo tecnologia pleiteada para incorporação no tratamento da LV no momento.

Destaca-se que a anfotericina B desoxicolato (d-AMB), embora ainda disponível no âmbito do programa de leishmanioses, foi utilizada historicamente antes da introdução das formulações lipídicas e não integra as recomendações terapêuticas atuais para primeira linha em leishmaniose visceral. Além disso, apresenta perfil farmacológico e de toxicidade distinto, com maior frequência de eventos adversos, o que atualmente limita sua indicação clínica para o tratamento da LV.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica das formulações lipídicas de anfotericina B.

Tipo	Medicamento	
Princípio ativo	Anfotericina B	
Formulação	Lipossomal (L-AMB)	Complexo lipídico (ABLC)
Nome comercial	Ambisome®	Abelcet®*
Apresentação	Pó liofilizado para solução para infusão 50 mg	Suspensão injetável 5mg/mL, ampola com 10 ml
Detentor do registro	United Medical Ltda.	Teva Farmacêutica LTDA
Fabricante	Gilead Sciences, Inc.	Exelead, Inc.

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

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, histoplasmoze, mucormicose, e no tratamento de alguns casos de leishmaniose mucocutânea americana, tratamento de febre de origem indeterminada (FOI) em pacientes neutropênicos e como terapia primária de <i>leishmaniose visceral</i> em adultos e crianças imunocompetentes	tratamento de candidíase invasiva grave e também como terapia de segunda linha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas graves em pacientes que não responderam à anfotericina B convencional ou outros agentes antifúngicos sistêmicos, naqueles que apresentam comprometimento renal ou outras contra-indicações à anfotericina B convencional ou em pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade associada à anfotericina B, tratamento de segunda linha para aspergilose invasiva, meningite criptocócica e criptococose disseminada em pacientes com HIV, leishmaniose cutânea e visceral em pacientes com HIV, fusariose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmoze, zigomicose e blastomicose.
Indicação proposta	Primeira linha de tratamento de pacientes com LV	
Posologia e forma de administração	1 a 1,5 mg/kg por 21 dias ou 3 mg/kg durante 10 dias Infusão intravenosa com 30-60 minutos de duração	A dose diária recomendada para adultos e crianças é de 1 a 5 mg/kg/dia, por infusão intravenosa. Para LV: 3mg/kg/dia por 5 a 10 dias
Registro	1.2576.0007.001-1	Inativo
Patente	Não foram identificadas patentes vigentes no INPI que incidam sobre as tecnologias analisadas, até a data da pesquisa.	

*Laboratório impossibilitado de fornecer o medicamento no momento.

Fonte: Elaboração própria.

Erro! Fonte de referência não encontrada.

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. Contraindicações

Conforme informações disponibilizadas nas bulas dos medicamentos, todas as formulações de anfotericina B são contraindicadas para participantes com hipersensibilidade conhecida à anfotericina B ou componentes da formulação. As principais contraindicações e advertências descritas nas bulas das formulações avaliadas estão apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Contraindicações e advertências das formulações lipídicas de anfotericinas B.

Anfotericina B	
L-AMB	ABLC
<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à anfotericina B ou qualquer componente da formulação Não deve ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria de risco B). 	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida à anfotericina B ou qualquer componente da formulação Contraindicada durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez (Categoria de risco C).

Legenda: L-AMB: anfotericina B lipossomal; ABLC: anfotericina B complexo lipídico.

Fonte: Bulas dos medicamentos (42,43).

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

5.2. Precauções e advertências

A L-AMB mostrou-se menos tóxica que a C-AMB, principalmente em relação à nefrotoxicidade, embora ainda possa causar eventos adversos significativos. A infusão da L-AMB foi associada a reações anafiláticas e anafilactóides e, portanto, recomenda-se administrar inicialmente uma dose teste. Outras reações graves associadas à infusão podem ocorrer durante a administração de produtos contendo anfotericina B. Deve ser realizada avaliação laboratorial regular dos eletrólitos séricos, especialmente potássio e magnésio, assim como monitorização da função renal, hepática, pulmonar e hematopoiética durante seu uso (43).

Casos de anafilaxia foram relatados com ABLC e outros produtos contendo anfotericina B, com incidência inferior a 0,1%. A administração inicial deve ocorrer sob observação clínica estrita, conduzida por profissionais devidamente capacitados. Reações relacionadas à infusão, como febre e calafrios, foram descritas e são geralmente leves ou moderadas. O uso de ABLC foi associado à ocorrência de hipercalemia, alguns episódios evoluindo para arritmias cardíacas e parada cardíaca. Parte desses eventos ocorreu em participantes com insuficiência renal e em participantes sob suplementação de potássio devido à hipocalcemia prévia. Durante o tratamento, recomenda-se a monitorização frequente dos níveis de creatinina sérica, eletrólitos séricos (particularmente magnésio e potássio), hemograma completo e funções hepática e cardíaca (42).

5.3. Eventos adversos

Os eventos adversos mais comuns das anfotericinas estão relacionados à infusão do medicamento e seu efeito sistêmico, como náusea, vômito, hipotensão e distúrbios eletrolíticos. Os eventos adversos mais relatados na bula dos medicamentos para as formulações lipídicas de anfotericina B estão apresentados no **Quadro 3** (42,43).

Quadro 3. Principais eventos adversos associados ao uso das formulações lipídicas de anfotericinas B.

Anfotericina B	
L-AMB	ABLC
<p><u>Reações associadas à infusão</u> Mais frequentes: febre e tremores ou calafrios Menos frequentes/raramente: aperto ou dor no peito, dispneia, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética.</p> <p><u>Reações atribuídas à L-AMB</u> Muito comum: hipocalcemia, náusea, vômito, calafrio, pirexia</p> <p>Comum: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercalemia, dor de cabeça, taquicardia, hipotensão, vasodilatação, rubor, dispneia, diarreia, dor abdominal, exames da função hepática com resultados anormais, hiperbilirrubinemia, fosfatase alcalina aumentada, erupção cutânea, dor na região dorsal,</p>	<p><u>Reações de hipersensibilidade à infusão:</u> Dor abdominal, náusea, vômito, mialgia, prurido, rash maculopapular, pirexia, hipotensão, choque, broncoespasmo, insuficiência respiratória, dor no peito e em certos participantes uma diminuição na saturação de oxigênio e cianose</p> <p><u>Relacionadas ao tratamento com ABLC</u> Muito comum: calafrios, pirexia, Aumento de creatinina sérica</p> <p>Comum: Trombocitopenia, anemia, Hiperbilirrubinemia, distúrbio eletrolítico (incluindo hipocalcemia, hipercalemia e hipomagnesemia), Cefaleia, tremor, Taquicardia, arritmias cardíacas, Hipertensão, hipotensão, Dispneia, asma, Náusea, vômito, dor abdominal, Alteração de testes de função hepática, Rash cutâneo, Deficiência renal (incluindo insuficiência renal), Aumento sanguíneo da fosfatase alcalina, uremia</p>

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

creatinina aumentada, ureia no sangue aumentada, dor torácica	Incomum: Resposta anafilática, Convulsão, neuropatia, Parada cardiorrespiratória, Choque, Insuficiência respiratória, Prurido, Reação no local de administração
Incomum: trombocitopenia, reação anafilactóide, convulsão, broncoespasmo	

Legenda: EC: ensaio clínico; L-AMB: anfotericina B lipossomal; ABLC: anfotericina B complexo lipídico.

Fonte: Elaboração própria.

Os eventos adversos mais comuns relatados nos estudos em pacientes que receberam L-AMB foram as reações associadas à infusão, mais frequentemente apresentada como febre e tremores ou calafrios. Reações menos frequentes/raramente são aperto ou dor no peito, dispneia, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética. Outras reações muito comumente atribuídas à L-AMB são hipocalcemia, náusea, vômito, calafrio, piroxia. Reações comuns incluem hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercalemia, dor de cabeça, taquicardia, hipotensão, vasodilatação, rubor, dispneia, diarreia, dor abdominal, exames da função hepática com resultados anormais, hiperbilirrubinemia, fosfatase alcalina aumentada, erupção cutânea, dor na região dorsal, creatinina aumentada, ureia no sangue aumentada, dor torácica. Reações incomum: trombocitopenia, reação anafilactóide, convulsão, broncoespasmo.

5.4. Preço da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Painel de Preços da Saúde/Ministério da Saúde e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), da Anvisa.

No Brasil, a aquisição de L-AMB para o tratamento da LV tem sido viabilizada por meio de mecanismos de compra internacional coordenados pela OMS e pela OPAS. Desde 1992, a OMS estabeleceu acordos com o fabricante visando a disponibilização de L-AMB a preços reduzidos para países endêmicos de LV, como parte de uma estratégia global para ampliar o acesso a medicamentos essenciais. A OPAS, por meio do seu Fundo Estratégico, operacionaliza a aquisição subsidiada na Região das Américas, incluindo o Brasil, assegurando condições diferenciadas de preço e logística de fornecimento. Por esse motivo, para L-AMB, o valor de compra foi baseado no último preço informado pelo Ministério da Saúde, conforme registro público de compra em 03/03/25. A ABLC atualmente está com registro de comercialização suspenso no Brasil, sendo a compra para indicação no programa de micoses sistêmicas realizada pelo Ministério da Saúde por meio de importação pela OPAS.

O Quadro 4 apresenta o preço máximo de venda ao governo (PMGV) com alíquotas de 0% e 18% disponibilizado pela CMED e o preço praticado em compras públicas do Ministério da Saúde no ano de 2025. Cabe ressaltar que as apresentações viabilizadas pela OPAS e compradas pelo Ministério da Saúde (MS) atualmente correspondem a 50mg por frasco ampola, divergindo das apresentações comerciais disponibilizadas pela CMED que correspondem a 100mg.

Quadro 4. Comparativo entre o preço e o preço praticado em compras públicas de anfotericinas.

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

Medicamento	Apresentação	PMVG 18% ¹	PMVG 0% ²	Preço praticado em compras públicas ³
Anfotericina B lipossomal (L-AMB)	50 MG PO LIOFILIZADO SOLUÇÃO INFUSÃO IV CARTUCHO COM 10 FRASCOS-AMPOLA VIDRO TRANSPARENTE X 20 ML	R\$ 21.587,94	R\$ 17.702,12	R\$ 2.165,67 ⁴ USD 23,00 ⁵
Complexo Lipídico de Anfotericina B (ABLC)	5 MG/ML SUSPENSÃO INJETÁVEL IV CARTUCHO FRASCO AMPOLA VIDRO TRANSPARENTE X 20 ML	R\$ 3.310,04	R\$ 2.714,24	R\$ 1.150,00 ⁶ USD 25,00 ⁷

1. Preço Máximo de Venda ao Governo, alíquota de imposto de 18% - Tabela CMED publicada em 11/09/2025. 2. Preço Máximo de Venda ao Governo, alíquota 0% - Tabela CMED publicada em 11/09/2025. 3. Preço mínimo de compra obtido no Painel de Preços da Saúde. Acesso em 11/09/2025 (https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html); 4. Preço de 1 frasco-ampola. 5. Preço de compra de 1 frasco-ampola informado pelo Ministério da Saúde, conforme registro público de compra em 03/03/2025, cotação do dólar na data da compra: R\$5,90. 6. Valor praticado no Pregão Eletrônico nº: 403/2021, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Atualmente o registro do fabricante no Brasil está suspenso. 7. Preço de compra de 1 frasco-ampola informado pelo Ministério da Saúde para o programa de Micoses Sistêmicas conforme registro público de compra em 27/11/2024, cotação do dólar na data da compra: R\$ 5,522.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi revisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança das formulações lipídicas de anfotericina B em comparação com o antimoniato de meglumina para o tratamento da LV. No contexto do SUS, o antimoniato de meglumina constitui a principal opção terapêutica indicada para o tratamento da leishmaniose visceral causada pelas espécies predominantes no Brasil.

6.1. Pergunta de Pesquisa Principal

A pergunta de pesquisa para nortear o desenvolvimento deste parecer técnico científico (PTC) foi desenvolvida no formato PICO, apresentada no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta estruturada para elaboração do parecer técnico científico.

População	Pessoas com diagnóstico de leishmaniose visceral
Intervenção	formulações lipídicas de anfotericina B
Comparação	Antimoniato de meglumina
Desfechos	Primários: cura definitiva, melhora clínica, recidiva, taxa de letalidade, tempo de sobrevida Secundários: desfechos indicativos de segurança, incluindo taxa de eventos adversos, gravidade dos eventos adversos, e interrupção do tratamento relacionada a eventos adversos
Desenho de Estudo	Revisão sistemática (com ou sem meta-análise), ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados

Fonte: Elaboração própria

Pergunta A: Qual é a eficácia e segurança das formulações lipídicas de anfotericina B comparadas ao antimoniato de meglumina como primeira linha de tratamento para pacientes com leishmaniose visceral?

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma revisão da literatura, incluindo artigos indexados até 5 de setembro de 2025 nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Embase. Foram utilizadas estratégias de busca com descritores, palavras-chave

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

e termos *MeSH*, *DeCS* e *Emtree* específicos para cada base, sem restrição para idioma e datas de publicação. As estratégias de busca empregadas em cada base de dados estão detalhadas no **Apêndice 1** (Quadro A).

6.2. Seleção dos estudos

Foram consideradas fontes de informações elegíveis para este relatório ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, que compararam de forma direta ou indireta as formulações lipídicas de anfotericina B e o antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose visceral, apresentando desfechos de eficácia e segurança. Foram excluídos estudos observacionais, relatos de caso, revisões da literatura, estudos que apresentaram informações insuficientes, ambíguas ou pacientes descritos em outra publicação.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem a partir da avaliação de títulos e resumos, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. 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.

6.3. Extração dos Dados

A extração dos dados foi realizada por um revisor e conferida pelo segundo revisor, de forma independente, e foi organizada usando planilhas no *software* Microsoft Excel®. Os seguintes dados foram extraídos: primeiro autor e ano de publicação; número de participantes por braço de tratamento; critérios de elegibilidade; características da população-alvo; características das intervenções avaliadas; desfechos relacionados à eficácia e segurança; tamanho e direção do efeito; e limitações dos estudos.

6.4. Análise dos Dados

Inicialmente, a realização de metanálises pareadas foram planejadas para este relatório. Entretanto, apenas dois estudos primários abordando a comparação de interesse foram identificados. Um deles corresponde a uma tese de doutorado disponível em banco de teses, limitado por pequena amostra e menor rigor metodológico, incluindo análise conduzida por protocolo e número significativo de perdas de seguimento. Por esse motivo, a combinação dos dois estudos brasileiros em análises quantitativas não foi realizada. Além dos estudos primários, foi identificada uma revisão sistemática com metanálise em rede, incluindo evidências diretas e indiretas potencialmente mais consistentes do que aquelas que seriam obtidas pela inclusão isolada dos dois estudos disponíveis, mas com abrangência global e pouca representatividade para a região das Américas. Diante dessas limitações, optou-se pela síntese descritiva dos achados,

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

apresentada por meio de tabelas, quadros e figuras, que reúnem as principais informações dos estudos incluídos, complementada pela descrição dos achados da referida revisão sistemática.

6.5. Avaliação do Risco de Viés

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada para cada desfecho de interesse, utilizando a ferramenta compatível com cada desenho de estudo. Os ensaios clínicos randomizados (ECR) 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) (44), 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. 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 (45).

6.6. Avaliação da Certeza da Evidência

A avaliação da certeza 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 certeza da evidência (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação) (46).

6.7. Resultados da busca - Formulações lipídicas de anfotericina B vs. Antimoniato de meglumina

A busca nas bases de dados identificou 1.075 referências, dos quais 167 foram removidos por duplicidade. Após a triagem por títulos e resumos, foram selecionadas oito publicações para a avaliação por leitura do texto completo. Após a segunda etapa de seleção, foram incluídos três estudos, sendo dois ECR e uma revisão sistemática, todos com foco na comparação L-AMB e antimoniato de meglumina. A Figura 2 resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade. Os estudos excluídos com respectivos motivos encontram-se no **Apêndice 2**.

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

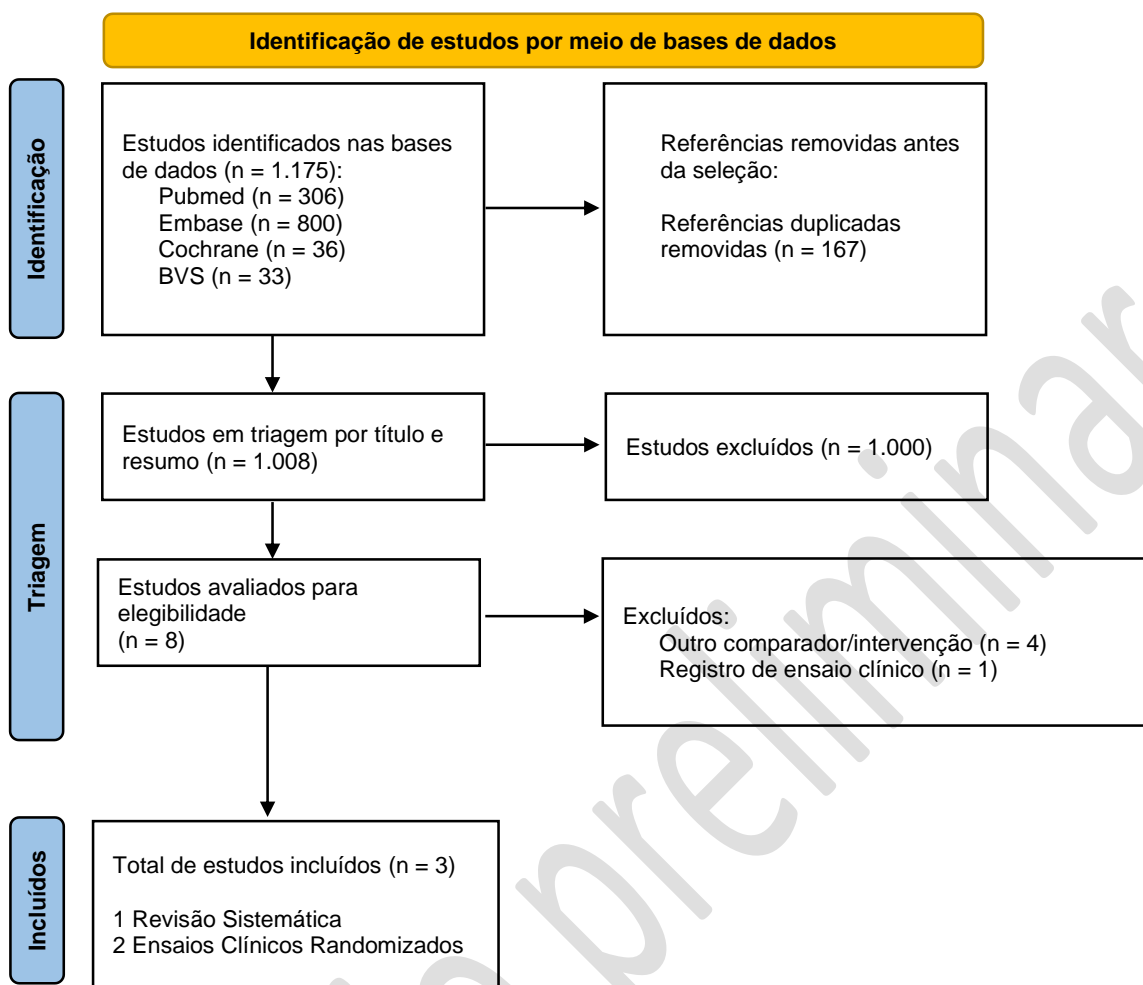


Figura 2. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.
Fonte: Elaboração própria, baseado em Page et al. (2021) (47).

6.7.1. Descrição dos estudos incluídos

Revisões Sistemáticas

Bashir et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar resultados de eficácia e segurança de diferentes intervenções medicamentosas recomendadas no tratamento da LV, com abrangência global, a partir da busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Google Acadêmico, incluindo artigos indexados até 1° de novembro de 2021. Foram incluídos estudos que relataram ao menos um dos desfechos de interesse (cura, recidiva, interrupção de tratamento, frequência de eventos adversos, eventos adversos graves). Foram incluídos 17 ensaios clínicos randomizados com 5.143 pacientes com LV tratados com 15 diferentes intervenções farmacológicas, administradas de forma isolada ou em combinação. As terapias investigadas incluíam C-AMB, miltefosina, L-AMB, paromomicina, AM, estibogluconato de sódio (SSG), sitamaquina, antimoniato de meglumina (AM), cetoconazol e fluconazol. Todos os estudos foram conduzidos de forma aberta e utilizaram desenho de alocação paralela. Dos estudos incluídos, quatro (23,5%) foram multicêntricos e treze (76,5%) de centro único, conduzidos ao longo de 28 anos. A maioria foi realizada na Índia (n=10), seguida pelo Brasil (n=2), e Reino Unido (n=1). Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Unido, Sudão, Quênia e Bangladesh (n=1 cada). Assim, observa-se que a maior parte da evidência disponível foi produzida em regiões onde predominam espécies de *Leishmania* diferentes de *Leishmania infantum*, agente etiológico predominante nas Américas e de maior relevância para o contexto brasileiro. Todos os ensaios apresentaram controle ativo, sendo nove (52,9%) comparações com monoterapia e oito (47,1%) com terapias combinadas. A duração das intervenções variou entre 5 e 45 dias no caso da L-AMB, enquanto o número de participantes por grupo de intervenção oscilou entre 20 e 501 (28).

O estudo de Romero et al. (2017) foi o único incluído na RS comparando AM com L-AMB. Nessa revisão, todas as comparações foram realizadas tendo a C-AMB como comparador de referência. Alguns resultados, contudo, não puderam ser detalhados, pois não estavam explicitamente descritos no artigo original, havendo apenas menção a um material suplementar que não foi disponibilizado ou recuperado (28).

Na análise de eficácia, seja para AM quanto para L-AMB, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em relação a C-AMB (OR 0,92; IC95%: 0,16-5,26 e 1,69, IC95%: 0,51-5,55, respectivamente). No ranking de probabilidades (p-score) da metanálise em rede — que compara o desempenho de cada intervenção em relação a todas as demais - AM mostrou-se mais bem posicionado em termos de cura (p-score = 0,5002), enquanto L-AMB obteve um p-score inferior (0,3076). No entanto, é importante interpretar esses resultados com cautela já que foram incluídos estudos conduzidos em diferentes regiões endêmicas, foram incluídas populações e regimes terapêuticos com alguma heterogeneidade. Na tabela de classificação, que sintetiza todas as comparações indiretas entre os tratamentos na rede, a comparação L-AMB x AM não apresentou diferença estatisticamente significativa (OR 0,54; IC 95%: 0,10 a 2,86). Outros desfechos clínicos e de segurança não foram avaliados para a comparação entre L-AMB e AM nesta metanálise. Na análise de segurança, o gráfico de ordenação indicou que tanto a L-AMB quanto AM estiveram associados a uma maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento (p-score 0,767 e 0,708, respectivamente). Ainda, L-AMB apresentou a maior probabilidade de eventos adversos graves, com p-score = 0,6953(28).

Quadro 6. Principais características da revisão sistemática incluída.

Estudo	Objetivo	Estudos incluídos	Intervenção/ Comparador	Nº de estudos incluídos / nº de participante	Período da revisão	Desfechos avaliados
Bashir et al, 2022 (28)	Comparar os resultados de eficácia e segurança de diferentes agentes anti-leishmania usados em ensaios clínicos de LV.	Estudos comparativos que investigaram eficácia e segurança de diferentes formulações de anfotericina para tratamento de pessoas com LV	L-AMB x AM	17 ECR; 5.143 participantes; 15 intervenções diferentes.	Até 1º de novembro de 2021	Eficácia e segurança

ECR: ensaios clínicos randomizados; L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina; LV: leishmaniose visceral. Fonte: Elaboração própria.

Ensaio Clínicos Randomizados

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

O estudo conduzido por Romero e colaboradores (2017) foi multicêntrico e aberto, e teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da C-AMB, L-AMB e a combinação de L-AMB com AM comparados com AM isolado. Foram incluídos pacientes de seis meses a 50 anos de idade, com diagnóstico confirmado de LV, definido como febre acima de 37,8 °C por pelo menos uma semana, associado com hepatomegalia ou esplenomegalia, e um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes de diagnóstico laboratorial: exame microscópico direto de aspirado de medula óssea ou cultura de parasitas, PCR em aspirado de medula óssea ou amostras de sangue periférico, ou o teste rápido imunocromatográfico rK39. Foram excluídos pacientes com histórico de uso de qualquer tratamento para leishmaniose nos últimos seis meses antes do início do estudo. De janeiro de 2011 a abril de 2014, 1.222 pacientes com LV foram triados, sendo 378 randomizados para quatro braços de tratamento. No entanto, o tratamento com C-AMB estava associado a um número estatisticamente maior de eventos adversos, levando à interrupção deste braço de tratamento do estudo. Portanto, 332 participantes foram considerados para análise: 109 recebendo L-AMB, 112 L-AMB + AM e 111 AM. Até outubro de 2014, todos os pacientes tinham alcançado, no mínimo, seis meses de acompanhamento. O desfecho primário de eficácia foi a cura em seis meses, incluindo também a avaliação da melhora clínica, falha terapêutica precoce e recidiva. Achados laboratoriais e clínicos e eventos adversos foram monitorados de forma a avaliar a segurança (31).

Melo (2013), em uma tese de doutorado, apresentou resultados de um ECR multicêntrico e aberto, com pacientes recrutados em três hospitais no Brasil. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LV, confirmado por exame direto ou cultura para *Leishmania* a partir de material obtido por aspirado de medula óssea e/ou esplênico, sem histórico de tratamento anterior para a doença. De abril de 2010 a dezembro de 2012, 59 pacientes foram alocados em três braços de tratamento: AM (n = 21), C-AMB (n = 19) e L-AMB (n = 19). Os desfechos de eficácia avaliados incluíram a cura após seis meses de seguimento, resposta ao tratamento no dia 30, falha e recidiva. Como segurança, foram avaliados eventos adversos, priorizando a análise daqueles relacionados à toxicidade cardíaca, renal, hepática, pancreática e medular. Dos 59 pacientes, 42 completaram 30 dias de seguimento e 33 completaram seis meses (48).

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

Quadro 7. Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	População	Definição diagnóstica	Espécie leishmania	Intervenção/ Comparador	N (%)	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Tratamento anterior	Seguimento	Desfechos avaliados
Romero et al, 2017 (31)	Participantes de 6 meses a 50 anos de idade com diagnóstico de LV no Brasil	Febre > 37,8°C por pelo menos uma semana, associada a hepato ou esplenomegalia, e um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes de diagnóstico laboratorial: exame microscópico direto de aspirado de medula óssea ou cultura de parasitas, PCR em aspirado de medula óssea ou amostras de sangue periférico, ou o teste rápido imunocromatográfico rK39.	NI	AM ¹ 20 mg Sb ⁵⁺ /kg/dia, por 20 dias (max 1,215 mg Sb ⁵⁺ /dia)	112/378	Mediana 4,77 (IQR 2,05-10,37)	58,6%	Critério de exclusão: histórico de uso nos últimos seis meses antes da triagem	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Melhora clínica (em 30 dias) Recidiva Descontinuação por EA EA Óbito
				L-AMB ¹ 3 mg/kg/dia por 7 dias	109/378	Mediana 4,36 (IQR 2,05-10,37)	54,1%			
Melo, 2013 ² (48)	Participantes com LVA procedentes e/ou atendidos em serviços de saúde no Brasil	(a) Observação de Leishmania em aspirado de medula óssea ou esplênico; (b) Crescimento de Leishmania em cultura de aspirados da medula óssea e/ou esplênico.	<i>Leishmania infantum chagasi</i>	AM ¹ de 20mg/kg/dia (máximo 1415mg), por 30 dias	21/59	24 (1-49)	47,6%	Sem histórico de tratamento anterior para LV	6 meses	Cura definitiva (6 meses) EA
				L-AMB ¹ 5mg/kg/dia, por 5 dias	19/59	Mediana 3 (variação 1-49)	47,4%			

1. O estudo apresenta outros comparadores, mas apenas aqueles com as intervenções de interesse foram descritos. 2. Foram randomizados 59, mas 42 concluíram 30 dias e apenas 33 os seis meses de acompanhamento. L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina; LV: leishmaniose visceral; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; EP: erro padrão; NI: não informado; EA: eventos adversos; PCR: reação em cadeia da polimerase

Fonte: Elaboração própria.

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

6.7.2. Efeitos desejáveis da tecnologia

Taxa de cura aos 6 meses (cura definitiva)

A taxa de cura aos seis meses foi avaliada nos dois ECR brasileiros identificados Quadro 7. No estudo de Romero et al. (2017), a taxa foi de 87,2% (95/109) no grupo L-AMB e 77,5% (86/111) no grupo AM, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos na análise *por intenção de tratamento* (diferença 9,7; IC 95% -0,28 a 19,68; p= 0,06). Na análise por protocolo, que excluiu os participantes que foram retirados do estudo devido a eventos adversos e pacientes perdidos no seguimento, a taxa de cura em seis meses foi de 92,2% (95/103) no braço LAMB e de 94,5% (86/91) no braço AM, mas também sem diferença estatisticamente significativa (diferença -2,3%; IC 95% -9,23 a 4,60; p= 0,528) (31).

No estudo de Melo (2013), não foram apresentados resultados por intenção de tratar. Dos 59 pacientes randomizados, apenas 33 concluíram o estudo, sendo 11 participantes em cada grupo de tratamento. No grupo AM, 81,8% (9/11) alcançaram a cura definitiva aos seis meses, comparado a 90,9% (10/11) do grupo L-AMB (48).

Melhora Clínica

No estudo de Romero et al. (2017) não foi observada diferença na melhora clínica até o dia 30 do início do tratamento: 90,8% no grupo L-AMB e 82,9% no AM (diferença 7,9%; IC 95% -0,96 a 16,76; p=0,082) (31).

6.7.3. Efeitos indesejáveis da tecnologia

Recidiva (em 6 meses)

Em seis meses, o estudo de Romero et al. (2017) reportou taxa de recidiva de 4,8% no grupo que recebeu L-AMB e 3,3% no grupo AM (diferença de 1,5%; IC 95% -3,83 a 6,83; p=0,455) (31).

Descontinuação precoce devido a eventos adversos

No estudo de Romero et al. (2017), 13,5% (15/111) dos participantes do grupo AM foram descontinuados precocemente devido a ocorrência de eventos adversos, quando comparados a 0,92% (1/109) do grupo L-AMB (diferença de -12,6%; IC 95% -19,18 a -5,97; p<0,001) (31).

Eventos adversos

Em Romero et al. (2017), 74,8% (83/111) dos participantes do grupo AM apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento comparado a 65,1% (71/109) do grupo L-AMB (diferença -9,7%; IC 95% -21,8 a 2,4;

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

p=0,119). Em relação aos eventos adversos graves, 30,6% (34/111) dos pacientes do grupo AM e 27,5% (30/109) do grupo L-AMB apresentaram algum evento. No entanto, apenas 18% (20/111) pacientes do grupo AM e 17,4% (19/109) do grupo L-AMB tiveram eventos adversos graves relacionados ao tratamento, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (diferença -0,6%; IC 95% -10,7 a 9,5; p= 0,909). A maioria dos eventos adversos graves foram resolvidos durante o período de hospitalização e aqueles que não resultaram em descontinuação de tratamento foram resolvidos nos seis meses de acompanhamento do estudo. Ainda, 41,4% (46/111) dos pacientes no grupo AM apresentaram eventos adversos classificados como grau 3 (grave) ou grau 4 (com risco à vida), em comparação com 27,5% (30/109) no grupo L-AMB (diferença -13,9%; IC 95% -26,3 a -1,5; p=0,029). De acordo com o estudo, os eventos adversos relacionados ao tratamento foram consistentes com perfil de toxicidade esperado para cada medicamento (Tabela 1) (31).

Tabela 1. Frequência e proporção de eventos adversos relacionados ao tratamento por classe de sistema de órgãos e braços de intervenção.

SOC	L-AMB (total EA = 143)	AM (total EA = 208)
	n (%)	n (%)
Manifestações gerais	34 (23,8)	33 (15,9)
Reação no local de injeção	4 (2,8)	12 (5,8)
Pele e subcutâneo	5 (3,5)	12 (5,8)
Sistema cardiovascular	4 (2,8)	17 (8,2)
Sistema gastrointestinal	28 (19,6)	54 (26,0)
Sistema neurológico	2 (1,4)	9 (4,3)
Sistema respiratório	5 (3,5)	3 (1,4)
Sistema genitourinário	1 (0,7)	0 (0)
Laboratorial – hematologia	24 (16,8)	21 (10,1)
Laboratorial – bioquímica	32 (22,4)	44 (21,2)
Laboratorial - urianálise	1 (0,7)	0 (0)
Sistema hematológico	3 (2,1)	2 (1,0)
Infecção bacteriana	0 (0)	1 (0,5)

SOC: *System-Organ Classification*; EA: eventos adversos; L-AMB: anfotericina B liposomal; AM: antimoniato de meglumina.

Fonte: Adaptado de Romero et al. (2017) (31).

No estudo de Melo (2013), o objetivo foi principalmente avaliar a segurança dos tratamentos para LV no Brasil, através da análise dos eventos adversos observados até 30 dias da primeira dose do tratamento. Nefrotoxicidade foi relatada em 5,3% (1/19) no grupo L-AMB, comparado a 4,8% (1/21) no grupo que recebeu AM, sem diferença estatisticamente significativa (Risco Relativo [RR] 1,11; IC 95% 0,07 a 16,47; p>0,05). Mais da metade dos pacientes do grupo que recebeu o AM teve ocorrência de hepatotoxicidade (57,1%, 12/21), o que ocorreu em apenas 10,5% (2/19) do grupo que recebeu L-AMB (RR 3,81; IC 95% 1,26-11,53; p=0,008). Toxicidade pancreática foi relatada apenas em pacientes

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

que receberam AM (33,3%, 7/21). Não foi observada diferença na frequência de cardiotoxicidade entre os dois grupos (23,8% no grupo AM e 10,5% L-AMB; RR 2,26; IC 95% 0,5-10,32; p>0,05) (48).

Óbito

No estudo de Romero et al. (2017), um participante randomizado para o braço de tratamento AM apresentou piora respiratória e hemodinâmica no 3º dia e foi transferido para uma unidade de terapia intensiva, indo à óbito com sepse presumida no 11º dia (31).

6.7.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

A revisão sistemática foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2, sendo obtida qualidade criticamente baixa (45). Na revisão de Bashir et al. (2022), este resultado decorreu principalmente devido à ausência de justificativas para as exclusões de estudos potencialmente relevantes após a leitura completa e, embora os autores tenham conduzido a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, a revisão não discutiu o provável impacto nos resultados e não realizou testes estatísticos ou gráficos para detecção de viés de publicação **Apêndice 3** (28).

Para avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos foi utilizada a ferramenta RoB 2 (49). A avaliação foi feita considerando os pares de comparação e os desfechos primários de interesse (cura definitiva e eventos adversos) da pergunta de pesquisa avaliados pelos estudos incluídos. Para ambos os desfechos, os estudos foram avaliados com alto risco de viés, principalmente devido ao delineamento aberto (Figura 3).

Estudo	Intervenção	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Romero et al, 2017	L-AMB	AM	Cura definitiva	+	+	+	-	+	-	+
Melo, 2013	L-AMB	AM	Cura definitiva	+	-	-	-	-	-	!
Romero et al, 2017	L-AMB	AM	Eventos adversos	+	-	+	-	-	-	-
Melo, 2013	L-AMB	AM	Eventos adversos	+	-	-	-	-	-	-
										D1 Processo de randomização
										D2 Desvios das intervenções planejadas
										D3 Dados de desfecho faltantes
										D4 Mensuração do desfecho
										D5 Seleção do resultado apresentado

Figura 3. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina pela ferramenta RoB2.

Fonte: Elaboração própria.

6.7.5. Certeza geral das evidências (GRADE)

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

A avaliação da certeza da evidência foi realizada para os desfechos cura definitiva (taxa de cura aos seis meses) e eventos adversos, utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) e conduzida por dois revisores independentes, com divergências resolvidas por consenso. A certeza da evidência foi avaliada como baixa para ambos os desfechos, devido ao alto risco de viés dos estudos.

Relatório preliminar

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

Quadro 8. Certeza de evidência para a comparação anfotericina B lipossomal e antimoniato de meglumina.

Avaliação							Nº de pacientes		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	L-AMB	AM		

Taxa de cura aos 6 meses (cura definitiva)

2	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	105/120 (87,5%)	95/122 (77,9%)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	CRÍTICO
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------	----------------	------------------------------------	---------

Eventos adversos (qualquer gravidade)

2	ECR	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Romero et al. (2017): 74,8% AM vs. 65,1% L-AMB apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento. Melo (2013): nefrotoxicidade em 5,3% L-AMB vs. 4,8% AM; hepatotoxicidade 10,5% L-AMB vs. 57,1% AM; pancreatotoxicidade 0% L-AMB vs. 33,3% AM; cardiotoxicidade 10,5% L-AMB vs. 23,8% AM.	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
---	-----	--------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---	----------------------------	---------

ECR: ensaio clínico randomizado; AM: Antimoniato de meglumina; L-AMB, anfotericina B lipossomal, IC: intervalo de confiança.

- Alto risco de viés: A certeza da evidência foi rebaixada devido ao alto risco de viés identificado nos ensaios incluídos, sobretudo nos domínios relacionados a desvios das intervenções planejadas, dados de desfecho faltantes e mensuração dos desfechos. Em ambos os estudos, interrupções do tratamento, perdas ao seguimento e ausência de cegamento adequado podem ter influenciado diretamente as estimativas de eficácia e segurança. Como esses domínios são críticos na ferramenta ROB 2.0, sua classificação como de alto risco resultou na redução da confiança global nos efeitos observados.
- Embora o ensaio de Romero et al. inclua número maior de participantes, o intervalo de confiança para a diferença de cura definitiva entre L-AMB e AM é amplo e cruza o efeito nulo, não permitindo excluir tanto ausência de benefício quanto um ganho clínico relevante; esse quadro é agravado pelo pequeno tamanho amostral, perda de seguimento e número restrito de eventos no estudo de Melo (11 pacientes por braço).

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

6.7.6. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em determinadas situações, a avaliação de tecnologias em saúde pode considerar estratégias terapêuticas envolvendo classes farmacológicas quando o objetivo é examinar possíveis mudanças no padrão de tratamento de uma condição clínica. Nesse contexto, a presente análise buscou avaliar o papel das formulações lipídicas de anfotericina B em comparação ao tratamento convencional com antimoniais pentavalentes no manejo da LV. As formulações lipídicas de anfotericina B foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar o perfil de segurança da d-AMB, especialmente no que se refere à nefrotoxicidade e às reações infusionais. Entre essas formulações destacam-se a L-AMB e a ABLC, que apresentam características farmacocinéticas distintas, mas compartilham o racional de reduzir a toxicidade associada à formulação convencional. No entanto, não foram identificados estudos que avaliassem a comparação ABLC versus antimoniato de meglumina.

Embora tenha sido identificada uma revisão sistemática publicada comparando L-AMB versus antimoniato de meglumina no tratamento da LV, a evidência reunida baseia-se predominantemente em estudos realizados em regiões onde a leishmaniose visceral é causada por *Leishmania donovani* — espécie distinta de *Leishmania infantum*, agente etiológico predominante nas Américas, restringindo a extrapolação direta dos achados para o contexto epidemiológico brasileiro, dada a possibilidade de diferenças clínicas, imunológicas e de resposta terapêutica associadas às diferentes espécies e populações. Nessa revisão, cada esquema terapêutico foi tratado como um “nó” em uma rede de comparações indiretas, permitindo combinar resultados e estimar medidas comparativas de eficácia por meio de metanálise em rede com abordagem bayesiana. Na análise global, a anfotericina B desoxicolato foi utilizada como comparador de referência, e as estimativas de cura derivaram da combinação de estudos com diferentes doses, durações e formulações. Assim, o parâmetro de eficácia sintetizado representa uma medida sumária e indireta, mais próxima de um ranqueamento probabilístico entre as opções terapêuticas do que de uma comparação direta entre L-AMB e AM. Adicionalmente, a metanálise baseou-se em estudos abertos, de pequeno tamanho amostral e com ampla variação nos regimes de L-AMB (5 a 45 dias), o que introduz heterogeneidade substancial e risco de viés. Em síntese, trata-se de um esforço relevante de síntese global de evidências, mas suas conclusões devem ser interpretadas com cautela.

Nos dois ensaios clínicos brasileiros, para o desfecho de eficácia primário — cura definitiva — não houve diferença estatisticamente significativa entre AM e L-AMB. Resultados semelhantes foram observados para melhora clínica e recidiva. No estudo de Romero et al. (2017), a L-AMB mostrou-se mais segura que o AM, com menor frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento ($p = 0,045$), menor proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave ($p = 0,029$) e menor taxa de descontinuação por evento adverso ($p = 0,003$). No estudo de Melo (2013), pacientes tratados com AM apresentaram maior frequência de hepatotoxicidade e toxicidade pancreática aos 30 dias, sem diferenças significativas em nefrotoxicidade ou cardiotoxicidade entre os grupos. A tese de Melo (2013), apesar de responder à pergunta PICO, apresenta limitações metodológicas significativas: elevada perda de seguimento, ausência de

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

análise por intenção de tratar e apresentação dos desfechos primários apenas em formato tabular, considerando apenas a ausência de sintomas após 180 dias. Por essas razões e por se tratar de literatura cinzenta, os resultados deste estudo não foram utilizados para fundamentar as recomendações deste relatório, sendo a evidência de Romero et al. (2017) adotada como base primária (48)(31)

Em síntese, as evidências disponíveis no contexto brasileiro indicam eficácia semelhante entre a L-AMB e AM para o tratamento da leishmaniose visceral. Contudo, observa-se perfil de segurança mais favorável associado ao uso da L-AMB, com menor frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento, menor ocorrência de eventos adversos graves e menor taxa de descontinuação terapêutica. Esses achados sustentam a pertinência de considerar as formulações lipídicas de anfotericina B como alternativa terapêutica ao tratamento convencional com antimoniais pentavalentes. No entanto, à medida que se discute a ampliação do uso dessas formulações no contexto do SUS, torna-se igualmente relevante compreender as diferenças de eficácia, segurança e tolerabilidade entre as distintas apresentações de anfotericina B disponíveis. Dessa forma, além da comparação com o tratamento convencional, faz-se necessária a avaliação comparativa entre as próprias formulações de anfotericina B, com o objetivo de examinar suas características relativas e subsidiar decisões sobre seu posicionamento terapêutico no manejo da LV. Nesse contexto, a pergunta de pesquisa a seguir foi estruturada para investigar comparativamente os desfechos clínicos associados às diferentes formulações de anfotericina B.

6.8. Análise complementar - formulações lipídicas de anfotericina B

A pergunta de pesquisa inicial foi estruturada para comparar as formulações lipídicas de anfotericina B com a terapia atualmente recomendada como primeira escolha para o tratamento da LV, o antimoniato de meglumina. No entanto, durante a busca sistemática conduzida para essa análise, observou-se que os ensaios clínicos controlados realizados no Brasil avaliaram especificamente a formulação lipossomal. Considerando que a proposta desta avaliação envolve a possibilidade de ampliar o uso de formulações lipídicas de anfotericina B no SUS, tornou-se relevante examinar também as evidências disponíveis acerca das diferenças de eficácia e segurança entre as distintas formulações dessa classe terapêutica. Dessa forma, foi realizada uma segunda revisão da literatura com o objetivo de identificar estudos que compararam diretamente as diferentes formulações de anfotericina B entre si, complementou a análise inicial.

6.8.1. Pergunta de Pesquisa Complementar

Quadro 9. Pergunta complementar estruturada para elaboração do parecer técnico científico.

População	Pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral.
Intervenção	Qualquer formulação de anfotericina B (Complexo lipídico de anfotericina B, Anfotericina B lipossomal, dispersão coloidal e desoxicolato).
Comparação	Qualquer formulação de anfotericina B (Complexo lipídico de anfotericina B, Anfotericina B lipossomal, dispersão coloidal e desoxicolato).
Desfechos	Primários: cura, mortalidade, sobrevivência, recidiva, eventos adversos Secundários: adesão ao tratamento, qualidade de vida.

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

Fonte: Elaboração própria.

Pergunta complementar: Em pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral (P), qual é a eficácia e a segurança das diferentes formulações de anfotericina B — lipossomal, complexo lipídico, dispersão coloidal e desoxicolato (I/C) — no tratamento da doença (O)?

A partir da pergunta PICO complementar, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar estudos que comparassem diretamente as diferentes formulações de anfotericina B no tratamento da LV. A estratégia de busca foi conduzida nas mesmas bases de dados e na mesma data utilizadas para a pergunta de pesquisa principal, adotando-se igualmente os mesmos procedimentos metodológicos de seleção, extração e análise dos dados. Os detalhes da estratégia de busca utilizada nesta etapa encontram-se descritos no Apêndice 1 (Quadro B).

Embora o foco principal desta análise complementar do relatório seja o uso de anfotericina B no tratamento da LV causada por *Leishmania infantum*, optou-se por não restringir a busca por estudos realizados exclusivamente na América Latina. Essa decisão teve como objetivo ampliar a base de evidências disponíveis, considerando que a pergunta de pesquisa busca avaliar comparativamente o desempenho clínico das diferentes formulações de anfotericina B. Assim, foram considerados elegíveis estudos conduzidos em outros contextos geográficos e envolvendo diferentes espécies de *Leishmania*, desde que as intervenções fossem comparadas em populações internamente homogêneas dentro de cada estudo e que os regimes terapêuticos fossem aplicados no tratamento da LV.

6.8.2. Resultado da busca - comparação entre formulações de anfotericina B

A busca nas bases de dados identificou 4.964 registros, dos quais 1.336 foram removidos por duplicidade. Após a triagem inicial por títulos e resumos, 52 publicações foram selecionadas para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de seleção, foram incluídos 10 estudos, sendo seis ECR e quatro revisões sistemáticas. Na Figura 4. Fluxograma do processo de seleção dos estudos. **Figura 2.** está resumido todo o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

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

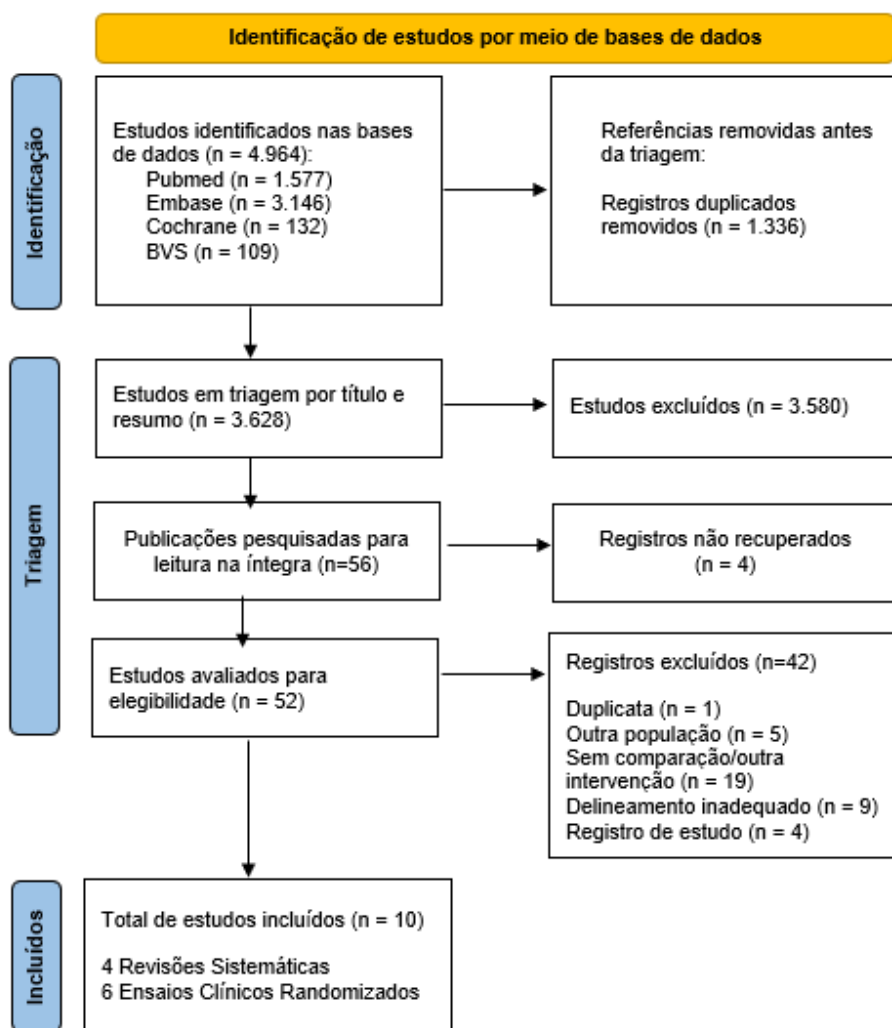


Figura 4. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria baseado em Page et al, 2015 (47).

6.8.3. Descrição dos estudos incluídos

Revisões Sistemáticas

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas apresentando resultados comparativos para as diferentes formulações de anfotericina B e desfechos de interesse, como eficácia, recidiva e segurança. Entretanto, algumas das revisões incluíam subpopulações com LV e utilizaram diferentes critérios de inclusão.

Bashir et al. (2022) conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar resultados de eficácia e segurança de diferentes medicamentos recomendados no tratamento da LV a partir da busca nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Google Acadêmico, até 1º de novembro de 2021. Foram incluídos estudos que relataram ao menos um dos desfechos de interesse (cura, recidiva, interrupção de

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

tratamento, frequência de eventos adversos, eventos adversos graves). Foram incluídos 17 ensaios clínicos randomizados com 5.143 participantes com LV tratados com 15 medicamentos diferentes: d-AMB, miltefosina, L-AMB, paromomicina, antimoniato de meglumina, estibogluconato de sódio, sitamaquina, antimoniais pentavalentes, cetoconazol e fluconazol. Todos os estudos foram conduzidos de forma aberta e utilizaram desenho de alocação paralela. Dos estudos incluídos, quatro (23,5%) foram multicêntricos e treze (76,5%) de centro único, conduzidos ao longo de 28 anos. A maioria foi realizada na Índia (n=10), seguida pelo Brasil (n=2), Reino Unido, Sudão, Quênia e Bangladesh (n=1 cada). Todos os ensaios apresentaram controle ativo, sendo nove (52,9%) comparações com monoterapia e oito (47,1%) com terapias combinadas. A duração das intervenções variou entre 5 e 45 dias no caso da L-AMB, enquanto o número de participantes por braço oscilou entre 20 e 501. Diferentes regimes terapêuticos foram analisados como nós distintos em rede de comparações indiretas. Na metanálise convencional comparando o desfecho de cura pela d-AMB com suas formulações modificadas, observou-se que a L-AMB apresentou maior chance de cura (OR 1,69; IC95%: 0,51–5,55), enquanto o ABLC apresentou menor chance (OR 0,62; IC95%: 0,06–6,03). Contudo, esses achados não alcançaram significância estatística. A metanálise em rede também não identificou diferenças estatisticamente significativas entre os esquemas, embora o ranking de probabilidades tenha sugerido maior chance de cura para o ABLC (p-score=0,5879), em comparação à d-AMB (p-score=0,4707) e à L-AMB (p-score=0,3076). O ABLC demonstrou tendência a maior chance de recidiva (OR 7,67; IC95%: 0,84–70,36), embora sem significância estatística. Para eventos adversos, o ABLC apresentou maior frequência de eventos relacionados ao tratamento (OR 1,22; IC95%: 0,22–6,80), também sem diferenças estatísticas relevantes (28).

Singh-Phulgenda et al. (2021) realizaram revisão sistemática abrangendo ensaios clínicos randomizados e não randomizados, com o objetivo de avaliar eventos adversos graves nos primeiros 30 dias após início do tratamento da LV. Foram incluídos 157 estudos (35.376 participantes, 347 braços de tratamento), a partir de buscas em bases internacionais entre 1980 e 2019. Entre as anfotericinas, 21 (15,0%) grupos de tratamento utilizaram L-AMB em doses múltiplas, 51 (14,7%) d-AMB e 31 (8,9%) outras formulações (lipídicas, coloidais ou complexos com colesterol). A maioria dos estudos foi randomizada (40,8%), enquanto 34,4% foram de braço único e 16,6% não randomizados. Dois participantes desenvolveram reações alérgicas à dose-teste de L-AMB (1 mg) e foram retirados do estudo. No total, foram registrados 793 eventos adversos graves, dos quais 80 (10,1%) em usuários de d-AMB. A incidência de óbito nos 30 dias iniciais variou conforme a formulação: 0,069/1.000 pessoas-dia para d-AMB, 0,052 para ABLC, 0,017 para L-AMB em dose única e 0,068 para esquemas de doses múltiplas de L-AMB. Os autores destacaram que parte das mortes poderia estar associada ao tratamento (50).

Rodrigo et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática com metanálises pareadas comparando formulações de anfotericina B com outros agentes empregados no tratamento da LV. Foram incluídos 31 estudos (6.903 participantes, 84 braços), conduzidos entre 1996 e 2017. Quatro ensaios prospectivos compararam diretamente formulações de anfotericina B (Thakur, 2001; Sundar et al, 2004, 2010 e 2014). Observou-se que dose única de L-AMB (>10 mg/kg) foi tão eficaz quanto d-AMB (15–20 mg/kg) ou ABLC (10 mg/kg). Em relação a eventos adversos, L-AMB esteve associada a menor

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

frequência de calafrios e febre em comparação à d-AMB (RR 0,44; IC95%: 0,21–0,92, dois ECRs, 514 participantes, evidência moderada). Além disso, anemia e hipocalemia ocorreram com maior frequência em usuários de d-AMB, incluindo dois óbitos nesse grupo. Um ECR comparando L-AMB (15 mg/kg) com uma emulsão lipídica de anfotericina B (ABLE) pré-misturada, desenvolvida na Índia, mostrou superioridade da L-AMB (RR 0,87; IC95%: 0,82–0,92; p=0,0002) no desfecho cura definitiva. Embora ambos os grupos tenham relatado taxas semelhantes de eventos adversos leves, ocorreram duas mortes no grupo tratado com ABLE (51).

A revisão sistemática conduzida por Cota et al. (2013) teve como objetivo comparar, de forma indireta, a eficácia terapêutica e a toxicidade associada ao tratamento da LV em indivíduos coinfectados pelo HIV. Foram considerados como desfechos clínicos: cura clínica e/ou parasitológica, resposta global (definida como eliminação parasitológica inicial associada à melhora clínica, ou cura clínica isolada nos casos em que não foi possível realizar o teste de cura – TOC), mortalidade precoce (óbito durante o tratamento ou até 30 dias após o término), interrupção do tratamento por intolerância, ocorrência de eventos adversos e recidiva. A busca de estudos foi realizada nas bases MEDLINE, LILACS, EMBASE e *Web of Knowledge*, além de busca manual em referências, até 30 de setembro de 2012. Foram incluídos 17 estudos, totalizando 920 episódios de LV em participantes coinfectados pelo HIV, tratados com cinco diferentes regimes terapêuticos. No que se refere às anfotericinas B, três estudos avaliaram d-AMB e seis investigaram formulações lipídicas, incluindo a L-AMB e ABLC. O tratamento com d-AMB apresentou proporção de cura clínica de 85% (IC95%: 41,7–97,8%), enquanto as formulações lipídicas mostraram resposta semelhante, de 91,6% (IC95%: 74,7–97,6%), sem diferença estatisticamente significativa entre as formulações de anfotericina B quanto à eficácia nesse contexto populacional específico. Dados de segurança não estavam disponíveis e não puderam ser comparados (52).

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

Quadro 10. Principais características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Objetivo	Estudos incluídos	Intervenção/ Comparador	Nº de estudos incluídos / nº de participante	Período da revisão	Desfechos avaliados
Bashir et al, 2022	Comparar os resultados de eficácia e segurança de diferentes agentes antileishmania usados em ensaios clínicos de LV.	Estudos comparativos que investigaram eficácia e segurança de diferentes formulações de anfotericina B para tratamento de participantes com LV	d-AMB L-AMB	17 ensaios clínicos randomizados 5.143 participantes 15 intervenções diferentes	Até 1º de novembro de 2021	Eficácia e segurança
Singh-Phulgenda et al, 2021	Documentar EAGs relatados e quantificar a taxa de mortalidade observada após a administração de medicamentos em participantes com LV.	Estudos de intervenção, não randomizados que avaliaram eventos adversos relacionados ao tratamento LV	d-AMB L-AMB anfotericina B gordura/lipídio/ coloide/colesterol	157 estudos com 35.376 participantes em 347 braços de tratamentos	1º de janeiro de 2016 a 2 de maio de 2019	Eficácia e segurança
Rodrigo et al, 2018	Avaliar as evidências do uso de diferentes formulações de anfotericinas, dose mínima efetiva para cada formulação e sua eficácia comparativa com outros medicamentos para alcançar a cura definitiva da LV.	Estudos comparativos que investigaram eficácia e segurança de diferentes formulações de anfotericina B para tratamento de participantes com LV	d-AMB L-AMB ABLC ABLE	31 estudos 6.903 participantes 84 grupos Recorte para comparação entre anfotericinas: 4 estudos	1º de janeiro de 1996 a 20 de maio de 2017	Eficácia e segurança
Cota et al, 2013	Realizar uma revisão sistemática da literatura com comparação indireta de estudos que avaliaram a eficácia terapêutica e a toxicidade associada à terapia da LV entre indivíduos infectados pelo HIV.	Estudos comparativos que investigaram eficácia e segurança de diferentes formulações de anfotericina B para tratamento de participantes com coinfeção LV-HIV.	d-AMB L-AMB ABLC	17 artigos 920 episódios de LV entre participantes infectados pelo HIV 5 regimes de tratamento 9 estudos que descreveram regimes de anfotericinas B	Até 30 de setembro de 2012	Cura clínica e parasitológica, resposta global, mortalidade precoce, interrupção do tratamento devido à intolerância e taxa de eventos adversos e taxa de recidiva

Legenda: d-AMB: anfotericina B desoxicolato; ABLC: anfotericina B complexo lipídico; ABLE: emulsão lipídica de anfotericina B pré-misturada; EAGs: eventos adversos graves; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; L-AMB: anfotericina B lipossomal; LV: leishmaniose visceral.

Fonte: Elaboração própria.

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

Ensaio Clínicos Randomizados

Embora as revisões sistemáticas identificadas representem as evidências mais recentes, verificou-se que a tese de doutorado de Melo (2013) não foi incluída, assim como o estudo de Romero et al. (2017) acrescido de resultados não publicados do braço d-AMB, além de desfechos de interesse não contemplados. Diante disso, a estratégia para esse relatório consistiu na análise de seis ECR, sendo quatro conduzidos na Índia (34,53–55) e dois no Brasil (31,48).

O ECR conduzido no Brasil por Romero et al (2017), multicêntrico e aberto, teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da d-AMB, L-AMB e a combinação de L-AMB com antimoniato de meglumina comparados com antimoniato de meglumina. Foram incluídos participantes de seis meses a 50 anos de idade, com diagnóstico confirmado de LV definido como febre $>37,8$ °C por pelo menos uma semana, associado com hepatomegalia ou esplenomegalia, e um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes de diagnóstico laboratorial: exame microscópico direto de aspirado de medula óssea ou cultura de parasitas, reação em cadeia da polimerase (PCR) em aspirado de medula óssea ou amostras de sangue periférico, ou o teste rápido imunocromatográfico rK39. Foram excluídos participantes com histórico de uso de qualquer tratamento anti-leishmaniose nos últimos seis meses antes do início do estudo. De janeiro de 2011 a abril de 2014, 1.222 participantes com LV foram triados, sendo 378 randomizados para os quatro braços de tratamento. No entanto, após o primeiro ano do estudo, os pesquisadores levantaram preocupações sobre a quantidade de EA graves e descontinuações observadas nos participantes que recebiam d-AMB, resultando em uma análise interina não planejada para avaliar o perfil de toxicidade em 79 participantes (17 no grupo antimoniato de meglumina, 20 grupo anfotericina B, 22 no grupo L-AMB e 20 no grupo L-AMB mais antimoniato de meglumina), mostrando que o tratamento com d-AMB estava associado a um número estatisticamente maior de EA que levaram à suspensão temporária ou descontinuação do tratamento e EA que exigiram intervenção médica, levando à retirada deste braço de tratamento do estudo. Portanto, 332 participantes foram considerados para a análise: 109 receberam L-AMB, 112 receberam L-AMB + antimoniato de meglumina e 111 receberam antimoniato de meglumina. Até outubro de 2014, todos os participantes tinham alcançado, no mínimo, seis meses de acompanhamento. O desfecho primário de eficácia foi a cura em seis meses, incluindo também a avaliação da melhora clínica, falha terapêutica precoce e recidiva. Achados laboratoriais e clínicos e eventos adversos foram monitorados de forma a avaliar a segurança (31). Os resultados do braço d-AMB foram obtidos após contato com os autores do estudo, que disponibilizaram resultados descritivos de desfechos de eficácia e segurança para a análise neste relatório (31).

Sundar et al (2014) conduziram um ECR de fase III, multicêntrico e aberto, para avaliar a eficácia e a segurança de ABLE pré-misturada, desenvolvida na Índia, comparada com a L-AMB no tratamento da LV. Os participantes foram recrutados em quatro centros em Bihar, Índia, entre agosto de 2009 e janeiro de 2011. Foram incluídos aqueles com idade entre cinco e 65 anos e diagnosticados com LV, definida no estudo como a presença de febre por mais de duas semanas, com amastigotas de *Leishmania donovani* na pré-triagem detectadas pelo teste rK39 e por exame de esfregaço esplênico

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

ou de aspirado de medula óssea. Foram excluídos participantes com histórico de uso de anfotericina B ou qualquer outro medicamento para leishmaniose nos 30 dias que antecederam o início do estudo. No total, 500 participantes foram randomizados, em uma razão 3:1, para receber a emulsão lipídica (n = 376) e a L-AMB (n = 124). Os desfechos avaliados foram a cura parasitológica, cura inicial (nos dias 30 ou 45) e melhora clínica. Participantes que alcançaram a cura inicial foram acompanhados por seis meses para avaliação de quaisquer sinais ou sintomas de recidiva da LV. Aqueles com cura inicial e nenhum sinal ou sintoma de LV na última visita foram considerados como tendo alcançado a cura definitiva. Todos os participantes foram monitorados quanto à incidência de toxicidades relacionadas à infusão, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, EA e parâmetros laboratoriais (54).

Melo (2013), em uma tese de doutorado, apresentou resultados de um ECR, multicêntrico, aberto, com participantes recrutados em três hospitais no Brasil. Foram incluídos participantes com diagnóstico de LV americana (LVA), por observação de *Leishmania* em aspirado de medula óssea ou esplênico ou crescimento de *Leishmania* em cultura de aspirados de medula óssea e/ou esplênico, sem histórico de tratamento anterior para LVA. De abril de 2010 a dezembro de 2012, um total de 59 participantes foram alocados em três braços de tratamento: antimoniato de N-metil-glucamina (n = 21), d-AMB (n = 19) e L-AMB (n = 19). Os desfechos de eficácia avaliados incluíram a cura após seis meses de seguimento, resposta ao tratamento no dia 30, falha e recidiva. Como segurança, foram avaliados EA, priorizando a análise daqueles relacionados à toxicidade cardíaca, renal, hepática, pancreática e medular. Dos 59 participantes, 42 completaram 30 dias de seguimento e 33 foram avaliados quanto ao desfecho de cura definitiva (48).

Sundar et al (2010) realizaram um ECR aberto, comparando L-AMB 10 mg/kg, em dose única, com d-AMB parenteral, essa última, o padrão de tratamento na Índia naquela ocasião. Foram incluídos participantes de dois a 65 anos de idade, no centro de pesquisa médica Kala-Azar da Universidade Hindu de Banaras, com sinais e sintomas de LV (febre, perda de peso e esplenomegalia) e com parasitas na microscopia de um esfregaço de aspirado esplênico. De fevereiro de 2008 a março de 2009, 412 participantes foram incluídos, alocados, em uma razão de 3:1, para os grupos de L-AMB (n = 304) e d-AMB (n = 108). Desses, 80 passaram por tratamento anterior ao do estudo. Foram avaliados como eficácia, a cura aparente no dia 30, densidade parasitológica e cura definitiva seis meses depois, definida como o paciente saudável e sem sinais ou sintomas de recidiva. Eventos adversos e parâmetros laboratoriais também foram avaliados (34).

O ECR aberto conduzido por Sundar et al (2004) teve como objetivo comparar a eficácia das anfotericinas d-AMB, L-AMB e ABLC para o tratamento de LV na Índia. Foram incluídos participantes com sinais e sintomas de LV (febre, perda de peso e esplenomegalia) e com parasitas na microscopia de um esfregaço de aspirado esplênico. De maio a julho de 2001, um total de 184 participantes foram triados e 153 incluídos em um centro de pesquisa na Índia, sendo 51 alocados no grupo para receber d-AMB, 51 L-AMB e 51 ABLC. O estudo foi randomizado, mas o tamanho amostral foi limitado pelo quantitativo de medicamentos doados, não apresentando poder estatístico para identificar diferenças. Os participantes poderiam ter feito tratamento prévio com antimônio. Foi avaliada a cura aparente no dia 19 nos grupos L-AMB e ABLC, e

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

no dia 30 naqueles que receberam C-AMB. A cura definitiva foi avaliada em seis meses. Eventos adversos e parâmetros laboratoriais também foram avaliados (53).

O ECR conduzido por Thakur (2001) comparou a eficácia e segurança da dose única do L-AMB com o regime de 20 doses da d-AMB na Índia. Casos de esplenomegalia febril, provenientes de áreas endêmicas de LV e não responsivas ao tratamento, com a presença de *Leishmania donovani* em seus aspirados esplênicos, entre 12 e 60 anos de idade, foram considerados para a inclusão no estudo. Foram excluídos aqueles que tinham sido previamente tratados com ABLC. No total, 34 participantes foram alocados para dois grupos: 17 para receber L-AMB e 17 d-AMB. Foi avaliada a cura clínica no dia 21 e a cura definitiva após seis meses. Os eventos adversos foram monitorados diariamente nos dois grupos (55).

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

Quadro 11. Principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	População	Definição diagnóstica	Espécie leishmania	Intervenção/ Comparador	N (%)	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Tratamento anterior	Seguimento	Desfechos avaliados
Romero <i>et al</i> , 2017	Participantes de 6 meses a 50 anos de idade com diagnóstico de LV no Brasil	Febre > 37,8°C por pelo menos uma semana, associada a hepatomegalia ou esplenomegalia, e um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes de diagnóstico laboratorial: exame microscópico direto de aspirado de medula óssea (MO) ou cultura de parasitas, reação em cadeia da polimerase (PCR) em aspirado de MO ou amostras de sangue periférico, ou o teste rápido imunocromatográfico rK39	NI	d-AMB1 mg/kg/dia por 14 dias ¹	45/378 ²	Mediana 4,84 (IQR 2,23-11,14)	68,9%	Critério de exclusão: histórico de uso nos últimos seis meses antes da triagem	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Melhora clínica Recidiva Eventos adversos
				L-AMB 3 mg/kg/dia por 7 dias	109/378 ²	Mediana 4,36 (IQR 2,05-10,37)	54,1%			
Sundar <i>et al</i> , 2014	Participantes com idade entre 5 e 65 anos diagnosticados com LV na Índia	Febre com duração >2 semanas e esplenomegalia, com amastigotas na pré-triagem (detectados pelo teste de proteína K39 recombinante) e LV confirmada por exame de esfregaço esplênico ou de aspirado de medula óssea	<i>Leishmania donovani</i>	ABLE 15mg/kg (infusão única) L-AMB 15 mg/kg (infusão única)	376/500 (75,2%) 124/500 (24,8%)	Média 24,3 ± DP 14,26 Média 26,3 ± DP 15,23	60,6% 61,3%	NI	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Cura inicial (D30 ou 45) Melhora clínica Recidiva Eventos adversos
Melo, 2013 ³	Participantes com LVA procedentes e/ou atendidos em serviços de saúde no Brasil	(a) Observação de <i>Leishmania</i> em aspirado de medula óssea ou esplênico; (b) Crescimento de <i>Leishmania</i> em cultura de aspirados da medula óssea e/ou esplênico.	<i>Leishmanian infantum chagasi</i>	d-AMB1mg/kg/dia, por 20 dias	19/59 ²	Mediana 5,5 (variação 1-48)	52,6%	Sem histórico de tratamento anterior para LVA	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Eventos adversos
				L-AMB 5mg/kg/dia, por 5 dias	19/59 ²	Mediana 3 (variação 1-49)	47,4%			
Sundar <i>et al</i> , 2010	Participantes com idades entre 2 e 65 com LV na Índia	Sintomas e sinais de leishmaniose (febre, perda de peso e esplenomegalia) e se parasitas fossem mostrados na microscopia de um esfregaço de aspirado esplênico.	<i>Leishmania donovani</i>	L-AMB 10 mg/kg (infusão intravenosa única durante 1h)	304/412	Média 19 (variação 2-60)	60%	54 (18%)	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Cura aparente (D30) Recidiva Eventos adversos
				d-AMB 1 mg/kg (15 infusões em	108/412	Média 18 (variação 2-65)	62%	26 (24%)		

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

				dias alternados durante 6h)						
Sundar <i>et al</i> , 2004	Participantes com LV na Índia	Sintomas e sinais de LV (febre, perda de peso e esplenomegalia) e se a análise microscópica de um esfregaço de aspirado esplênico revelou parasitas	<i>Leishmania donovani</i>	d-AMB1 mg/kg (15 infusões em dias alternados)	51/153	Mediana 16 (variação 3-50)	73%	17 (33%)	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Cura aparente (D19/D30) Recidiva Eventos adversos
				L_AMB 2mg/kg (5 infusões em dias consecutivos)	51/153	Mediana 12 (variação 4-60)	63%	14 (27%) ⁴		
				ABLC (2 mg/kg por 5 dias)	51/153	Mediana 13 (variação 1-60)	73%	18 (35%) ⁴		
Thakur, 2001	Participantes com LV, entre 12 e 60 anos de idade na Índia	Casos de esplenomegalia febril provenientes de áreas endêmicas de LV que não responderam ao tratamento padrão com a presença de corpos de <i>Leishmania donovani</i> .	<i>Leishmania donovani</i>	L-AMB 15mg/kg (infusão única)	17/34 (50%)	Média 16,4 (sem DP)	14 (82,3%)	Critério de exclusão: casos previamente tratados com L-AMB	6 meses	Cura definitiva (6 meses) Cura clínica (D21) Eventos adversos
				d-AMB1 mg/kg (diariamente por 20 dias)	17/34 (50%)	Média 18,2 (sem DP)	14 (82,3%)			

Legenda: 1. Dados da d-AMB fornecidos pelos autores do estudo de Romero et al. (2017); 2. O estudo apresenta outros comparadores, mas apenas aqueles com as intervenções de interesse foram descritos. 3. Foram randomizados 59, mas apenas 42 completaram 30 dias e 33 concluíram os seis meses. 4. Tratamento prévio com antimônio.

ABLC: anfotericina B complexo lipídico; d-AMB: anfotericina B desoxicolato; L-AMB: anfotericina B lipossomal; ABLE: emulsão lipídica de anfotericina B pré-misturada; LV: leishmaniose visceral; LVA: leishmaniose visceral americana; DP: desvio padrão; IQR: intervalo interquartil; EP: erro padrão; NI: não informado.

Fonte: Elaboração própria.

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

6.8.4. Resultados dos estudos - síntese da evidência

A seguir, os resultados foram apresentados estratificados por pares de formulação de anfotericina B comparada, com estratificação por desfechos de interesse: eficácia (taxa de cura definitiva, cura inicial, melhora clínica e recidiva) e segurança (ocorrência de eventos adversos). Considerando os seis ensaios clínicos randomizados, foi possível realizar três conjuntos de comparações. O primeiro, mais frequente, envolve a d-AMB em relação à L-AMB, investigado em cinco estudos conduzidos na Índia e no Brasil (31,34,48,53,55). Esses trabalhos variaram em desenho e posologia, incluindo desde regimes prolongados de d-AMB até doses únicas ou de curta duração de L-AMB. O segundo grupo de comparações reúne os ensaios que avaliaram formulações lipídicas alternativas de anfotericina B em relação à L-AMB, como o ABLC (53) e a ABLE (54). Os resultados da comparação entre L-AMB e ABLE não foram apresentados nesta revisão, uma vez que o ABLE corresponde a uma formulação de emulsão lipídica de anfotericina B, desenvolvida na Índia, que não está disponível no mercado brasileiro. Considerando a heterogeneidade dos participantes e critérios adotados pelos estudos, as comparações aqui descritas são aquelas obtidas pelos estudos originais, não sendo pertinente propor resultados sumarizados entre diferentes estudos, a fim de evitar estimativas inconsistentes e passíveis de vieses.

Anfotericina B lipossomal x Anfotericina B desoxicolato

- Taxa de cura aos 6 meses (cura definitiva)

O desfecho “cura definitiva aos 6 meses” para as formulações L-AMB e d-AMB foi avaliado nos estudos de Romero et al. (2017) (31), Melo (2013) (48), Sundar et al. (2010) (34), Sundar et al. (2004) (53) e Thakur (2001) (55). Não foi observada diferença estatística no risco relativo entre as duas formulações (Tabela 2).

Tabela 2. Taxas de cura definitiva (6 meses) em estudos que compararam anfotericina B lipossomal com anfotericina B desoxicolato, com diferentes históricos de tratamento prévio.

Estudo	L-AMB	d-AMB	RR (IC 95%) ¹
Romero <i>et al</i> , 2017 (31)	87,2% (95/109)	88,9% (40/45)*	0,98 (0,86-1,11)
Melo, 2013 (48)	90,9% (10/11)	90,9% (10/11)	1,00 (0,77-1,30)
Sundar <i>et al</i> , 2010 (34)	95,7% (291/304)	96,3% (104/108)	0,99 (0,95-1,04)
Sundar <i>et al</i> , 2004 (53)	96,1% (49/51)	96,1% (49/51)	1,00 (0,92-1,08)
Thakur, 2001 (55)	100% (17/17)	100% (17/17)	1 (1-1)

*Dados não publicados, fornecidos pelo autor. 1. Risco Relativo e intervalos de confiança foram calculados.

Fonte: Elaboração própria.

- Cura inicial

A cura inicial foi apresentada nos estudos de Romero et al. (2017), Sundar et al. (2010), Sundar et al. (2004) e Thakur (2001). No estudo de Romero et al. (2017), no grupo L-AMB, 90,8% dos participantes alcançaram a cura inicial no dia 30; essa informação não estava disponível para o grupo d-AMB (31). Nos outros estudos, conduzidos na Índia, Sundar et al. (2010) (34), Sundar et al. (2004) (53) e Thakur (2001) (55), não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas taxas de cura inicial entre os grupos comparados (Tabela 3).

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

Tabela 3. Cura inicial (até o dia 30 do tratamento) nos estudos que compararam anfotericina B lipossomal com anfotericina B desoxicolato.

Estudo	L-AMB	d-AMB	RR (IC 95%) ¹
Romero <i>et al</i> , 2017 (31)	99/109 (90,8%)	NA	-
Sundar <i>et al</i> , 2010 (34)	304/304 (100%)	106/108 (98,15%)	1,02 (0,99-1,05)
Sundar <i>et al</i> , 2004 (53)	50/51 (98,0%)	49/51 (96,1%)	1,02 (0,95-1,09)
Thakur, 2001 (55)	17/17 (100%)	17/17 (100%)	1,00 (1,00-1,00)

L-AMB: anfotericina B lipossomal; d-AMB: anfotericina B desoxicolato; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; NA: não apresentado.

1. Risco Relativo e intervalos de confiança foram calculados.

Fonte: Elaboração própria.

- Recidiva (em 6 meses)

Em seis meses, o estudo de Romero *et al.* (2017) reportou recidiva em 4,8% dos participantes do grupo tratado com L-AMB e em 2,2% no grupo tratado com d-AMB (31). No estudo de Sundar *et al.* (2010), a frequência de recidiva foi de 4,3% no grupo L-AMB e 1,9% no grupo d-AMB. Nesse último estudo, embora 80 participantes (54 no grupo L-AMB e 26 no d-AMB) tenham recebido tratamento prévio, nenhum deles apresentou recidiva — confirmada por análise parasitológica, permitindo assumir que todos os casos registrados ocorreram entre participantes sem histórico recente de tratamento. Apesar do RR calculado sugerir maior risco de recidiva no grupo L-AMB, esse valor não apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 4)(34).

Tabela 4. Proporção de recidiva em até seis meses após o tratamento com anfotericina B lipossomal vs anfotericina B desoxicolato.

Estudo	L-AMB	d-AMB	RR (IC 95%) ¹
Romero <i>et al</i> , 2017 (31)	5/104 (4,8%)	1/45 (2,2%)*	2,16 (0,26-17,99)
Sundar <i>et al</i> , 2010 (34)	13/304(4,3%)	2/108 (1,9%)	2,31 (0,53-10,07)

L-AMB: anfotericina B lipossomal; d-AMB: anfotericina B desoxicolato; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

*Dados não publicados, fornecidos pelo autor. 1. Risco Relativo e intervalos de confiança foram calculados.

Fonte: Elaboração própria.

- Eventos adversos

Eventos adversos foram relatados em todos os estudos que avaliaram essa comparação: Romero *et al.* (2017) (31), Melo (2013) (48), Sundar *et al.* (2010) (34), Sundar *et al.* (2004) (53) e Thakur (2001) (55).

Em Romero *et al.* (2017), 355 eventos adversos foram relatados em 45 participantes que receberam d-AMB e 512 em 109 que receberam L-AMB. Dentre todos os eventos adversos relatados em cada grupo, 47% (167/355) no grupo d-AMB foram classificados como tendo relação ao produto investigado, comparados com 27,0% (143/512) no grupo L-AMB. O grupo que recebeu d-AMB apresentou frequência de 23 eventos adversos sérios, com 69,6% (16/23) deles relacionados ao medicamento do estudo, enquanto o grupo que recebeu L-AMB apresentou 37 EAS com 59,5% (22/37)

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

relacionados. Do total de eventos adversos relacionados aos produtos em investigação, no grupo d-AMB, 9% (15/167) dos EA resultaram em interrupção temporária ou descontinuação do tratamento, comparados a 2,8% (4/143) no grupo tratado com L-AMB. Uma análise interina de segurança não planejada (*unplanned interim safety analysis*) indicou que o tratamento com d-AMB estava associado a maior toxicidade, levando o Comitê Independente de Monitoramento de Dados a recomendar a interrupção da alocação de participantes para esse braço (31). Os eventos adversos relacionados ao tratamento de acordo com a classe de sistema de órgãos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Frequência e proporção de eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento por classe de sistema de órgãos e braços de intervenção.

	d-AMB* (total EA = 167)	L-AMB (total EA = 143)
	n (%)	n (%)
Sistêmico	67 (40,1)	34 (23,8)
Reação no local de injeção	6 (3,6)	4 (2,8)
Cutâneos	2 (1,2)	5 (3,5)
Cardiovascular	7 (4,2)	4 (2,8)
Gastrointestinal	16 (9,6)	28 (19,6)
Neurológico	4 (2,4)	2 (1,4)
Respiratório	5 (3,0)	5 (3,5)
Genitourinário	1 (0,6)	1 (0,7)
Laboratorial – hematologia	14 (8,4)	24 (16,8)
Laboratorial – bioquímica	42 (25,1)	32 (22,4)
Laboratorial - uroanálise	0 (0)	1 (0,7)
Hematológico	2 (1,2)	3 (2,1)
Infecção bacteriana	1 (0,6)	0 (0)

*Dados não publicados, fornecidos pelo autor.

Fonte: Romero et al, 2017 (31).

No estudo de Melo (2013), uma tese de doutorado em que um dos objetivos foi avaliar a segurança da farmacoterapia da LV no Brasil, foi priorizada a análise dos eventos relacionados à toxicidade. Nefrotoxicidade foi relatada em 42,1% dos participantes no grupo que recebeu d-AMB comparado a 5,3% no grupo L-AMB (RR 8; IC 95%: 1,11-57,89; p=0,02), hepatotoxicidade em 15,8% e 10,5% (RR 1,5; IC 95%: 0,28-7,9; p>0,05), respectivamente. Não foram observadas diferenças na frequência de cardiotoxicidade e pancreatotoxicidade nos dois grupos (10,5% e 0% em ambos, respectivamente) (48).

No estudo conduzido por Sundar et al. (2010), nenhum evento adverso grave foi relatado nos grupos. Reações associadas à infusão previstas (incluindo febre ou calafrios durante a administração do medicamento) ocorreram em 40% (121/304) no grupo L-AMB e em 64% (69/108) no grupo d-AMB. Dos participantes no grupo d-AMB que apresentaram essa reação, 42 necessitaram de administração de preparo oral com um antipirético e anti-histamínico. Nenhuma dessas reações transitórias à infusão justificou a descontinuação do tratamento. No grupo L-AMB, na avaliação antes da alta, piora da anemia, trombocitopenia, evidência de nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade ocorreram

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

em até 2% dos participantes. No grupo que recebeu d-AMB, piora da anemia na avaliação do dia 30 foi mais frequente do que no grupo que recebeu L-AMB (17% (18/108) x 1% (4/304) respectivamente; $p < 0,001$ (Tabela 6)(34).

Tabela 6. Eventos adversos durante e 30 dias após o tratamento com anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato.

	L-AMB (n = 304)		d-AMB (n = 108)		Valor de p
	Durante o tratamento n (%)	Dia 30 n (%)	Durante o tratamento n (%)	Dia 30 n (%)	
Reação infusional	121 (40)	0	69 (64)	0	<0,001
Piora da anemia	6 (2)	4 (1)	21 (19)	18 (17)	<0,001
Aumento da trombocitopenia	5 (2)	0	2 (2)	0	>0,05
Nefrotoxicidade	2 (1)	0	1 (1)	0	>0,05
Hipocalcemia	0	0	2 (2)	0	0,02
Hepatotoxicidade	2 (1)	1 (<1)	0	1 (1)	>0,05

Legenda: L-AMB: anfotericina B lipossomal; d-AMB: anfotericina B desoxicolato.

*Em comparação com os valores basais, os eventos adversos foram definidos como diminuição na hemoglobina > 1 g/dL (aumento da anemia); redução > 50% na contagem de plaquetas (aumento da trombocitopenia); elevação > 100% basal ou acréscimo acima de 2,0 mg/dl em relação ao valor basal ou valor superior a 2,5 mg/dl (nefrotoxicidade); potássio inferior a 3,0 mmol por litro (hipocalcemia); e um aumento no nível de aspartato aminotransferase por um fator de 5 ou mais (hepatotoxicidade). Participantes recebendo d-AMB foram monitorados com mais frequência para eventos adversos do que participantes recebendo L-AMB.

Fonte: Sundar et al, 2010 (34).

Em Sundar et al. (2004), as reações relacionadas à infusão foram mais frequentes no grupo d-AMB (50/51) em comparação à L-AMB (15/51), com uma média de 8,4 reações por participantes versus 0,6, respectivamente. No entanto, a tolerância a ambas as preparações melhorou a partir da terceira infusão, e apenas um indivíduo em cada grupo apresentou reação infusional no quinto e último dia de tratamento. Em contraste, 45 dos 50 participantes do grupo d-AMB apresentaram reação infusional. No décimo e último dia de tratamento, 31 (63%) dos 49 participantes continuaram a apresentar reações (Tabela 7)(53).

Tabela 7. Reações infusionais durante tratamento de participantes indianos com LV tratados com anfotericina B desoxicolato ou anfotericina B lipossomal.

	d-AMB (n = 51) n (%)	L-AMB (n = 51) n (%)
Nenhuma	1 (2)	36 (71)
Febre e/ou calafrios (≥1 episódio)	50 (98)	15 (29)
Reações por participante, média ± SEM	8.4 ± 0.3	0.6 ± 0.1
Reações a infusões sucessivas		
Infusão 1	50 (98)	15 (29)
Infusão 3	47 (92)	6 (12)
Infusão 5	45/50 (90)	1/50 (2)
Infusão 10	31/49 (63)	-

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

Legenda: d-AMB: anfotericina B desoxicolato; L-AMB: anfotericina B lipossomal.

Fonte: Sundar et al, 2004 (53).

No grupo d-AMB, avaliação laboratorial foi realizada nos dias 14 e 30. No dia 30, 25 eventos adversos foram observados em 21 participantes. Destes, nove apresentaram hipocalcemia e quatro apresentaram elevação de ureia; em dois casos, a creatinina também estava elevada, levando à suspensão temporária do tratamento. Embora os valores médios de hemoglobina tenham aumentado e os de creatinina se mantido estáveis em relação ao basal, análises individuais revelaram que nove participantes tiveram queda $\geq 0,5$ g/dL na hemoglobina e três desenvolveram elevação da creatinina. No grupo L-AMB, revisão laboratorial era repetida apenas no dia 14. Nesse momento, os níveis médios de potássio e creatinina permaneceram inalterados, enquanto a hemoglobina aumentou em média de 8,7 para 9,1 g/dL ($p > 0,05$). Foram observados três casos de hipocalcemia, dois de redução $\geq 0,5$ g/dL nos níveis de hemoglobina e um de elevação de creatinina sérica (53).

O estudo conduzido por Thakur (2001) concluiu que participantes do grupo L-AMB toleraram melhor o tratamento do que aqueles do grupo d-AMB. No total, quatro eventos adversos foram relatados em participantes tratados com L-AMB, sendo 17% (3/17) tremores durante a infusão e 6% (1/17) náusea. No braço d-AMB, 65% (11/17) dos participantes relataram tremores e 17% (3/17) calafrios intensos durante a infusão, 53% (9/17) náusea, 23% (4/17) aumento na creatinina sérica e 70% (12/17) redução no apetite (Tabela 8.) (55).

Tabela 8. Frequência de eventos adversos entre os participantes com LV tratados com anfotericina B lipossomal ou anfotericina B desoxicolato.

	d-AMB (n = 17)	L-AMB (n = 17)
	n (%)	n (%)
Tremores durante a infusão	11 (65)	3 (17%)
Calafrio intenso durante infusão	3 (17)	0 (0)
Náusea	9 (53)	1 (6%)
Aumento da creatinina sérica	4 (23)	0 (0)
Diminuição do apetite	12 (70)	0 (0)

Legenda: d-AMB: anfotericina B desoxicolato; L-AMB: anfotericina B lipossomal.

Fonte: Thakur, 2001 (55).

Em síntese, L-AMB e d-AMB apresentam eficácia equivalente, tanto em termos de cura inicial quanto de cura definitiva, com baixa frequência de recidiva em seis meses. Em termos de segurança, as diferenças entre as formulações foram marcantes em relação à tolerabilidade e perfil de toxicidade.

- Reações infusionais foram significativamente mais frequentes e persistentes com d-AMB. Em Sundar et al. (2004), 98% dos participantes do grupo d-AMB apresentaram febre e/ou calafrios (média de 8,4 reações por participante) em comparação com 29% no grupo L-AMB (0,6 reações por participante) (53). Resultados

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

semelhantes foram observados em Thakur (2001), onde 65% dos participantes do grupo d-AMB relataram tremores durante a infusão, contra 17% no grupo L-AMB (55).

- Toxicidade renal foi consistentemente mais elevada com d-AMB. Em Melo (2013), a nefrotoxicidade ocorreu em 42,1% dos participantes tratados com d-AMB, em comparação com 5,3% no grupo L-AMB (RR 8,0; $p=0,02$) (48). Em Sundar et al. (2010), aumentos de creatinina e hipocalemia também foram mais frequentes no grupo d-AMB (34).
- Toxicidade hematológica foi mais pronunciada no grupo d-AMB. Em Sundar et al. (2010), a piora da anemia ocorreu em 17% dos participantes do grupo d-AMB contra apenas 1% no grupo L-AMB ($p<0,001$) (34).
- Descontinuação por eventos adversos foi mais frequente com d-AMB. No estudo de Romero et al. (2017), 9% dos eventos adversos relacionados ao d-AMB levaram à suspensão ou descontinuação do tratamento, contra 2,8% com L-AMB, o que motivou a interrupção precoce do braço de d-AMB após análise interina de segurança (31).

Complexo lipídico de anfotericina B x Anfotericina B desoxicolato

Apenas o estudo de Sundar et al. (2004) comparou a ABLC com a d-AMB. A taxa de cura definitiva aos 6 meses foi de 92,2% (47/51; IC95%: 80-98) no grupo que recebeu ABLC e de 96,1% (49/51; IC95%: 85-100) no grupo tratamento com d-AMB, portanto, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0,05$) (53).

A cura inicial, avaliada no dia 19 após início da infusão, foi alcançada em todos os participantes que receberam ABLC (51/51) e em 96,1% (49/51) dos que receberam d-AMB. Recidiva foi observada em 7,8% (4/51) do grupo que recebeu ABLC e em nenhum (0/51) que recebeu d-AMB (53).

Quanto à segurança, reações à infusão foram associadas ao uso da d-AMB, sendo praticamente universal e persistentes em todos os participantes desse grupo. No grupo que recebeu ABLC, 24% não apresentaram reações durante a infusão (Tabela 9) (53).

Tabela 9. Reações associadas à infusão em participantes indianos com LV tratados com anfotericina B desoxicolato *versus* complexo lipídico de anfotericina B.

	d-AMB (n = 51) n (%)	ABLC (n = 51) n (%)
Nenhuma	1 (2)	12 (24)
Febre e/ou calafrios (≥ 1 episódio)	50 (98)	39 (76)
Reações por participante, média \pm SEM	8,4 \pm 0,3	1,4 \pm 0,1
Reações a infusões sucessivas		
Infusão 1	50 (98)	39 (76)
Infusão 3	47 (92)	8 (16)
Infusão 5	45/50 (90)	1/50 (2)

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

Infusão 10	31/49 (63)	-
Infusão 15	9/49 (18)	-

Legenda: d-AMB: anfotericina B desoxicolato; ABLC: complexo lipídico de anfotericina B.

Fonte: Sundar et al, 2004 (53).

No grupo d-AMB, assim como informado na comparação anterior, 25 eventos adversos foram observados em 21 participantes. Durante o tratamento, nove apresentaram hipocalcemia e quatro tiveram aumento de ureia sérica no dia 14, sendo que dois desses também apresentaram elevação de creatinina, resultando em descontinuação temporária do tratamento. Apesar de as médias de hemoglobina (aumentada) e creatinina (inalterada) no dia 30 parecerem favoráveis em relação ao dia 0. Análises individuais revelaram toxicidade relacionada a d-AMB: nove participantes apresentaram queda de hemoglobina em relação ao pré-tratamento e três apresentaram aumento de creatinina. Como o regime com ABLC se associou a menor ocorrência de eventos adversos, a taxa de repetição de exames foi menor. A comparação entre D0 e D30 mostrou discreta elevação nos níveis de ureia, os níveis de potássio (dados não mostrados) e creatinina permaneceram estáveis, e a concentração de hemoglobina aumentou em relação ao pré-tratamento (53).

Em síntese, ambos os regimes apresentaram eficácia elevada, sendo o número absoluto de recidivas no grupo ABLC mais alto, embora sem diferença estatisticamente significativa. As diferenças mais marcantes foram observadas no perfil de segurança.

Com base nos dados disponíveis, conclui-se que d-AMB e ABLC apresentem eficácia similar, mas diferenças relevantes no perfil de segurança, sendo a taxa de reações infusionais, e toxicidade renal e hematológica maior com o tratamento com d-AMB.

Complexo lipídico de anfotericina B x Anfotericina B lipossomal

Assim como observado na comparação anterior, apenas o estudo de Sundar et al. (2004) comparou a ABLC com a L-AMB. Aos seis meses, a proporção de cura definitiva foi de 92,2% (47/51; IC 95% 80-98) no grupo tratado com ABLC e 96,1% (49/51; IC95%: 85-100) no grupo L-AMB (53).

A cura inicial, avaliada no dia 30, foi total (51/51) entre os tratados com ABLC e apenas um participante (50/51) não a alcançou no grupo tratado com L-AMB. Quanto à recidiva, quatro participantes (4/51) experimentaram no grupo ABLC, enquanto um (1/51) no grupo L-AMB (53).

Quanto aos eventos adversos, nos participantes dos grupos tratados com L-AMB e ABLC (que não receberam pré-medicação), 71% e 24%, respectivamente, não apresentaram reações durante qualquer infusão. A L-AMB inicialmente induziu consideravelmente menos episódios de febre e/ou calafrios do que ABLC; no entanto, a tolerância a ambas as preparações se desenvolveu rapidamente no momento da terceira infusão, e apenas um indivíduo em cada grupo apresentou reação infusional na quinta e última dose do tratamento (Tabela 10) (53).

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

Tabela 10. Reações associadas à infusão em participantes indianos com LV tratados com anfotericina B lipossomal *versus* complexo lipídico de anfotericina B.

	L-AMB (n = 51) n (%)	ABLC (n = 51) n (%)
Nenhuma	36 (71)	12 (24)
Febre e/ou calafrios (≥ 1 episódio)	15 (29)	39 (76)
Reações por participante, média \pm SEM	0,6 \pm 0,1	1,4 \pm 0,1
Reações a infusões sucessivas		
Infusão 1	15 (29)	39 (76)
Infusão 3	6 (12)	8 (16)
Infusão 5	1/50 (2)	1/50 (2)
Infusão 10	-	-
Infusão 15	-	-

Legenda: L-AMB: anfotericina B lipossomal; ABLC: complexo lipídico de anfotericina B. Fonte: Sundar et al, 2004 (53).

Na avaliação da segurança, no 19º dia após o início do tratamento, com exceção de um pequeno aumento na ureia sérica no grupo tratado com ABLC, os níveis de potássio e creatinina permaneceram inalterados e os níveis de hemoglobina aumentaram de 8,7 para 9,1 g/dL ($p > 0,05$) no grupo L-AMB e de 6,9 para 8,2 g/dL ($p < 0,05$) no grupo ABLC. No grupo L-AMB, três participantes apresentaram hipocalemia, dois tiveram redução de $> 0,5$ g/dL no nível de hemoglobina e um apresentou nível de creatinina elevado. Nenhuma dessas alterações foi descrita entre participantes tratados com ABLC (53).

Em síntese, ambos os esquemas apresentaram eficácia semelhante, com discreta vantagem para L-AMB em termos de cura definitiva e menor ocorrência de recidiva, sem diferença estatística. Embora L-AMB e ABLC apresentem eficácia semelhante, os resultados sugerem vantagem do L-AMB quanto à tolerabilidade da infusão.

6.8.5. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

As revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta AMSTAR 2, sendo todas classificadas com qualidade criticamente baixa (**Apêndice 2 Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (45). Após a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos, usando a ferramenta RoB 2 (49), a qualidade metodológica dos estudos incluídos mostrou variações relevantes.

Na comparação L-AMB vs d-AMB, para os desfechos de cura definitiva e eventos adversos, no geral os estudos foram classificados como apresentando alto risco de viés e algumas fragilidades metodológicas (Figura 5 **Figura 5**). O estudo de Romero et al. (2017) apresentou risco global classificado como alto risco de viés para estes desfechos, sobretudo em função do desvio do protocolo, com interrupção precoce do braço que avaliava a d-AMB (31). Para o estudo de Melo (2013), esse julgamento decorre principalmente da perda significativa de participantes ao longo do seguimento, da forma como os desfechos foram mensurados e da ausência de análise por intenção de tratar (48). Os estudos de Sundar et al. (2004 e 2010) tiveram como principais limitações a forma de mensuração dos desfechos (34)(53). O estudo de Thakur

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

(2001) é limitado pela ausência de informações detalhadas sobre o processo de randomização e de avaliação dos desfechos (55).

De maneira geral, o regime terapêutico diferiu substancialmente entre os grupos em todos os estudos. Participantes tratados com d-AMB permaneceram hospitalizados por mais dias devido à maior duração do tratamento, enquanto aqueles no grupo L-AMB completaram o regime em até 5 dias. Essa diferença no tempo de hospitalização e de observação clínica aumenta a probabilidade de detecção de eventos adversos no grupo d-AMB, simplesmente por maior exposição ao ambiente hospitalar e monitoramento prolongado.

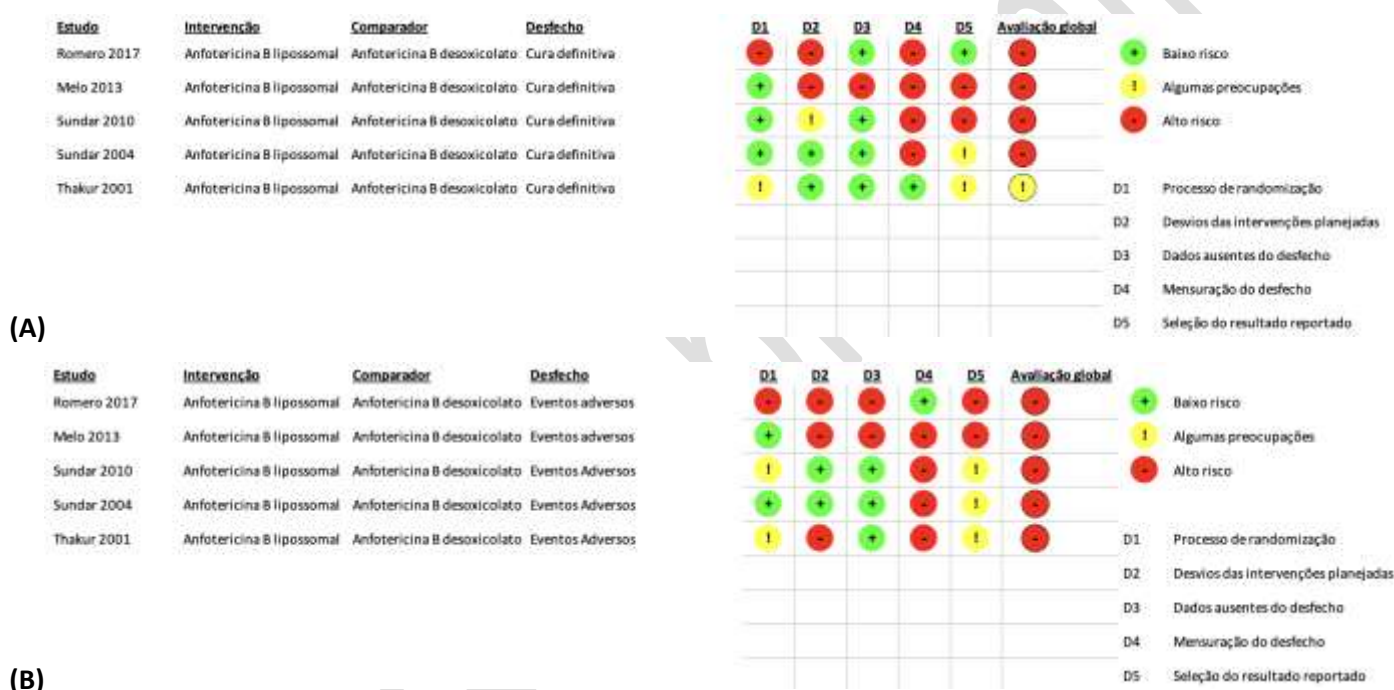


Figura 5. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B lipossomal e anfotericina B desoxicolato para o desfecho cura definitiva (A) e eventos adversos (B), pela ferramenta RoB2.

Fonte: Elaboração própria.

Na comparação ABLC vs d-AMB, o estudo de Sundar et al. (2004) apresentou alto risco de viés global para ambos os desfechos avaliados (cura definitiva e eventos adversos; Figura 6) (53). Esse julgamento baseia-se principalmente em limitações na mensuração dos desfechos e na seleção dos achados clínicos a serem consideradas, avaliadas como de alto risco de viés e como apresentando sérias limitações, respectivamente. No último caso, a seleção de resultados refere-se à escolha deliberada dos parâmetros utilizados para definir melhora clínica, o que pode ter favorecido determinados achados em detrimento de outros. Embora a randomização, a condução da intervenção e a completude dos dados tenham

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

sido consideradas de baixo risco, a ausência de métodos robustos para assegurar avaliação imparcial dos resultados, aliada ao potencial de seletividade na apresentação dos achados, compromete a confiabilidade geral das evidências.



Figura 6. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B desoxicolato para o desfecho cura definitiva e eventos adversos, pela ferramenta ROB 2. Fonte: Elaboração própria

Na comparação de ABLC vs L-AMB, o estudo de Sundar et al. (2004) apresentou alto risco de viés, de forma semelhante ao observado na comparação anterior (ABLC vs d-AMB) (Figura 7

Figura 7) (53). Assim, apesar dos resultados de eficácia e segurança sugerirem alta taxa de cura e poucos eventos adversos em ambos os grupos, a interpretação dos dados exige cautela devido às limitações metodológicas do estudo, refletidas no julgamento de alto risco de viés.



Figura 7. Risco de viés do estudo dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a comparação anfotericina B complexo lipídico e anfotericina B lipossomal para o desfecho cura definitiva e eventos adversos, pela ferramenta ROB 2. Fonte: Elaboração própria.

6.8.6. Certeza geral da evidência (GRADE)

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

A avaliação da certeza da evidência foi realizada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE) e conduzida por dois revisores independentes, com divergências resolvidas por consenso. A certeza da evidência foi avaliada por desfecho, variando de baixa a muito baixa.

Na comparação L-AMB *versus* d-AMB, o desfecho cura definitiva foi avaliado com certeza baixa, sendo rebaixado em dois níveis devido ao alto risco de viés dos estudos. Os resultados para eventos adversos apresentaram grau de certeza muito baixo, tendo sido rebaixado em dois níveis pelo alto risco de viés dos estudos e em um nível, por imprecisão. Apesar das diferenças na incidência de eventos adversos serem claras, com a formulação lipídica apresentando menor frequência geral de eventos graves, os desfechos apresentados em cada estudo diferiram (Quadro 12 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Na comparação ABLC *versus* d-AMB, o desfecho cura definitiva (em 6 meses) e eventos adversos foram avaliados com certeza baixa, sendo rebaixada em dois níveis, devido ao alto risco de viés do estudo de Sundar et al. (2004) (Quadro 13)(53). Isso também foi observado na comparação ABLC *versus* L-AMB (Quadro 14).

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

Quadro 12. Certeza de evidência para a comparação Anfotericina B lipossomal e Anfotericina B desoxicolato.

Avaliação							Nº de participantes		Efeito		Certeza	Importância
N de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	L-AMB	d-AMB	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Cura definitiva (6 meses)												
5 (31,34,48,53,55)	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	462/492 (93.9%)	220/232 (94.8%)	não combinado	não combinado	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
5 (31,34,48,53,55)	ensaios clínicos randomizados	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Romero et al (2017): 47% dos EA no grupo d-AMB tiveram relação ao produto investigado e 27,0% no grupo L-AMB. Melo (2013): Nefrotoxicidade em 42,1% no grupo d-AMB e 5,3% no grupo L-AMB, hepatotoxicidade em 15,8% e 10,5%. Sem diferença de cardiotoxicidade e pancreatotoxicidade. Sundar et al (2010): Reações à infusão em 40% no grupo L-AMB e em 64% no grupo d-AMB. L-AMB teve aumento de anemia ou trombocitopenia, ou evidência de nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade em até 2% dos participantes. d-AMB teve aumento de anemia mais frequente do que no L-AMB (17% e 1%). Sundar et al (2004): reações à infusão mais frequentes no grupo d-AMB (98%) que L-AMB (29,4%). 9 participantes d-AMB com nível de hemoglobina reduzido em 10,5 g/dL abaixo do valor pré-tratamento e 3 nefrotoxicidade. No L-AMB 3 participantes hipocalêmicos, 2 com redução de 10,5 g/dL de hemoglobina e 1 nível de creatinina elevado. Thakur (2001): 4 EA entre participantes que receberam L-AMB, e 39 no grupo que recebeu d-AMB.			⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; d-AMB: Anfotericina B desoxicolato; L-AMB: Anfotericina B lipossomal.

a. Melo (2013), Romero et al. (2017), Sundar et al. (2004) e Sundar et al. (2010) apresentaram alto risco de viés; Thakur (2000) apresentou algumas preocupações principalmente pela ausência de informações detalhadas. b. Há uma grande variação no relato dos eventos adversos entre os estudos.

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

Quadro 13. Certeza de evidência para a comparação Complexo Lipídico de Anfotericina B e Anfotericina B desoxicolato.

Avaliação							Nº de participantes		Efeito		Certeza	Importância
N de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ABLC	d-AMB	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Cura definitiva (6 meses)												
1 (53)	ensaio clínico randomizado	Muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	47/51 (92.2%)	49/51 (96.1%)	RR 0.96 (0.74 para 1.24)	38 menos por 1.000 (de 250 menos para 231 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
1 (53)	ensaio clínico randomizado	Muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Reações à infusão foram associadas ao uso da d-AMB, sendo praticamente universal e persistente em todos os participantes desse grupo. No grupo que recebeu ABLC, 24% não teve reações durante a infusão. 25 eventos EA foram observados em 21 participantes, sendo nove hipocalcemia durante o tratamento, quatro com aumento de nível de nitrogênio urêmico no sangue no 14º dia. O nível de hemoglobina diminuiu em 10,5 g/dL em 9 participantes e 3 apresentaram nefrotoxicidade. Um pequeno aumento no nível de nitrogênio urêmico em participantes tratados com ABLC, os níveis de potássio (dados não mostrados) e creatinina permaneceram inalterados, e os níveis de hemoglobina aumentaram.			⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO	

Legenda: IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; d-AMB: Anfotericina B desoxicolato.

a. Sundar et al (2004) com alto risco de viés.

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

Quadro 14. Certeza de evidência para a comparação Complexo Lipídico de Anfotericina B e Anfotericina B lipossomal.

Avaliação							Nº de participantes		Efeito		Certeza	Importância
N de estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	ABLC	d-AMB	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Cura definitiva												
1 (53)	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	47/51 (92.2%)	49/51 (96.1%)	não estimável	não estimável	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
1 (53)	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os níveis de potássio e creatinina permaneceram inalterados e os níveis de hemoglobina aumentaram de 8,7 para 9,1 g/dL (p>0,05) no grupo L-AMB e de 6,9 para 8,2 g/dL (p<0,05) no grupo ABLC. No grupo L-AMB, 3 participantes estavam hipocalêmicos, 2 apresentaram redução de 10,5 g/dL no nível de hemoglobina e 1 apresentou nível de creatinina elevado. Nenhuma dessas alterações foram observadas nos participantes que receberam ABLC.			⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO	

Legenda: IC: Intervalo de confiança; ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: Anfotericina B lipossomal.

a. Alto risco de viés do estudo Sundar et al. (2004).

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

6.8.7. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De modo geral, não foram observadas diferenças significativas nos desfechos de eficácia entre as formulações de anfotericina B avaliadas. No entanto, o perfil de segurança das diferentes formulações foi distinto. Em comparação à d-AMB, tanto o L-AMB quanto o ABLC demonstraram melhor perfil de segurança, com menor ocorrência de eventos adversos. Quando comparadas diretamente, os resultados sugerem vantagem da L-AMB em relação ao ABLC, sobretudo quanto à tolerância durante a infusão, refletida em menor frequência de reações infusionais. Apesar de serem evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados, a maioria dos estudos apresentou alto risco de viés e baixa certeza da evidência, o que limita a confiança nas conclusões.

Dessa forma, ao integrar os efeitos benéficos (eficácia) e os potenciais danos (toxicidade), observa-se um gradiente de desempenho entre as formulações avaliadas, sendo que a anfotericina B lipossomal apresenta o melhor perfil benefício–risco, seguida pelo complexo lipídico de anfotericina B, ambas demonstrando desempenho superior à anfotericina B desoxicolato. Embora a certeza da evidência seja limitada pelo risco de viés e pela heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis, a superioridade clínica das formulações lipídicas é apoiada por um corpo robusto de dados provenientes de regiões com predominância de *Leishmania donovani*, representando evidência indireta com aplicabilidade ao cenário brasileiro.

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação das evidências científicas. Observou-se heterogeneidade metodológica relevante entre os estudos, especialmente quanto à duração do tratamento, variando desde dose única até vários dias de infusão. Além disso, apenas dois ensaios foram conduzidos no Brasil, restringindo a extrapolação dos achados para o cenário nacional. Foram também observadas diferenças nos critérios de inclusão: apenas Melo (2013) e Romero et al. (2017) excluíram pacientes que haviam recebido tratamento anti-leishmania nos seis meses anteriores, enquanto outros estudos incluíram pacientes com recidiva, um fator com potencial de influenciar a taxa de cura (31)(48).

À luz das evidências disponíveis — ainda que limitadas — observa-se um gradiente consistente de benefício–risco entre as formulações de anfotericina B. A L-AMB se destaca como a formulação que reúne o melhor equilíbrio entre eficácia e segurança, configurando-se como a tecnologia de referência clínica para o manejo da leishmaniose visceral. Em contraste, d-AMB apresenta um perfil de segurança claramente desfavorável, com toxicidade substancialmente maior, o que reduz sua atratividade clínica independentemente do custo.

A formulação lipídica (ABLC) situa-se em posição intermediária nesse gradiente: embora as evidências não permitam afirmar sua não inferioridade em relação à L-AMB, os dados disponíveis indicam que a ABLC é claramente superior à d-AMB em termos de segurança. Assim, a L-AMB concentra o conjunto mais consistente de evidências entre as formulações de anfotericina B para o tratamento da LV. Os dados disponíveis também indicam que o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) apresenta perfil de segurança mais favorável que a anfotericina B desoxicolato (d-AMB), particularmente no que se refere à toxicidade renal, embora com maior frequência de reações infusionais quando

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

comparado à L-AMB. Esses achados sugerem que a ABLC compartilha algumas das vantagens associadas às formulações lipídicas, ainda que a base de evidências disponível seja mais limitada.

O histórico de desabastecimento da L-AMB nos últimos anos e a dependência da intermediação de organismos internacionais para aquisição a preços mais acessíveis representam obstáculos significativos para oferta ininterrupta do medicamento no SUS. Tratando-se a LV de uma doença letal se não tratada e a anfotericina B como única alternativa disponível para pacientes com contraindicação absoluta ao antimoniato de meglumina, torna-se imperativo o estabelecimento de estratégias de mitigação para situação de indisponibilidade da formulação de anfotericina B considerada de primeira escolha, a formulação lipossomal.

Considerando que o objetivo principal desta avaliação é examinar a ampliação do uso de formulações lipídicas de anfotericina B em substituição ao antimoniato de meglumina no tratamento da LV, a seguir a análise econômica foi estruturada para comparar diferentes estratégias terapêuticas baseadas nessas formulações, mantendo o antimoniato de meglumina como comparador. Dessa forma, foram explorados cenários que refletem diferentes proporções de utilização das formulações lipídicas atualmente disponíveis, incluindo a L-AMB e ABLC. Essa abordagem permite avaliar o impacto econômico da ampliação do uso de terapias lipídicas no SUS, ao mesmo tempo em que considera possíveis variações na composição da estratégia terapêutica, sem alterar o posicionamento clínico da formulação lipossomal como opção preferencial.

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Esta seção apresenta a análise das evidências econômicas relacionadas ao uso de duas das formulações lipídicas de anfotericina B, L-AMB e ABLC, no tratamento da LV no âmbito do SUS. São discutidos os resultados das análises de custo-efetividade e de impacto orçamentário considerando diferentes cenários de proporção de casos de LV tratados com essas formulações, em comparação ao antimoniato de meglumina, tratamento atualmente recomendado como o de primeira escolha no SUS.

7.1. Avaliação econômica

A análise das evidências descrita no capítulo anterior apontou que, embora não haja diferença significativa na taxa de cura da doença, o perfil de segurança varia consideravelmente entre as tecnologias, sendo este um dos principais motivos para definição das anfotericinas como primeira escolha do tratamento em outros países. Para a América Latina, a L-AMB já é recomendada pela OPAS como primeira linha devido à eficácia e menor toxicidade (32). Entretanto, o alto custo da L-AMB, o número limitado de fabricantes e a dependência da intermediação de organismos internacionais para aquisição a preços mais acessíveis representam obstáculos significativos na garantia de sua disponibilidade em larga escala na região. Neste contexto, realizou-se uma análise de custo-efetividade (ACE) a partir da elaboração de um modelo completo, englobando variações dos parâmetros clínicos e custos médicos diretos relevantes para o SUS envolvendo cenários de uso combinando o uso das formulações lipídicas de anfotericina L-AMB e ABLC. O comparador da análise é o antimoniato de meglumina.

7.1.1. Estrutura do modelo

Foi elaborada uma árvore de decisão composta por dois braços mutuamente exclusivos comparando o tratamento com antimoniato de meglumina a uma estratégia terapêutica baseada nas formulações lipídicas de anfotericina B (L-AMB e/ou ABLC). A modelagem foi desenvolvida utilizando o software TreeAge Pro®, seguindo a estrutura básica proposta de Carvalho et al. (2019), que realizou uma análise do tratamento da LV no Brasil (56,57). O desfecho de interesse foi a cura clínica em seis meses, admitindo-se a possibilidade de um segundo ciclo de tratamento (terapia de resgate) em caso de falha terapêutica primária ou evento adverso exigindo suspensão do tratamento (Figura 8). No caso de um segundo tratamento, o medicamento de escolha para resgate foi sempre L-AMB, independente do medicamento utilizado inicialmente. Os cenários avaliados para a estratégia lipídica refletem tanto a situação de ampliação de uso da formulação já disponível no SUS (100% L-AMB) quanto cenários que combinam L-AMB e ABLC em diferentes percentuais, simulando oscilações da oferta e disponibilidade no mercado.

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

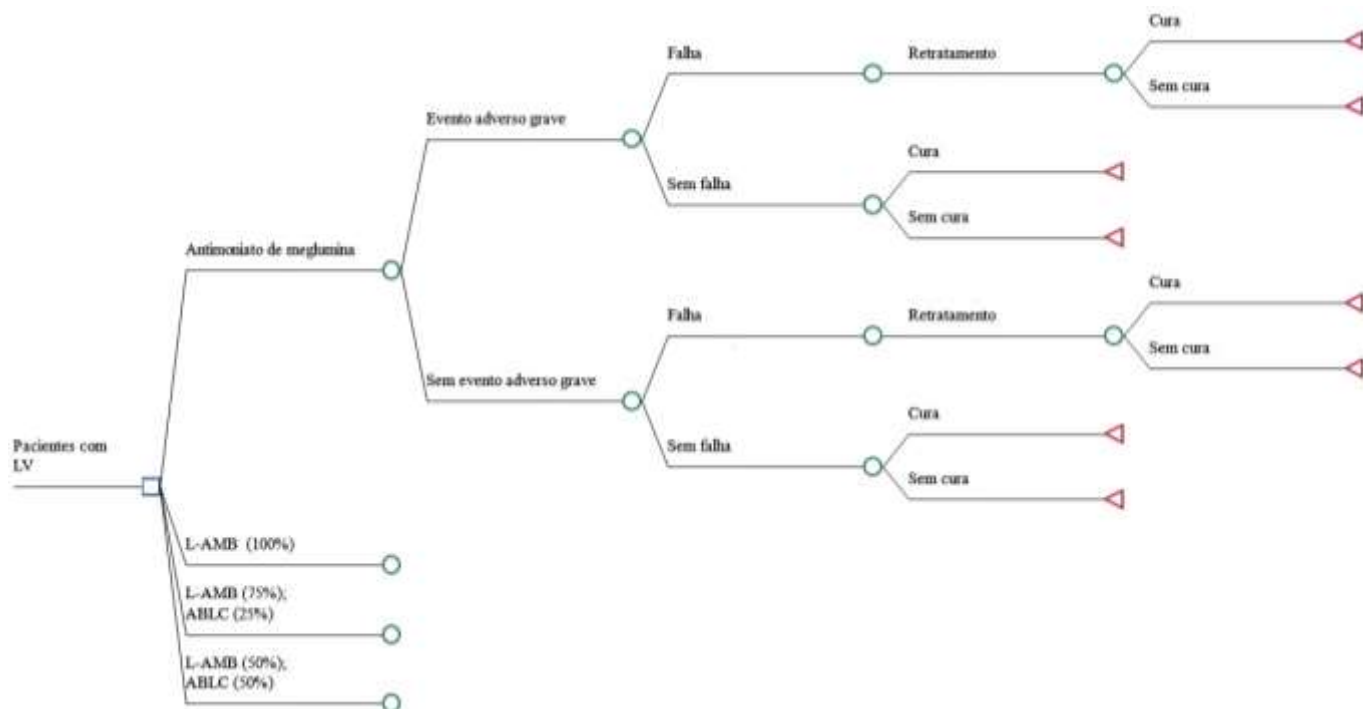


Figura 8. Árvore de decisão aplicada na modelagem e interpretação dos dados.

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: anfotericina B lipossomal;

7.1.2. Premissas metodológicas e perspectiva

O desenho da análise seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (58). Com a finalidade de aumentar a transparência do modelo proposto, os principais parâmetros foram sumarizados conforme o checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (59), conforme apresentado no **Quadro 15**. Parâmetros da avaliação econômica. Quadro 15.

Quadro 15. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	
Tipo de estudo	Custo-efetividade
População alvo	Pacientes com diagnóstico de leishmaniose visceral (LV)
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS
Intervenções	Intervenção: formulações lipídicas de anfotericina B, incluindo L-AMB (3 mg/kg por 7 dias) e ABLC (3 mg/kg por 7 dias) Comparador: Antimoniato de meglumina (20 mg/kg/dia por 30 dias)
Horizonte temporal	O modelo considera o horizonte de 180 dias.
Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto (doença de curso agudo).
Medidas da efetividade	Taxa de cura após 6 meses
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 setembro de 2025.
Modelo	Árvore de decisão

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

Fonte: Elaboração própria

Neste modelo, foram considerados os custos diretos relacionados aos medicamentos, à sua administração e ao monitoramento laboratorial necessário durante o tratamento. Atualmente, o tratamento com a L-AMB já é recomendado pelo Ministério da Saúde para grupos específicos de pacientes, incluindo crianças menores de seis meses, adultos com idade superior a 50 anos, gestantes, indivíduos com comorbidades relevantes e pacientes que apresentam critérios de gravidade (60). Assim assume-se como pressuposto que a coorte de pacientes objeto desta modelagem corresponde predominantemente a pacientes com formas não complicadas de LV.

Coerente com esse racional, a análise econômica foi conduzida considerando um cenário de tratamento realizado predominantemente em regime ambulatorial. Dessa forma, foram incluídos apenas os custos diretos relacionados aos medicamentos, à sua administração e ao monitoramento laboratorial, estimados a partir dos procedimentos correspondentes da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP). Custos associados à internação hospitalar não foram incorporados ao modelo, considerando-se que a indicação de hospitalização decorre, em geral, da gravidade clínica do paciente ou de complicações da doença, e não necessariamente da escolha terapêutica inicial, situando-se, portanto, fora do escopo desta comparação. A título de contextualização, uma consulta ao Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) (<https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>), em 23/10/2025, indicou que uma internação por LV tem duração média de 11,8 dias com custo médio de R\$ 752,26 para o SUS o total, sem incluir o custo direto do medicamento usado. Ou seja, observa-se que o custo real atualmente pago pelo SUS para o tratamento de LV em regime de internação já é significativo, possivelmente refletindo o contingente de casos que evoluíram com manifestações graves, muitas delas relacionadas ao tratamento tardio e às complicações da doença e do próprio tratamento.

7.1.3. Desfechos clínicos

Considerando os achados do ensaio clínico de Sundar et al. (2004), que comparou diretamente as formulações de L-AMB e ABLC e não identificou diferença estatisticamente significativa entre as formulações, assumiu-se, para fins de modelagem, similaridade nos desfechos de eficácia entre as formulações lipídicas de anfotericina B (53). O desfecho usado no modelo foi a taxa de cura em 180 dias, obtida a partir do ECR conduzido por Romero et al. (2017) estimada em 0,872 (IC 95%: 0,8092-0,9347) no grupo das anfotericinas B e 0,775 (IC 95%: 0,6973-0,8526) para o grupo AM (31). Dessa forma, a principal distinção incorporada no modelo entre L-AMB e ABLC refere-se aos custos de aquisição dos medicamentos e a pequenas diferenças na frequência de reações infusionais. As estimativas de falha terapêutica também foram baseadas no estudo conduzido por Romero et al. (2017), baseadas nas taxas de interrupção do tratamento por toxicidade grave

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

(falha por toxicidade) ou falta de resposta aos tratamentos (falha primária). Para ambos os tipos de falhas, o custo de um segundo tratamento (tratamento de resgate) com L-AMB era adicionado (Tabela 11 **Tabela 11.**).

Tabela 11. Parâmetros considerados no modelo.

Parâmetros	Anfotericinas (L-AMB e ABLC)		AM	
	Taxa (IC 95%)	Erro padrão ³	Taxa (IC 95%)	Erro padrão ³
Taxa de cura em 180 dias ¹	0,872 (IC 95% 0,8092-0,9347)	0,032	0,775 (IC 95% 0,6973-0,8526)	0,040
Eventos adversos graves ¹	0,275 (IC 95% 0,1911-0,3588)	0,043	0,306 (IC 95% 0,2202-0,3917)	0,044
Falha por EA ²	0,0092 (IC 95% 0-0,0271)	0,007	0,135 (IC 95% 0,0714-0,1985)	0,032
Falha por falta de resposta ²	0,0275 (IC 95% 0-0,0582)	0,015	0,018 (IC 95% 0-0,0427)	0,011

ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina; EA: eventos adversos.

1. Dados obtidos no estudo de Romero et al. (2017); 2. Dados do estudo de Romero et al. (2017), mas apresentados por Carvalho et al. (2019); 3. Erro Padrão = Desvio Padrão = $(IC\ máx - IC\ mín)/(2*1,96)$.

* No estudo de Romero et al. (2017), um participante randomizado para o braço de tratamento AM apresentou piora respiratória e hemodinâmica no 3º dia e foi transferido para uma unidade de terapia intensiva, evoluindo para óbito com sepse presumida no 11º dia.

Fonte: Elaboração própria

7.1.4. Custos

A estimativa de custos para a aquisição dos medicamentos foi construída com base nos valores pagos pelo Ministério da Saúde em 2025, consultados em registros públicos de compra. Para o AM e L-AMB, a compra foi realizada por meio de termo aditivo ao Termo de Cooperação firmado entre o Ministério da Saúde e a OPAS, instrumento jurídico que viabiliza a aquisição internacional de medicamentos com condições diferenciadas de preço e logística, aproveitando os mecanismos da OPAS para negociação e importação conjunta com outros países. Para ABLC, foi utilizado o preço praticado para o programa de micoses sistêmicas. Ressalta-se que os preços praticados nesses convênios constituem objeto de negociação e não há garantias que o valor de comercialização da ABLC para o programa de micoses sistêmicas possa ser o mesmo em uma eventual incorporação para LV. No entanto, em função da suspensão do registro do medicamento no país, esta é atualmente a única forma de aquisição do medicamento pelo componente estratégico da Assistência Farmacêutica, justificando o uso desse valor de compra como base de cálculo para as análises apresentadas.

A variação de custo unitário da L-AMB e ABLC foi feita usando desconto de 10% no preço do contrato para o custo mínimo e o PMVG 0% para o custo máximo. Para o AM, em função da interrupção de produção do medicamento no país em janeiro de 2025 (61), o preço de compra atual é superior ao PMVG 0%. Portanto, assumiu-se como custo mínimo o PMVG 0% e o custo máximo o valor de compra pelo convênio OPAS com acréscimo de 10% (Tabela 12).

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

Tabela 12. Preço de aquisição dos medicamentos.

Medicamento	Dose diária (duração)	Custo unitário (mínimo-máximo)
L-AMB	3 mg/kg/dia (7 dias)	R\$ 135,70 ¹ (122,13 ² - R\$ 1.770,21 ³)
ABLC	3 mg/kg/dia (5-10 dias)	R\$ 138,05 ⁴ (R\$ 124,25 ² - R\$ 2.714,24 ³)
AM	20 mg/kg/dia (30 dias)	R\$ 11,14 ⁵ (R\$ 6,31 ³ - R\$ 12,25 ⁶)

ABLC: anfotericina B complexo lipídico; L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina.

1. Preço de compra informado pelo Ministério da Saúde, conforme registro público de compra em 03/03/2025, USD 23,00 (cotação da moeda na data da compra: R\$ 5,90); 2. Premissa de redução de 10% do valor de aquisição pelo MS; 3. PMVG 0%; 4. Preço de compra pelo Ministério da Saúde por meio do convênio OPAS em 27/11/202, USD 25.00 (cotação da moeda na data da compra: R\$ 5,52). 5. Preço de compra pelo Ministério da Saúde por meio do convênio OPAS em 28/05/2025, USD 1,888 (cotação da moeda na data da compra: R\$ 5,90) 5. Premissa de acréscimo de 10% do valor de aquisição pelo MS.

Fonte: elaboração própria.

Para a mensuração dos custos do tratamento, foram utilizados os esquemas posológicos atualmente recomendados pelo Ministério da Saúde. Para o AM, a dose recomendada é de 20 mg/Sb⁺/kg/dia, por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 30 dias. Quanto à L-AMB e ABLC, a recomendação de dose atual é de 20mg/kg de dose total acumulada, administrada em dias consecutivos, sendo assumida neste relatório a dose de 3 mg/kg/dia, durante sete dias.

Como o cálculo do quantitativo de medicamento, seja para AM quanto para as anfotericinas, baseia-se em peso corpóreo, a estimativa do custo direto com medicamentos foi calculada ponderando a distribuição de casos de LV notificados entre 2020 e 2024, segundo o peso estimado da população por faixa etária e sexo. Para isso, utilizou-se o último levantamento disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), especificamente a tabela de estimativas populacionais das medianas de peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade – Brasil e Grandes Regiões produzida pela Pesquisa de orçamentos familiares (POF) 2008-2009 (62). Uma vez que as faixas etárias descritas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) para apresentação da distribuição por idade de LV são diferentes daquelas apresentadas pelo IBGE, foram necessárias aproximações. Especificamente o peso de indivíduos nas faixas etárias 10 a 14 anos e acima de 14 anos, foi calculado como a média das medianas do peso informado para cada idade-ano. As estimativas de peso médio por faixa etária estão apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. Peso médio ponderado por sexo de acordo com distribuição dos casos por faixa etária.

Faixa etária	N casos (2020-2024)	%	% faixa etária	% masculino	Peso médio masculino (kg)	Peso médio feminino (kg)	Peso médio ponderado por sexo (kg)
< 1	486	5,23	5,2	50	8,1	7,5	7,8
1 a 4	1316	14,15	14,1	50	14,9	14,4	14,6
5 a 9	452	4,86	4,8	60	25,3	25,2	25,3
10 a 14	278	2,99	2,9	55	42	44,2	43
> 15	6767	72,77	72,7	75	73	60	69,8
Total	9299	100					

Fonte: Sinan, IBGE(62).

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

O peso médio ponderado por sexo para cada faixa etária foi utilizado no cálculo do número de ampolas requerido para o tratamento. Para todas as estimativas do número de ampolas, frações de ampolas foram sempre incluídas como uma ampola a mais, seguindo a premissa de que não é possível utilizar uma mesma ampola para diferentes pacientes. No caso de AM, considerou-se o limite máximo de três ampolas/dia, conforme recomendação do Ministério da Saúde do Brasil. Para a L-AMB, considerou-se a dose acumulada de tratamento (Tabela 14).

Tabela 14. Custo do tratamento com antimoniato de meglumina e anfotericina B lipossomal.

Faixa etária	Peso médio ponderado por sexo (kg)	AM (81 mg SBv/ml) - ampola 5 ml				L-AMB (10mg/ml) - frasco ampola 5 ml			ABLC (5mg/ml) - frasco ampola 20 ml		
		Volume por paciente/dia (ml)	N estimado de ampolas /dia	N estimado ampolas para o tratamento (total)*	Total tratamento	Dose total acumulada (mg)	N estimado ampolas para o tratamento (total)*	Total tratamento	Dose total acumulada (mg)	N estimado ampolas para o tratamento (total)*	Total tratamento
< 1	7,8	1,9	1,0	30	R\$ 334,20	163,8	4,0	R\$ 542,80	163,8	4,0	R\$ 552,20
1 a 4	14,6	3,6	1,0	30	R\$ 334,20	306,6	7,0	R\$ 949,90	306,6	7,0	R\$ 966,35
5 a 9	25,3	6,2	2,0	60	R\$ 668,40	531,3	11,0	R\$ 1.492,70	531,3	11,0	R\$ 1.518,55
10 a 14	43	10,6	3,0	90	R\$ 1.002,60	903,0	18,0	R\$ 2.442,60	903,0	18,0	R\$ 2.484,90
> 15	69,8	17,2	3,0	90	R\$ 1.002,60	1465,8	30,0	R\$ 4.071,00	1465,8	30,0	R\$ 1.141,50

ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; AM: antimoniato de meglumina; L-AMB: anfotericina B lipossomal; amp: ampola
* Número de ampolas arredondado para cima.

Fonte: Sinan, IBGE(62).

A partir da estimativa do número de ampolas necessárias para tratar pacientes nas diferentes faixas etárias, de acordo com a distribuição de casos por idade, calculou-se o custo médio ponderado dos tratamentos de LV com AM e L-AMB e ABLC respectivamente de R\$ 854,55 e R\$ 3.264,26 e R\$ 3.320,79 (Tabela 15).

Tabela 15. Custo individual estimado do tratamento de LV com AM e formulações lipídicas de anfotericina B (L-AMB e ABLC) de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	% faixa etária	Total AM	Total L-AMB	Total ABLC
< 1	5,2	R\$ 334,20	R\$ 542,80	R\$ 552,20
1 a 4	14,1	R\$ 334,20	R\$ 949,90	R\$ 966,35
5 a 9	4,8	R\$ 668,40	R\$ 1.492,70	R\$ 1.518,55
10 a 14	2,9	R\$ 1.002,60	R\$ 2.442,60	R\$ 2.484,90
> 15	72,7	R\$ 1.002,60	R\$ 4.071,00	R\$ 1.141,50
Total	100	R\$ 854,55*	R\$ 3.264,26*	R\$ 3.320,79*

ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; AM: antimoniato de meglumina; L-AMB: anfotericina B lipossomal; amp: ampola
*Média ponderada.

Fonte: Elaboração própria.

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

Para a estimativa dos custos diretos envolvidos na administração dos medicamentos, sejam aqueles referentes à remuneração de profissionais, sejam os materiais necessários para a realização do procedimento de infusão (seringa, agulha, soro fisiológico, dentre outros), recorreu-se ao racional do nível de atenção em saúde onde se recomenda a administração de cada alternativa terapêutica e a estratégia vigente de remuneração de procedimentos do SUS.

O nível de atenção em saúde para administração de AM é definido pelas secretarias municipais de saúde, sendo sua oferta, em geral, geralmente estabelecido em unidades de atenção primária ou em serviços ambulatoriais de nível secundário, conforme as diretrizes do Ministério da Saúde (30). Nesse nível de atenção à saúde, os procedimentos de administração de medicamentos — como injeções intramusculares, subcutâneas ou endovenosas — não são remunerados de forma individualizada por produção, e sim financiados de modo global, dentro do bloco de custeio da Atenção Primária à Saúde (APS). No caso das anfotericinas, levou-se em consideração a recomendação de bula de administração em ambiente hospitalar (43), em função do risco de reações infusionais que podem exigir tratamento medicamentoso por via endovenosa e suporte avançado, o que não implica necessariamente em internação hospitalar, havendo possibilidade de manejo clínico em regime de hospital-dia. Entretanto, na consulta à tabela SIGTAP de procedimentos pagos no SUS, não se identificou procedimento para diária em hospital-dia vinculado ao CID de LV. Assim, considerou-se o custo operacional para administração de L-AMB ou ABLC o valor do procedimento de AIH “TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS (B55 A B64)”.

Para a estimativa dos custos de exames laboratoriais a serem realizados para monitoramento de toxicidade ao tratamento de LV, considerou-se a lista e a frequência de procedimentos laboratoriais apresentadas pelos fabricantes dos medicamentos nas respectivas bulas e orientações do Ministério da Saúde do Brasil, assumindo sempre a abordagem mais conservadora, tal como realizado por Machado de Assis et al. (2017) (63). Assim para o monitoramento de pacientes em uso do AM, foram considerados dosagem de ureia e creatinina duas vezes na semana, além de eletrocardiograma, hemograma, fosfatase alcalina, aspartato transaminase, alanina transaminase, gama glutamiltransferase, amilase, bilirrubina, albumina e lipase uma vez por semana (63). Para L-AMB, considerou-se que a AIH já cobre os custos de monitoramento laboratorial (Tabela 16).

Tabela 16. Custo de administração e monitoramento laboratorial do tratamento da leishmaniose visceral

	Frequência semanal	Total procedimentos	Custo procedimento	Procedimento Sigtap	Total
Antimoniato de meglumina					
Dosagem de creatinina	2	8	R\$ 1,85	02.02.01.031-7	R\$ 14,80
Dosagem de ureia	2	8	R\$ 1,85	02.02.01.069-4	R\$ 14,80
Hemograma completo	1	4	R\$ 4,11	02.02.02.038-0	R\$ 16,44
Fosfatase alcalina (FA)	1	4	R\$ 2,01	02.02.01.042-2	R\$ 8,04
Aspartato transaminase (TGO)	1	4	R\$ 2,01	02.02.01.064-3	R\$ 8,04
Alanina transaminase (TGP)	1	4	R\$ 2,01	02.02.01.065-1	R\$ 8,04

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

Amilase	1	4	R\$ 2,25	02.02.01.018-0	R\$ 9,00
Bilirrubina	1	4	R\$ 2,01	02.02.01.020-1	R\$ 8,04
Albumina	1	4	R\$ 8,12	02.02.05.009-2	R\$ 32,48
Lipase	1	4	R\$ 2,25	02.02.01.055-4	R\$ 9,00
Eletrocardiograma	1	4	R\$ 5,15	02.11.02.003-6	R\$ 20,60
Total					R\$ 149,28
Anfotericina B					
TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS (B55 A B64)	1	1	R\$ 138,74	03.03.01.005-3	R\$ 138,74
Total (AIH)					R\$ 138,74

Fonte: Sigtap, 2025.

Custos relacionados ao manejo de eventos adversos não foram incorporados no modelo em razão da inexistência de dados robustos que permitissem estimar a frequência destes eventos e suas consequências econômicas para o SUS. Para casos que evoluem com falha após primeiro esquema terapêutico, seja por toxicidade grave, seja por falta de resposta (falha primária), considerou-se que o tratamento de resgate seria sempre com L-AMB, independentemente do medicamento utilizado na primeira tentativa de tratamento. Ou seja, casos que evoluem com falha, tiveram o custo de um novo curso de tratamento com L-AMB computado. Para pacientes com falha por não resposta, em ambos os grupos, considerou-se que todo o tratamento e monitoramento laboratorial previstos durante o primeiro ciclo de tratamento foram realizados. Já em caso de falha por EA, considerou-se a média de dias de tratamento até a ocorrência do EA, de acordo com o observado no estudo de Romero (2017), especificamente 6,29 dias no braço AM e 6,5 dias no braço L-AMB (31). Assim, para pacientes tratados com AM que evoluíram com falha por toxicidade, eram contabilizados os custos relacionados ao medicamento e monitoramento laboratorial de forma proporcional à duração do tratamento realizado. No caso dos pacientes tratados com L-AMB, a proporcionalidade de custos não precisou ser aplicada dado que a interrupção do tratamento coincide com o último dia previsto para a administração do tratamento.

Para todos os casos, considerou-se que os pacientes necessitariam de seguimento clínico em consultas ambulatoriais até a avaliação da resposta definitiva ao tratamento aos 6 meses, contabilizando quatro consultas com especialistas (código SIGTAP 03.01.01.007-2) com 30, 60, 90 e 180 dias a partir do início do tratamento, totalizando o valor de R\$ 40,00. **Erro! Fonte de referência não encontrada.** Tabela 17 apresenta todos os custos considerados no modelo.

Tabela 17. Diferentes custos diretos considerados no modelo econômico.

Descrição	Custos
Custos relacionados ao tratamento com antimoníato de meglumina	
Medicamento na dose 20mg SBv/kg por 30 dias	R\$ 854,55
Pacote monitoramento laboratorial durante o tratamento completo com AM	R\$ 149,28
Medicamento na dose 20mg SBv/kg 7 dias (até toxicidade grave e interrupção)	R\$ 213,64
Pacote monitoramento laboratorial referente a 7 dias tratamento AM	R\$ 37,32

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

Tratamento de resgate com L-AMB*	R\$ 3.403,00
4 consultas ambulatoriais com especialista	R\$ 40,00
Custos relacionados ao tratamento com L-AMB	
Medicamento completo na dose 20mg/kg	R\$ 3.264,26
Custo da administração e pacote monitoramento laboratorial para L-AMB	R\$ 138,74
Tratamento de resgate com L-AMB*	R\$ 3.403,00
4 consultas ambulatorial com especialista	R\$ 40,00
Custos relacionados ao tratamento com ABLC	
Medicamento na dose 20mg/Kg	R\$ 3.320,79
Custo da administração e pacote monitoramento laboratorial para ABLC	R\$ 138,74
Tratamento de resgate com L-AMB*	R\$ 3.403,00
4 consultas ambulatoriais com especialista	R\$ 40,00

ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; AM: antimoniato de meglumina; L-AMB: anfotericina B lipossomal; EA: evento adverso

* 7 dias de L-AMB + 1 AIH

Fonte: Elaboração própria.

Para realização da análise de sensibilidade univariada do modelo, foram utilizadas as probabilidades referentes à taxa de cura em seis meses, taxa de EA graves, falha por EA e por falta de resposta variadas, de acordo com os respectivos intervalos de confiança de 95% (**Tabela 11**. Parâmetros considerados no modelo. Tabela 11). Adicionalmente, foram avaliadas variações nos preços de aquisição dos medicamentos, conforme descrito na **Tabela 1** Tabela 12. Também foram incorporados nas análises de sensibilidade, cenários alternativos relacionados à participação das formulações lipídicas de anfotericina B considerando possíveis variações na disponibilidade e na dinâmica de oferta dessas tecnologias no âmbito do programa estratégico de controle da LV: (1) utilização exclusiva de anfotericina B lipossomal para todos os casos (100% L-AMB); (2) utilização combinada de formulações lipídicas, com 50% dos casos tratados com L-AMB e 50% com ABLC e (3) cenário intermediário, com proporção dos casos de LV tratados com L-AMB e ABLC de 75% e 25%, respectivamente. Para facilitar a análise, o custo de diferentes proporções de casos de LV tratados com as diferentes formulações de anfotericina B foi introduzido na modelagem estimando o custo médio ponderado do caso tratado, nos três cenários onde se variou a proporção de uso dos dois medicamentos.

Tabela 18. Parâmetros de custos utilizados na análise de custo-efetividade.

Medicamento	Custo médio ponderado do caso tratado (base)	Custo do tratamento (limite inferior)	Custo do tratamento (limite superior)	Erro padrão ¹
AM	R\$ 854,55	R\$ 484,04	R\$ 939,70	R\$ 116,24
L-AMB (100%)	R\$ 3.264,26	R\$ 2.937,84	R\$ 21.291,20	R\$ 10.119,55
L-AMB (75%) e ABLC (25%)	R\$ 3.278,22	R\$ 2.950,41	R\$ 24.129,78	R\$ 6.123,82
L-AMB (50%) e ABLC (50%)	R\$ 3.292,17	R\$ 2.962,97	R\$ 26.968,36	R\$ 5.402,90

ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina

1. Erro padrão ~ Desvio Padrão = $(C_{max} - C_{mín}) / (2 * 1,96)$

Fonte: Elaboração própria.

Na análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os parâmetros descritos na Tabela 11 e Tabela 12 foram utilizados nesta análise, e os resultados foram expressos em gráfico de dispersão. Para as probabilidades foram utilizadas distribuições Beta com média do cenário base e desvio-

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

padrão calculado a partir do intervalo de confiança de 95% (Tabela 11). Para as variáveis de custo do tratamento foram utilizadas distribuições Gama, tendo como média o valor do cenário base e o desvio padrão calculado com base nas variações de preços praticados Tabela 12.

7.1.5. Resultados

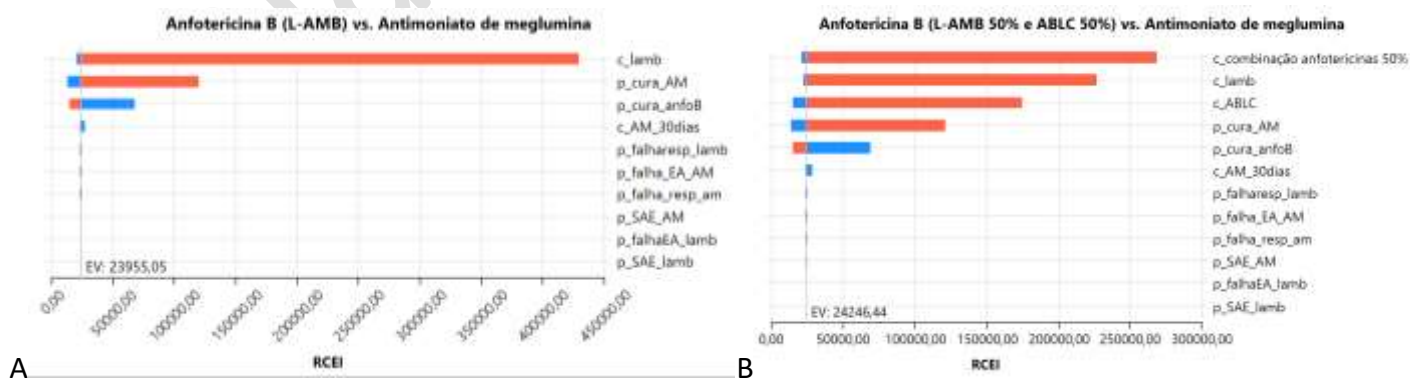
A razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que é o valor necessário para que o tratamento com L-AMB ofereça uma unidade extra de benefício ganho em relação ao comparador (antimoniato de meglumina), foi de R\$ 23.955,05 (Tabela 19). Quando considerados cenários alternativos que combinam diferentes proporções de formulações lipídicas, observou-se redução progressiva da RCEI. No cenário com 75% de L-AMB e 25% de ABLC, a RCEI foi de R\$ 24.100,74, enquanto no cenário com 50% de L-AMB e 50% de ABLC a RCEI foi de R\$ 24.246,44.

Tabela 19. Razão de custo-efetividade incremental.

Medicamento	Custo	Razão de Custo	Eficácia	Razão de eficácia	RCEI
Antimoniato de meglumina	R\$ 1.196,00		0,77		
Anfotericina B (L-AMB - 100%)	R\$ 3.519,00	R\$ 2.324,00	0,87	0,10	R\$ 23.955,05
Anfotericina B (L-AMB - 75%; ABLC - 25%)	R\$ 3.534,00	R\$ 2.338,00	0,87	0,10	R\$ 24.100,74
Anfotericina B (L-AMB - 50%; ABLC - 50%)	R\$ 3.548,00	R\$ 2.352,00	0,87	0,10	R\$ 24.246,44

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: anfotericina B lipossomal.

De acordo com as análises de sensibilidade univariadas apresentadas no diagrama de tornado (Figura 9), os parâmetros com maior impacto sobre a variação da RCEI foram o custo de aquisição das formulações lipídicas de anfotericina B e a influência das probabilidades de cura associadas aos tratamentos.



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

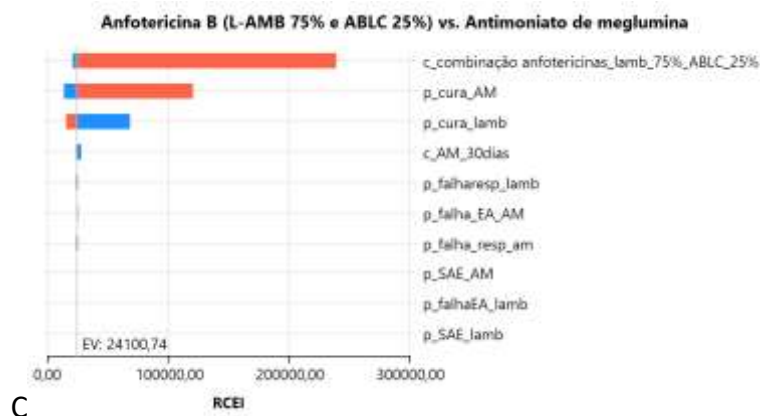


Figura 9. Diagrama de tornado das análises de sensibilidade univariada das anfotericinas B

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina; RCEI: Razão de custo efetividade incremental; C_lamb: custo do tratamento com L-AMB; C_combinação de anfotericinas 50%: custo do tratamento com a combinação das anfotericinas no percentual de 50%; C_combinação de anfotericinas lamb_75%_ABLC_25%: custo do tratamento com a combinação das anfotericinas no percentual indicado; p_cura_AM: probabilidade de cura com AM; p_cura_lamb: probabilidade de cura com L-AMB; c_AM_30dias: custo tratamento com AM; p_falharesp_lamb: probabilidade de falha de resposta primária com L-AMB; p_falha_EA_AM: probabilidade de falha por evento adverso grave com AM; p_falha_resp_am: probabilidade de falha de resposta primária com AM; p_SAE_AM: probabilidade de evento adverso grave com AM; p_falhaEA_lamb: probabilidade de falha por evento adverso grave com L-AMB; p_SAE_lamb: probabilidade de evento adverso grave com L-AMB.

Os resultados de uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem estão apresentados na Figura 10. A análise probabilística corrobora com os resultados iniciais, mostrando que a L-AMB apresenta um custo incremental elevado para um pequeno incremento de efetividade do tratamento (Figura 10. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.. O custo incremental elevado e alta dispersão dos resultados refletem a incerteza substancial na razão de custo-efetividade, influenciado principalmente pelo preço da L-AMB e probabilidade de cura do AM. Parte das simulações permanece abaixo do limiar de disposição a pagar (R\$ 40.000 por paciente curado).

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

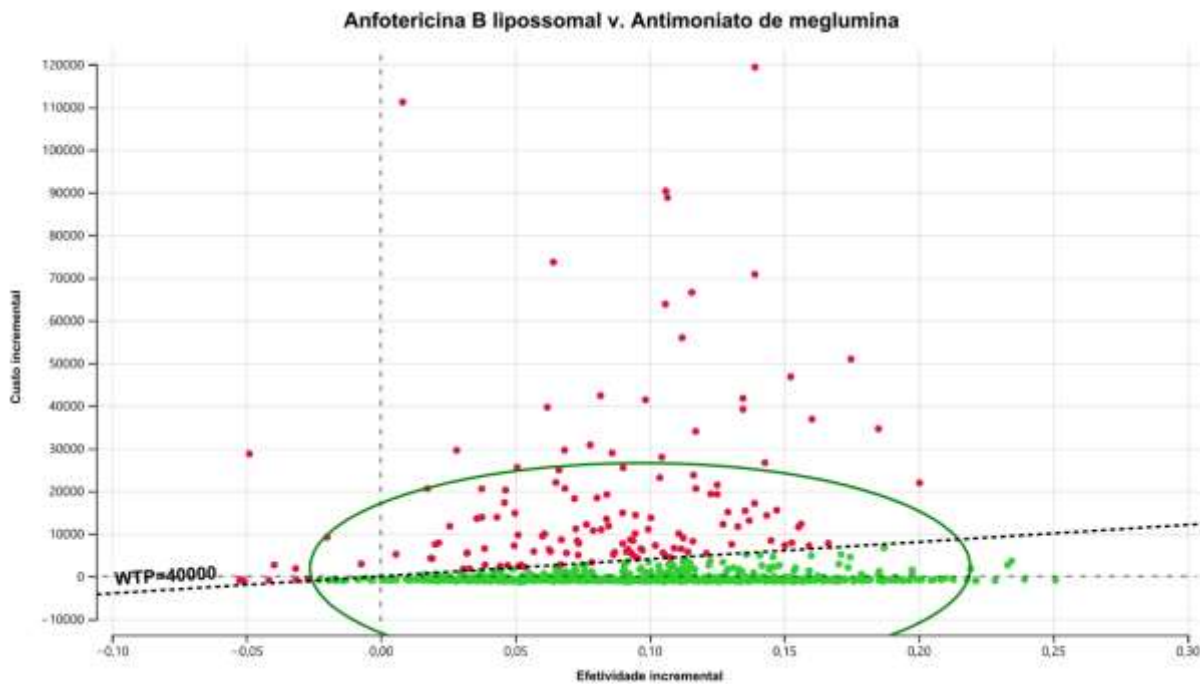


Figura 10. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade probabilística.

WTP: disponibilidade a pagar em reais.

7.1.6. Limitações

Dentre as limitações da análise realizada, estão a simplificação do modelo proposto, que não contempla custos com o tratamento de eventos adversos, custos indiretos e sob a perspectiva do usuário, nem os custos decorrentes de complicações da doença. Essa escolha decorre da incerteza e da fragilidade dos dados disponíveis, em especial do único ensaio clínico utilizado, que não permitiram sustentar pressupostos robustos para a inclusão desses componentes no modelo. Além disso, as probabilidades foram postuladas com base em um único ensaio clínico disponível, avaliando as intervenções e o contexto de interesse. Como esperado, o ambiente controlado de ensaio clínico tende a subestimar a ocorrência de desfechos desfavoráveis graves, em razão da seleção de casos menos complicados e monitoramento sistemático dos participantes. Nesse sentido, a taxa de óbitos observada provavelmente não reflete a realidade do contexto assistencial habitual, o que pode ter subestimado o percentual de desfecho desfavorável observado com os tratamentos.

O manejo de eventos adversos é reconhecido como responsável por parte significativa dos gastos em saúde, o que também se aplica ao tratamento de LV. Apesar disso, neste modelo, apenas os custos referentes ao retratamento para LV de pacientes com falha por toxicidade puderam ser incorporados. Custos adicionais relacionados ao manejo clínico de eventos adversos como intervenções terapêuticas específicas, monitoramento adicional e repetição de exames laboratoriais não foram incluídos devido à indisponibilidade de dados confiáveis que permitissem estimar sua frequência e suas implicações econômicas.

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

7.2. Análise de impacto orçamentário

Considerando a possibilidade de ampliação do uso da L-AMB como tratamento de primeira linha para todos os casos de LV, foi elaborado um modelo de impacto orçamentário com base na média de casos de LV notificados ao Ministério da Saúde em 2024. O modelo considerou custos diretos associados ao tratamento, incluindo o custo de aquisição dos medicamentos e os custos relacionados à sua administração e ao monitoramento laboratorial necessário durante o acompanhamento terapêutico.

7.2.1. Custo das tecnologias

Os parâmetros utilizados nesta análise de impacto orçamentário (AIO) são os mesmos adotados na ACE. Foram considerados os preços de aquisição dos medicamentos pelo Ministério da Saúde (Tabela 12), o custo médio do tratamento da LV usando as estimativas ponderadas de peso e idade (Tabela 15), bem como os custos associados à administração do tratamento e ao monitoramento laboratorial (Tabela 16). Para facilitar a visualização, os principais parâmetros utilizados na modelagem são reapresentados de forma sintética na Tabela 20.

Tabela 20. Custo médio total por paciente para o tratamento da leishmaniose visceral.

Tecnologia	Tipo de tratamento	Custo medicamentos	Custo procedimentos**	Custo total
L-AMB (100%)	Hospital-dia ou internação*	R\$ 3.264,26	R\$ 178,74	R\$ 3.443,00
L-AMB (75%) e ABLC (25%)	Hospital-dia ou internação*	R\$ 3.278,40	R\$ 178,74	R\$ 3.457,14
L-AMB (50%) e ABLC (50%)	Hospital-dia ou internação*	R\$ 3.292,53	R\$ 178,74	R\$ 3.471,27
Antimoniato de meglumina	Ambulatorial	R\$ 854,55	R\$ 189,28	R\$ 1.043,83

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: Anfotericina B lipossomal;

*Correspondente a AIH TRATAMENTO DE OUTRAS DOENÇAS DEVIDAS A PROTOZOÁRIOS (CID B55 A B64).

**Acrescido os valores das consultas de monitoramento no período de 180 dias.

Fonte: Elaboração própria.

7.2.2. População elegível

A população considerada nesta análise de impacto orçamentário (AIO) foi definida com base na proposta de ampliação do uso das formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral. Atualmente, parte dos casos já recebem tratamento com L-AMB, conforme recomendação vigente do Ministério da Saúde para grupos específicos (população com idade abaixo de um ano e acima de 50 anos, coinfectados com HIV, entre outros). Dessa forma, a população elegível para a presente análise corresponde aos pacientes que, nas recomendações atuais, ainda tem antimoniato de meglumina como tratamento de primeira escolha. O método utilizado para essa AIO baseou-se na demanda epidemiológica, estimada a partir da incidência de casos novos de LV. Foi usado como referência o número de

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

casos notificados ao sistema de vigilância epidemiológica (SINAN) no período de 2020-2024, excluídos aqueles com reconhecido direito de receber L-AMB pelos critérios atuais que podem ser identificados na base agregada disponibilizada pelo DATASUS (Tabela 21).

Tabela 21. Casos de LV já cobertos pelo critério atual para uso de L-AMB entre os anos 2020 e 2024 e estimativa da população elegível para ampliação de uso para L-AMB.

Ano de notificação	Casos notificados ao SINAN	Casos LV coinfectados HIV (%)	Casos LV > 60 anos (%)*	Casos LV <1 ano (%)	Casos já cobertos pelo critério atual de uso L-AMB (%)	População para ampliação de uso para anfotericinas B
2020	2202	326 (14,8)	232 (10,5)	122 (5,6)	680 (30,9)	1522
2021	1936	369 (19,1)	254 (13,1)	114 (5,8)	737 (38,0)	1199
2022	1983	410 (20,7)	264 (13,3)	109 (5,5)	783 (39,5)	1200
2023	1720	436 (25,3)	248 (14,4)	75 (4,4)	759 (44,1)	961
2024	1459	396 (27,1)	201 (13,8)	66 (4,5)	663 (45,4)	796

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: Anfotericina B lipossomal; HIV: vírus da imunodeficiência humana

*Recorte de idade disponibilizado na base SINAN, não sendo possível calcular população entre 50 e 59 anos.

Fonte: Elaboração própria.

Nos últimos cinco anos, tem-se observado redução progressiva nos números de casos notificados de LV, ao mesmo tempo que se observa um aumento na idade média dos casos e aumento no percentual de pacientes com a coinfeção LV-HIV(64). Esse perfil epidemiológico justifica a tendência de aumento na taxa de utilização da formulação lipossomal de anfotericina B, uma vez que esses grupos já se enquadram nas recomendações atuais para uso preferencial dessa terapia. Para garantir uma análise representativa do contexto epidemiológico atual, o valor médio de 2023 e 2024, período mais recente com dados de vigilância completo disponível, foi adotado como a linha de base para a estimativa dessa AIO. Para explorar a incerteza associada à variação da incidência da doença, foram definidos cenários alternativos de maior e menor ocorrência de casos, aplicando uma variação de $\pm 10\%$ na incidência em relação ao cenário base. Os valores utilizados na modelagem estão apresentados na **Tabela 22** Tabela 22. Com base nesse racional, estimou-se que 55% dos casos notificados de leishmaniose visceral em 2024 correspondem à população potencialmente beneficiada pela ampliação do uso das formulações lipídicas de anfotericina B. Essa estimativa considera que aproximadamente 45% dos casos já recebem tratamento com L-AMB de acordo com as recomendações atualmente vigentes.

Os números absolutos de casos/ano de LV para análise de sensibilidade são mostrados na Tabela 22, onde aparecem o cenário base (A) corresponde a média de casos notificados em 2024, e os cenários alternativos de menor (B)

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

e maior incidência (C), construídos a partir de variações aproximadas de -10% e +10% em relação ao cenário base, respectivamente.

Tabela 22. Estimativa do número de casos de LV no Brasil em projeções de alta e baixa incidência

Projeção	Ano				
	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário A (casos notificados em 2024)	1589	1589	1589	1589	1589
Cenário alternativo B (baixa incidência)	1459	1459	1459	1459	1459
Cenário alternativo C (alta incidência)	1720	1720	1720	1720	1720

Fonte: Elaboração própria.

7.2.3. Cenários e participação no mercado

Para a análise proposta, foram considerados três cenários (A, B e C) variando tanto a incidência de casos de leishmaniose visceral quanto a proporção da participação das duas formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da doença. O cenário A, considera a incidência média de casos notificados em 2024 e assume a ampliação progressiva e equilibrada do uso das formulações lipídicas de anfotericina B (participação relativa de 50% de L-AMB e ABLC) ao longo dos próximos 5 anos. O Cenário B (baixa incidência) considera redução no número de casos de LV associada a menor difusão da ABLC e predominância da L-AMB entre as formulações lipídicas, assumindo-se participação relativa de 75% de L-AMB e 25% de ABLC. O cenário C (alta incidência) representa uma situação de maior carga da doença associada ao uso exclusivo da L-AMB. Para todos os cenários, foi assumida uma migração gradual dos pacientes atualmente tratados com AM para as formulações lipídicas de anfotericina B, refletindo a adoção progressiva dessas terapias como primeira linha de tratamento com incremento de 10% a cada ano alcançando 95% ao final do período de análise. Essa estimativa de difusão foi baseada em projeções do Programa Nacional de Leishmanioses, que discutem a estimativa de que 80% dos casos notificados de LV já sejam tratados com anfotericina B nos primeiros anos de implementação da estratégia (Tabela 23). O percentual residual de 5% de uso de antimoniato de meglumina se justifica pela possibilidade de haver casos com hipersensibilidade à anfotericina B ou outra contraindicação absoluta à classe, bem como eventuais casos de refratariedade terapêutica.

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

Tabela 23. Participação de mercado das formulações lipídicas de anfotericina B e AM no tratamento da LV no Brasil entre 2026 e 2030 em diferentes cenários de difusão da tecnologia.

Tecnologia	Base	2026	2027	2028	2029	2030
Cenário A (incidência atual e participação equitativa das anfotericinas)						
Anfotericinas B (L-AMB -50% e ABLC 50%)	45%	55%	65%	75%	85%	95%
Antimoniato de meglumina	55%	45%	35%	25%	15%	5%
Cenário B (baixa incidência e baixa difusão da ABLC)						
Anfotericinas B (L-AMB -75% e ABLC 25%)	45%	55%	65%	75%	85%	95%
Antimoniato de meglumina	55%	45%	35%	25%	15%	5%
Cenário C (alta incidência e predomínio da L-AMB)						
Anfotericinas B (L-AMB -100%)	45%	55%	65%	75%	85%	95%
Antimoniato de meglumina	55%	45%	35%	25%	15%	5%

Legenda: ABLC: Complexo Lipídico de Anfotericina B; L-AMB: Anfotericina B lipossomal; AM: antimoniato de meglumina

Fonte: Elaboração própria.

7.2.4. Resultados

A AIO elaborada demonstrou que a adoção de formulações lipídicas de anfotericina B como primeira linha de tratamento para LV resultaria em um impacto orçamentário incremental acumulado, ao longo de cinco anos de R\$ 5.886.851,87 no cenário A, que considera o uso equitativo entre as formulações lipídicas (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Nos cenários alternativos, o impacto orçamentário apresentou variações conforme a incidência projetada da doença e a participação relativa das formulações. No cenário de baixa incidência, com participação de 25% da ABLC, o impacto acumulado foi de R\$ 3.947.664,87. Já no cenário mais agressivo, caracterizado pela alta incidência de casos e predomínio da L-AMB, o impacto acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 7.580.732,67.

Tabela 24. Impacto orçamentário da incorporação das formulações lipídicas de anfotericina B para todos os casos de LV, em diferentes cenários de incidência e em diferentes proporções de uso das duas formulações disponíveis.

	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário A (incidência atual e participação equitativa das formulações lipídicas de anfotericinas)						
Proposto	R\$ 3.780.105,42	R\$ 4.165.825,34	R\$ 4.551.545,26	R\$ 4.937.265,17	R\$ 5.322.985,09	R\$ 22.757.726,28
Referência	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 16.870.874,41
Incremental	R\$ 405.930,54	R\$ 791.650,46	R\$ 1.177.370,37	R\$ 1.563.090,29	R\$ 1.948.810,21	R\$ 5.886.851,87
Cenário B (baixa incidência e baixa difusão da ABLC)						
Proposto	R\$ 3.459.505,22	R\$ 3.811.606,54	R\$ 4.163.707,86	R\$ 4.515.809,17	R\$ 4.867.910,49	R\$ 20.818.539,28
Referência	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 16.870.874,41
Incremental	R\$ 85.330,34	R\$ 437.431,66	R\$ 789.532,97	R\$ 1.141.634,29	R\$ 1.493.735,61	R\$ 3.947.664,87
Cenário C (alta incidência e predomínio da L-AMB)						
Proposto	R\$ 4.065.005,73	R\$ 4.477.663,57	R\$ 4.890.321,42	R\$ 5.302.979,26	R\$ 5.715.637,10	R\$ 24.451.607,08
Referência	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 3.374.174,88	R\$ 16.870.874,41
Incremental	R\$ 690.830,85	R\$ 1.103.488,69	R\$ 1.516.146,53	R\$ 1.928.804,38	R\$ 2.341.462,22	R\$ 7.580.732,67

Fonte: Elaboração própria.

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

Legenda: Cenário proposto: valor calculado para as projeções definidas para os cenários A, B e C; Cenário referência: valor do gasto atual sem ampliação de uso das anfotericinas B; Incremental: valor do gasto adicional com o uso das anfotericinas B lipossomal.

7.2.5. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade, os parâmetros relacionados ao tamanho da população foram ajustados considerando cenários de redução (aproximadamente 10%) ou manutenção do número de casos notificados de LV ainda não elegíveis para uso da L-AMB. Estes ajustes foram baseados na série histórica de 2022-2024, a fim de identificar desvios de notificação desses dados secundários. Para as variáveis de custo de aquisição dos medicamentos, foi utilizado o valor de compra pelo Ministério da Saúde, aplicando uma variação de 10% no limite inferior e superior, para a L-AMB e ABLC foi utilizado como valor máximo o preço praticado pela CMED (PMGV 0%). O cenário B foi utilizado como a base para o cálculo da análise de sensibilidade por ser considerado o que mais se aproxima da proposta do programa de leishmanioses, baixa incidência de casos e participação limitada da ABLC.

Na análise de sensibilidade proposta, a variável que apresentou maior impacto sobre os resultados do modelo foi o custo de aquisição das formulações lipídicas de anfotericina B. Esse parâmetro pode apresentar variações substanciais dependendo do mecanismo de aquisição adotado pelo Ministério da Saúde, alcançando altos valores quando os medicamentos não são adquiridos por meio do convênio com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), conforme ilustrado na Figura 11.

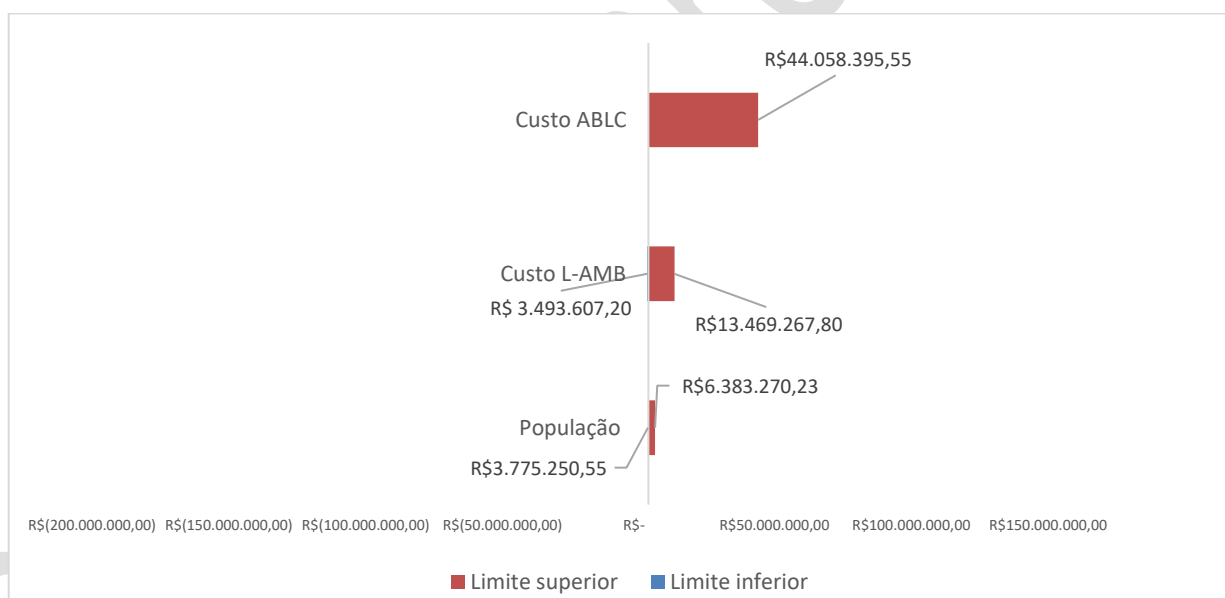


Figura 11. Diagrama de dispersão da análise de sensibilidade univariada.

Fonte: Elaboração própria.

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

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 primeira linha do tratamento de pessoas com leishmaniose visceral (LV) (65–68). As buscas datam de março de 2026, utilizando-se as seguintes estratégias:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 B55 (67).
- (2) ClinicalTrials: leishmaniasis visceral | Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies (65).
- (3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Leishmania infection) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) (66).

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 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 (68–70). Foram excluídas as tecnologias constantes no manual de leishmanioses do Ministério da Saúde (71).

Assim, abaixo está descrita a tecnologia identificada no horizonte considerado nesta análise para primeira linha do tratamento de pessoas com LV (Tabela 25).

Tabela 25. MHT para tratamento de primeira linha de pessoas com LV

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Fases dos estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
LXE408	Inibição do proteossoma de cinetoplastídeos	Oral	2	-	-

LXE408 é um inibidor seletivo do proteossoma em cinetoplastídeos para o potencial tratamento oral da leishmaniose visceral em desenvolvimento pela Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi), organização não governamental sem fins lucrativos, e uma multinacional privada.

Foram realizados dois ensaios de fase 2, desenvolvidos na Etiópia e Índia. O primeiro, concluído em 2025, mas sem divulgação dos dados até o momento(72); o segundo, ativo, mas não recrutando (73). Juntos, incluíram 153 participantes entre 12 e 45 anos com diagnóstico de LV sintomática primária, sem recidiva. Os comparadores foram,

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

respectivamente, estibogluconato de sódio (endovenoso/intramuscular) + paromomicina intramuscular; e AmBisome®. Como critérios de exclusão: a forma grave da doença e a doença recidivada. Os desfechos avaliados foram a cura no D28 e no D180, além de monitoramento de reações adversas ao tratamento (72–74). Alertas de segurança não foram frequentes. Acerca das questões regulatórias, a tecnologia recebeu a designação de droga órfã pela FDA, para uso na LV, em março de 2025 (75).

Além disso, ensaio com LXE408 é previsto para iniciar no Brasil, porém para a apresentação cutânea da doença (76).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Para identificar recomendações sobre o manejo da LV, realizou-se uma consulta sistemática às bases de dados de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). A pesquisa abrangeu os portais do *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) e da *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU). A estratégia de busca, baseada nos termos “leishmaniose visceral” e “Anfotericina”, em inglês ou outro idioma do país em questão, não identificou nenhuma recomendação formal emitida por estas instituições.

10. RECOMENDAÇÕES DE DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

A OMS recomenda a utilização de formulação lipossomal de anfotericina B como primeira linha no tratamento da LV na coinfeção com o HIV. A L-AMB apresenta elevada eficácia e um perfil de segurança superior à anfotericina B desoxicolato, sendo preferida em diversos contextos clínicos e epidemiológicos. A OMS orienta que a L-AMB pode ser administrada isoladamente (77).

As diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas, elaboradas pela OPAS, recomendam o uso de L-AMB para pacientes pediátricos, adultos e imunocomprometidos. Adicionalmente, essas diretrizes indicam que o uso do complexo lipídico de anfotericina B ou da formulação desoxicolato pode ser considerado para o tratamento de pacientes imunocomprometidos com leishmaniose visceral quando a anfotericina B lipossomal não estiver disponível, sendo esta uma recomendação forte baseada em evidência de muito baixa certeza (32).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

O Brasil concentra 95% dos casos de LV nas Américas. Apesar dos avanços alcançados no controle da doença e da expressiva redução do número de casos ao longo dos anos, os níveis de transmissão ainda permanecem elevados, e o país mantém a maior taxa de letalidade por LV no mundo. Nesse contexto, o aprimoramento contínuo das estratégias diagnósticas e terapêuticas é essencial para reduzir o impacto da doença. Atualmente, as diretrizes regionais de tratamento da LV nas Américas recomendam a anfotericina B como primeira opção terapêutica. No entanto, no Brasil, AM ainda é adotado como tratamento de primeira linha. Com o objetivo de subsidiar o uso das anfotericinas L-AMB e ABLC, como terapia de primeira escolha no país, foi realizada uma análise comparativa de evidências clínicas e econômicas entre a L-AMB e o AM.

Com base nos estudos brasileiros de Romero et al. (2017) e Melo (2013), bem como na revisão sistemática de Bashir et al. (2023), conclui-se que L-AMB tem eficácia semelhante e perfil de segurança superior ao AM no tratamento da LV. Ensaios clínicos conduzidos no Brasil mostraram que o uso de L-AMB em monoterapia foi significativamente mais seguro, apresentando menor frequência de eventos adversos relacionados ao tratamento ($p = 0,045$), menor proporção de pacientes com pelo menos um evento adverso grave ($p = 0,029$) e menor ocorrência de eventos adversos que levaram à descontinuação definitiva do tratamento ($p = 0,003$). Esses achados reforçam o potencial da L-AMB para aumentar a adesão e reduzir complicações e letalidade, especialmente entre populações vulneráveis, como idosos, coinfectados por HIV e pacientes com comorbidades.

A evidência científica disponível difere entre as formulações lipídicas de anfotericina B. A L-AMB possui a base de evidência mais robusta para o tratamento da leishmaniose visceral, sustentada por ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e ampla experiência programática, demonstrando alta eficácia e perfil de segurança superior, o que fundamenta sua recomendação como formulação preferencial em diversas diretrizes internacionais. Por sua vez, o ABLC apresenta base de evidência mais limitada, predominantemente derivada de estudos observacionais e séries de casos, com menor número de comparações diretas. Ainda assim, os dados disponíveis sugerem eficácia clínica consistente e perfil de segurança superior da ABLC comparada à anfotericina B desoxicolato, embora com grau de certeza da evidência inferior ao da formulação lipossomal.

A análise de custo-efetividade considerou custos de aquisição dos medicamentos, de administração e monitoramento, além de custos por retratamento em casos de falha terapêutica ou eventos adversos graves. O RCEI estimado foi de R\$ 23.955,05 por paciente adicional curado com L-AMB em relação ao AM, sendo o custo do medicamento a variável de maior impacto. A inserção de ambas as formulações lipídicas no modelo, L-AMB e ABLC, para uso simultâneo, não agregaram grandes alterações no valor de RCEI calculado na primeira comparação. Na análise de impacto orçamentário, nos próximos cinco anos estima-se um incremento de R\$ 5.886.851,87, podendo variar entre R\$ 3.947.664,87 e R\$ 7.580.732,67, conforme os cenários alternativos que dependem da população e proporção de uso das anfotericinas B.

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

De maneira geral, o acesso aos medicamentos para tratar LV exige importação e, no caso das anfotericinas B, está sujeito a negociações multilaterais e incerteza quanto a manutenção de preços diferenciados. Em relação ao AM, o acesso enfrenta atualmente dificuldades relevantes, em decorrência da decisão do fabricante de encerrar sua produção no Brasil, o que tem exigido a importação do produto a custos mais elevados. Esse cenário é particularmente crítico considerando que o Brasil permanece entre os poucos países que ainda utilizam o AM como tratamento de primeira linha para LV.

Diante desse contexto, um racional técnico consistente é manter a L-AMB como formulação preferencial, em virtude de sua evidência mais robusta e melhor perfil de segurança, ao mesmo tempo em que se incorpora a ABLC como alternativa terapêutica complementar, particularmente em situações de indisponibilidade da L-AMB ou como estratégia programática para ampliar a cobertura terapêutica. A implementação dessa abordagem deve considerar as diferenças de evidência, segurança e custo entre as formulações, estabelecendo critérios claros de uso e monitoramento. Essa estratégia permite aumentar a resiliência do sistema de saúde, ampliar o acesso a tratamentos mais seguros e reduzir a dependência de formulações mais tóxicas, mantendo alinhamento com princípios de efetividade clínica, sustentabilidade econômica e equidade no acesso ao tratamento da leishmaniose visceral.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

As Chamadas Públicas nº 26/2026 e nº 27/2026 ficaram abertas 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 relevante do uso das formulações lipídicas de anfotericina B no tratamento da leishmaniose visceral, especialmente em relação ao perfil de segurança comparado ao antimoniato de meglumina, tratamento de primeira escolha. Ressaltou-se o caráter negligenciado da doença e 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, *L. infantum*.

O Comitê enfatizou o perfil de segurança favorável das anfotericinas lipídicas, reconhecendo o papel da anfotericina B complexo lipídico, ainda não incorporada no SUS, comparado às alternativas disponíveis e necessidade de ofertar mais opções para minimizar eventos adversos, destacando as limitações de acesso e variações do mercado para disponibilidade das anfotericinas lipídicas. Destacou-se que a superioridade da formulação lipossomal, atualmente recomendada apenas

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

para grupos especiais, e o perfil desfavorável da anfotericina B desoxicolato que deve ser usado em último caso, dado a reconhecimento dos especialistas sobre a toxicidade e impacto na segurança na terapia. A anfotericina B complexo lipídico assume posição intermediária no perfil de segurança.

Durante as discussões, abordaram-se aspectos relativos, ao acesso e à disponibilidade das tecnologias no país, atualmente dependente da importação pelo convênio OPAS, e a oferta de ambas as formulações lipídicas considerando orientações a serem descritas pelo Programa de Leishmanioses e disponibilidade de oferta das tecnologias, que frequente enfrenta desabastecimentos no mercado mundial.

Considerando o conjunto das evidências clínicas, a análise econômica e o impacto orçamentário favoráveis, o Comitê deliberou por recomendação preliminar favorável à incorporação das formulações lipídicas de anfotericinas B para o tratamento da leishmaniose visceral.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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 das formulações lipídicas de anfotericina B para o tratamento da leishmaniose visceral. A decisão fundamentou-se na particularidade da condição clínica, no conjunto das evidências clínicas, a análise econômica e o impacto orçamentário favoráveis, bem como no perfil de segurança favorável da tecnologia, a limitação e os riscos do tratamento atualmente disponível.

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

15.REFERÊNCIAS

1. WHO. Leishmaniasis [Internet]. 2023 [citado 15 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
2. Saurabh Jain, Serge Madjou, Junerlyn Farah Virrey Agua, Ana Nilce Maia-Elkhoury, Samantha Valadas, Supriya Warusavithana, et al. Global leishmaniasis surveillance updates 2023: 3 years of the NTD road map. *Weekly Epidemiological Record* [Internet]. 2023 [citado 7 de outubro de 2025]. Report. Disponível em: <https://iris.who.int/items/934ec3b4-659f-45d1-87e1-9823c7c19ce9>
3. Neuza Da L, Nina S, De Jesus A, Caldas M, Moreira Da V, Soeiro S, et al. Distribuição espaço-temporal da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2020. *Rev Panam Salud Publica*. 2023;47:e160. doi:10.26633/RPSP.2023.160
4. Trindade Bezerra JM, Etelvina V, De Araújo M, Soeiro Barbosa D, Rogerlândio Martins-Melo F, Werneck GL, et al. Burden of leishmaniasis in Brazil and federated units, 1990-2016: Findings from Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018;12(10):e0006697. doi:10.1371/journal.pntd.0006697
5. OPAS. Leishmanioses: informe epidemiológico da Região das Américas. Nº 13, dezembro de 2024 [Internet]. Washington, DC: PAHO, 2024 [citado 7 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/63166>
6. 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*. 1º de março de 2024;71(2):144–56. doi:10.1111/ZPH.13092
7. de Melo SN, Barbosa DS, Bruhn FRP, Câmara 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*. 1º de junho de 2023;242:106912. doi:10.1016/J.ACTATROPICA.2023.106912
8. World Health Organization (WHO). Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals. A rationale for continued investment in tackling neglected tropical diseases 2021–2030 [Internet]. Geneva:WHO;2022 [citado 7 de outubro de 2025]. Report. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0c142501-b94d-4f62-bd4e-511260048ed9/content>
9. Nagi N. Bangladesh eliminates visceral leishmaniasis. *Lancet Microbe*. 2024;5:e420. doi:10.1016/S2666-5247(24)00028-4
10. Pandey DK, Alvar J, Jain S, Gill N, Argaw D, Salunke S, et al. Kala-azar elimination in India: reflections on success and sustainability. *Int Health*. 2025;17. doi:10.1093/inthealth/ihaf013

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

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral 1ª edição 5ª reimpressão [Internet]. Brasília: MS; 2014 [citado 7 de outubro de 2025]. Disponível em: <http://editora.saude.gov.br>
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;21(1):263-72. doi:10.1371/journal.pntd.0004349
13. Mendes CS, Coelho AB, Féres JG, Souza EC de, Cunha DA da. Impacto das mudanças climáticas sobre a leishmaniose no Brasil. *Cien Saude Colet*. janeiro de 2016;21(1):263–72. doi:10.1590/1413-81232015211.03992015
14. Chang KPHN, Costa CHN, Chang KP, Costa DL, Valmor F, Cunha M. From Infection to Death: An Overview of the Pathogenesis of Visceral Leishmaniasis [Internet]. *Pathogens*. 2023; 12(7):969. doi:10.3390/pathogens12070969
15. 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. doi:10.11648/J.IJHPEBS.20170305.11
16. Rai AK, Thakur CP, Singh A, Seth T, Srivastava SK. Regulatory T Cells Suppress T Cell Activation at the Pathologic Site of Human Visceral Leishmaniasis. *PLoS One*. 2012;7(2):31551. doi:10.1371/journal.pone.0031551
17. Goto H, Lindoso JAL. Immunity and immunosuppression in experimental visceral leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res*. abril de 2004;37(4):615–23. doi:10.1590/S0100-879X2004000400020
18. Koster KL, Laws HJ, Troeger A, Meisel R, Borkhardt A, Oommen PT. Visceral Leishmaniasis as a Possible Reason for Pancytopenia. *Front Pediatr*. 29 de junho de 2015;3:59. doi:10.3389/fped.2015.00059
19. Hermida M d. ER, 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*. 13 de novembro de 2018;8:394. doi:10.3389/FCIMB.2018.00394/BIBTEX PubMed PMID: 30483481.
20. Brasil. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. 1º ed. Brasília: Editora MS; 2014 [citado 15 de setembro de 2025]. 120 p. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral_1edicao.pdf
21. Coura-Vital W, Etelvina V, De Araújo Jo M, Reis IA, Figueiredo Amancio F, Reis AB, et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3374. doi:10.1371/journal.pntd.0003374
22. 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*. agosto de 2010;43(4):386–92. doi:10.1590/S0037-86822010000400010

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

23. Belo VS, Struchiner CJ, Soeiro Barbosa D, Warley B, Nascimento L, Auré M, et al. Risk Factors for Adverse Prognosis and Death in American Visceral Leishmaniasis: A Meta-analysis [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):e2982. doi:10.1371/journal.pntd.0002982
24. Sakkas H, Gartzonika C, Levidiotou S. Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. *J Vector Borne Dis*. março de 2016;53(1):8–16. PubMed PMID: 27004573.
25. Sundar S, Rai M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(5):951–8. doi:10.1128/CDLI.9.5.951-958.2002
26. Lourenço MF, Moreira De Avelar D, Pedras MJ, Alves LL, Santos De Faria VC, 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:e0013087. doi:10.1371/journal.pntd.0013087
27. De Ruyter 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. doi:10.1128/JCM.00372-14
28. Bashir A, Sahu G, Rashid I, Tiwari P. Efficacy and safety of pharmacotherapeutic interventions used in visceral leishmaniasis clinical trials. *Asian Pac J Trop Med*. agosto de 2022;15(8):343–53. doi:10.4103/1995-7645.354419
29. Sundar S, More DK, Singh MK, Singh VP, Sharma S, Makharia A, et al. Failure of Pentavalent Antimony in Visceral Leishmaniasis in India: Report from the Center of the Indian Epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. outubro de 2000;31(4):1104–7. doi:10.1086/318121
30. Brasil. Manual de leishmaniose visceral-recomendações clínicas para a redução da letalidade [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [citado 15 de setembro de 2025]. 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>
31. Romero GAS, Costa DL, Costa CHN, de Almeida RP, de Melo EV, de Carvalho SFG, et al. Efficacy and safety of available treatments for visceral leishmaniasis in Brazil: A multicenter, randomized, open label trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 29 de junho de 2017;11(6):e0005706. doi:10.1371/journal.pntd.0005706
32. OPAS. Diretrizes para o tratamento das na região das Américas. Washington,DC: PAHO; 2022.
33. Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug Resistance in Leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. janeiro de 2006;19(1):111–26. doi:10.1128/CMR.19.1.111-126.2006
34. Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-Dose Liposomal Amphotericin B for Visceral Leishmaniasis in India. *New England Journal of Medicine*. 11 de fevereiro de 2010;362(6):504–12. doi:10.1056/NEJMoa0903627

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

35. 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*. 19 de junho de 2012;6(6):e1674. doi:10.1371/journal.pntd.0001674
36. Khalil EAG, Weldegebreal T, Younis BM, Omollo R, Musa AM, Hailu W, et al. Safety and Efficacy of Single Dose versus Multiple Doses of AmBisome® for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomised Trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 16 de janeiro de 2014;8(1):e2613. doi:10.1371/journal.pntd.0002613
37. Adler-Moore JP, Gangneux JP, Pappas PG. Comparison between liposomal formulations of amphotericin B. *Med Mycol*. 1º de março de 2016;54(3):223–31. doi:10.1093/mmy/myv111
38. Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs*. 1º de junho de 2013;73(9):919–34. doi:10.1007/s40265-013-0069-4
39. Mistro S, Maciel I d. M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does Lipid Emulsion Reduce Amphotericin B Nephrotoxicity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de junho de 2012;54(12):1774–7. doi:10.1093/cid/cis290
40. Horwitz E, Shavit O, Shouval R, Hoffman A, Shapiro M, Moses AE. Evaluating real-life clinical and economical burden of amphotericin-B deoxycholate adverse reactions. *Int J Clin Pharm*. 7 de agosto de 2012;34(4):611–7. doi:10.1007/s11096-012-9654-y
41. ANVISA. Consultas: Anfotericina B [Internet]. Brasília:ANVISA; 2025 [citado 15 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/355400?nomeProduto=anfotericina>
42. Teva Farmacêutica LTDA. Complexo lipídico de anfotericina B: bula. São Paulo; 2024. Report.
43. United Medical. Anfotericina B lipossoma:bula. São Paulo; 2024. Report.
44. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de outubro de 2011;343(oct18 2):d5928–d5928. doi:10.1136/bmj.d5928
45. 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*. 21 de setembro de 2017;j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
46. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res*. 22 de dezembro de 2004;4(1):38. doi:10.1186/1472-6963-4-38
47. 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*. 29 de março de 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71

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

48. de Melo EC. Avaliação da eficácia e segurança da farmacoterapia da Leishmaniose Visceral. [Botucatu]; 2013.
49. 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*. 28 de agosto de 2019;4898. doi:10.1136/bmj.l4898
50. Singh-Phulgenda S, Dahal P, Ngu R, Maguire BJ, Hawryszkiewicz A, Rathan S, et al. Serious adverse events following treatment of visceral leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 1º de março de 2021;15(3). doi:10.1371/journal.pntd.0009302 PubMed PMID: 33780461.
51. Rodrigo C, Weeratunga P, Fernando SD, Rajapakse S. Amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of prospective comparative clinical studies including dose-ranging studies. *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2018. p. 591–8. doi:10.1016/j.cmi.2017.11.008
52. 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 Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(5):e2195. doi:10.1371/journal.pntd.0002195
53. Sundar S, Mehta H, Suresh A V, Singh SP, Rai M, Murray HW. Amphotericin B Treatment for Indian Visceral Leishmaniasis: Conventional versus Lipid Formulations [Internet]. *Clin Infect Dis*. 2004;38(3):377-83. Report. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/38/3/377/291275>
54. Sundar S, Pandey K, Thakur CP, Jha TK, Das VNR, Verma N, et al. Efficacy and Safety of Amphotericin B Emulsion versus Liposomal Formulation in Indian Patients with Visceral Leishmaniasis: A Randomized, Open-Label Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 1º de setembro de 2014;8(9). doi:10.1371/journal.pntd.0003169 PubMed PMID: 25233346.
55. Thakur CP. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B lipid complex): a pilot study. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2001;17(1):67-70. Report. Disponível em: www.ischemo.org
56. de Carvalho IPSF, Peixoto HM, Romero GAS, de Oliveira MRF. Treatment for human visceral leishmaniasis: a cost-effectiveness analysis for Brazil. *Tropical Medicine & International Health*. 31 de setembro de 2019;24(9):1064–77. doi:10.1111/tmi.13284
57. Polianna I, Ferreira De Carvalho S. Leishmaniose visceral no brasil: avaliação econômica dos esquemas de tratamento. 2019. Report.
58. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília:MS; [citado 15 de setembro de 2025]. Report. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
59. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR

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

CHEERS II Good Practices Task Force. Value Health. janeiro de 2022;25(1):10–31. doi:10.1016/j.jval.2021.10.008
PubMed PMID: 35031088.

60. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de vigilância em saúde. 6. ed. revisada [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde em: www.saude.gov.br
61. SANOFI. Comunicado sobre o cancelamento de registro do medicamento Glucantime® (antimoniato de meglumina) 300mg/mL solução injetável [Internet]. 2025 [citado 30 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sanofi.com.br/pt/noticias/informacoes-de-produtos/2025-1-27-comunicado-sobre-o-cancelamento-de-registro-do-medicamento-glucantime>
62. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares (2008-2009) [Internet]. [citado 19 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/rendimento-despesa-e-consumo/9050-pesquisa-de-orcamentos-familiares.html>
63. Assis TSM de, Rosa DCP, Teixeira E de M, Cota G, Azeredo-da-Silva ALF, Werneck G, et al. The direct costs of treating human visceral leishmaniasis in Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. agosto de 2017;50(4):478–82. doi:10.1590/0037-8682-0133-2017
64. WHO. WHO guidelines for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
65. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
66. Cortellis | Clarivate [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
67. 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>
68. 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/>
69. European Medicines Agency (EMA) | Medicines [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
70. FDA | Approved Drugs [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

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

71. 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>
72. Drugs for Neglected Diseases. A Randomized, Open-label, Phase II, Single-centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LXE408 in Patients With Primary Visceral Leishmaniasis in Ethiopia [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 11 de março de 2026]. Relatório N.: NCT05957978. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05957978>
73. Drugs for Neglected Diseases. A Phase II, Multicentre, Randomized, Two-arm Blinded Study to Assess the Efficacy and Safety of Two LXE408 Regimens for Treatment of Patients With Primary Visceral Leishmaniasis [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; dezembro de 2025 [citado 11 de março de 2026]. Relatório N.: NCT05593666. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05593666>
74. Drug Report: LXE-408 [Internet]. [citado 11 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/109975>
75. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [citado 11 de março de 2026]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=1066124>
76. Drugs for Neglected Diseases. A Randomized, Multicentre, Observer-blind Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics (PK) of Two LXE408 Regimens and Miltefosine as an Active Control in Patients With Localized Cutaneous Leishmaniasis in the Region of the Americas (AMR). [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; maio de 2025 [citado 11 de março de 2026]. Relatório N.: NCT06997159. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06997159>
77. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 5 de fev. de 2026.
78. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 5 de fev. de 2026.
79. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 5 de fev. de 2026.
80. 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.

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

81. U.S. Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations (Orange Book) [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 5 de fev. de 2026.

16. APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias de busca de acordo com as plataformas consultadas.

Quadro A. Estratégia de busca da pergunta A nas plataformas 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: (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[MeSH Terms]) OR (liposomal amphotericin B) OR (L-AmB) OR (AmBisome) OR (Abelcet) OR (NSC-527017) OR (amphotericin B lipid complex)</p> <p>#3: (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>#1 AND #2 AND #3</p>	306
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: ('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 'amphotericin b lipid complex'/exp OR 'ablc' OR 'abelcet' OR 'ambisome' OR 'amphotericin b lipid complex' OR 'amphotericin b liposome' OR 'fungisome' OR 'liposomal amphotericin b' OR 'ns 718' OR 'ns718')</p> <p>#3: ('meglumine antimonate'/exp 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 antimonic acid' OR 'protostib' OR 'rp 2168' OR 'wr 214975aj' OR 'antimony gluconate'/exp OR 'antimony gluconate' OR 'antimony gluconate sodium' OR 'antimony sodium gluconate' OR 'antimony sodium gluconates' OR 'antimonygluconate' OR 'antimonyl gluconate sodium' OR 'antimonyl glyconate' OR 'gluconate antimony sodium' OR 'sodium antimony gluconate' OR 'sodium antimonyl gluconate' OR 'triostam' OR 'triositib')</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	800
Central (via Cochrane Library)	<p>#1 MeSH descriptor: [Leishmaniasis, Visceral] explode all trees</p> <p>#2 Leishmaniasis, Visceral OR Visceral Leishmaniasis OR Kala-Azar OR Kala Azar OR Fever, Black OR Black Fever</p>	36

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

	<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: [Amphotericin B] explode all trees</p> <p>#7 Amphotericin B OR Amphotericin B Colloidal Dispersion OR Fungizone OR Amphotericin B Cholesterol Dispersion OR Amphotericin OR Amphocil</p> <p>#8 #6 OR #7</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Meglumine Antimoniate] explode all trees</p> <p>#10 Meglumine Antimoniate OR N Methylglucamine Antimonate OR N-Methylglucamine Antimonate OR Glucantime</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Antimony Sodium Gluconate] explode all trees</p> <p>#12 Antimony sodium gluconate OR Sodium, Stibogluconate OR Stibogluconate, Sodium OR Antimony Gluconate Sodium OR Sodium Stibogluconate OR Stibogluconate Sodium OR Pentostam OR Solustibosan OR Antimony Sodium Gluconates OR Sodium Gluconates, Antimony OR Myostibin OR Antimony Gluconic Acid OR Stibatin OR Triostam</p> <p>#13 #9 OR #10 OR #11 OR #12</p> <p>#5 AND #8 AND #13</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:(Anfotericina B)) OR (Anfotericina B) OR (mh:(Amphotericin B)) OR (Amphotericin B)</p> <p>#3: (mh:(Antimoniato de Meglumina)) OR (Antimoniato de Meglumina) OR (mh:(Meglumine Antimoniate)) OR (Meglumine Antimoniate) OR (Antimoniato de N-Metilglucamina) OR (Glucantime) OR (mh:(Gluconato de Antimônio e Sódio)) OR (Gluconato de Antimônio e Sódio) OR (mh:(Antimony Sodium Gluconate)) OR (Antimony Sodium Gluconate) OR (mh:(Gluconato de Sódio Antimonio)) OR (Gluconato de Sódio Antimonio) OR (Estibogluconato de Sódio)</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>	33
Total		1.175

Busca realizada em 05/09/2025. Fonte: Elaboração própria.

Quadro B. Estratégia de busca da pergunta B nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	#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])	1.577

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>OR (Leishmania infantum) OR (Leishmania (Leishmania) infantum) OR (Leishmania chagasi) OR (chagasi, Leishmania) OR (Leishmania infantum chagasi)</p> <p>#2: ("liposomal amphotericin B" [Supplementary Concept]) OR (L-AmB) OR (AmBisome) OR (Abelcet) OR (NSC-527017) OR (NSC527017) OR (amphotericin B lipid complex) OR (lipid-based amphotericin) OR (amphotericin B formulations) OR (liposomal amphotericin B)</p> <p>#3: ("Amphotericin B"[Mesh]) OR (Abelcet) OR (ABLC) OR (ambiosome) OR (ambisome) OR (amfostat) OR (amfotericin b) OR (ampho moronal) OR (Amphocil) OR (amphotec) OR (amphocin) OR (amphomoronal) OR (ampho-moronal) OR (Amphotericin) OR (amphotericin B) OR (Amphotericin B lipid complex) OR (amphotericin B liposome) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (amphozone) OR (b amphotericin) OR (fungilin) OR (fungisome) OR (Fungizone) OR (ns 718) OR (ns718) OR (Sinunase)</p> <p>#4: ("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>#1 AND (#2 OR #3 OR #4)</p>	
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: 'amphotericin b lipid complex'/exp OR 'ablc' OR 'abelcet' OR 'ambisome' OR 'amphotericin b lipid complex' OR 'amphotericin b liposome' OR 'fungisome' OR 'liposomal amphotericin b' OR 'ns 718' OR 'ns718' OR 'l-amb' OR 'nsc527017' OR 'nsc-527017'</p> <p>#3: '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 'amphotericin b cholesterol sulfat' OR 'amphocil' OR 'amphotec' OR 'amphotericin b cholesterol sulfat' OR 'amphotericin b cholesterol sulphate' OR 'amphotericin b plus cholesterol sulfat' OR 'amphotericin b plus cholesterol sulphate' OR 'amphotericin b plus cholesteryl sulfat' OR 'amphotericin b cholesteryl sulfat' OR 'amphotericin b cholesteryl sulphate' OR 'amphotericin b colloidal dispersion' OR 'amphotericin b plus cholesteryl sulphate' OR 'amphotericin b cholesterol dispersion'</p> <p>#4: 'amphotericin b deoxycholate'/exp OR 'amphotericin b deoxycholate' OR 'amphotericin b plus deoxycholate' OR 'amphotericin b plus deoxycholic acid' OR 'deoxycholic acid plus amphotericin b' OR 'fongizone' OR 'fungizon' OR 'fungizone' OR 'fungizone for tissue culture'</p> <p>#1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND [embase]/lim</p>	3.146
Central (via Cochrane Library)	<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: [Amphotericin B] explode all trees</p> <p>#7 (Abelcet) OR (ABLC) OR (ambiosome) OR (ambisome) OR (amfostat) OR (amfotericin b) OR (ampho moronal) OR (Amphocil) OR (amphotec) OR (amphocin) OR (amphomoronal) OR (ampho-moronal) OR (Amphotericin) (amphotericin B) OR (Amphotericin B lipid complex) OR (amphotericin B liposome) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (amphozone) OR (b amphotericin) OR (fungilin) OR (fungisome) OR (Fungizone) OR (ns 718) OR (ns718) OR (Sinunase) OR (L-AmB) OR (AmBisome) OR (Abelcet) OR (NSC-527017) OR (NSC527017) OR (amphotericin B lipid</p>	132

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
	complex) OR (lipid-based amphotericin) OR (amphotericin B formulations) OR (liposomal amphotericin B) #8 (amphotericin B, deoxycholate drug combination) OR (amphotericin B deoxycholate) OR (D AmB cpd) OR (H AmB DOC) #9 #6 OR #7 OR #8 #5 AND #9	
LILACS (via BVS)	#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) #2 (((mh:(Anfotericina B)) OR (Anfotericina B) OR (mh:(Amphotericin B)) OR (Amphotericin B)) OR ((Abelcet) OR (ABLC) OR (ambiosome) OR (ambisome) OR (amfostat) OR (amfotericin b) OR (ampho moronal) OR (Amphocil) OR (amphotec) OR (amphocin) OR (amphomoronal) OR (ampho-moronal) OR (Amphotericin) (amphotericin B) OR (Amphotericin B lipid complex) OR (amphotericin B liposome) OR (Amphotericin B Cholesterol Dispersion) OR (Amphotericin B Colloidal Dispersion) OR (amphozone) OR (b amphotericin) OR (fungilin) OR (fungisome) OR (Fungizone) OR (ns 718) OR (ns718) OR (Sinunase)) OR ((L-AmB) OR (AmBisome) OR (Abelcet) OR (NSC-527017) OR (NSC527017) OR (amphotericin B lipid complex) OR (lipid-based amphotericin) OR (amphotericin B formulations) OR (liposomal amphotericin B))) 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)) #1 AND #2 (excl. MEDLINE)	109
Total		4.964

Busca realizada em 05/09/2025.

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice 2. Estudos excluídos da síntese de evidências

Quadro C. Estudos excluídos da pergunta A após leitura na íntegra e motivos da exclusão.

Autor	ano	Título	Motivo da exclusão
Silva <i>et al.</i>	2025	Therapeutic efficacy and safety of antileishmanial agents for visceral leishmaniasis in children: A systematic review.	Sem comparador head-to-head
Gebreyohannes <i>et al.</i>	2018	Treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Ethiopia from 2001 to 2017: a systematic review and meta-analysis.	Comparador
Bush <i>et al.</i>	2017	Systematic review of clinical trials assessing the therapeutic efficacy of visceral leishmaniasis treatments: a first step to assess the feasibility of establishing an individual patient data sharing platform.	Desfecho
NCT01310738	2011	Efficacy and safety of drugs for treatment of Visceral Leishmaniasis in Brazil.	Tipo de estudo
Laguna <i>et al.</i>	1999	Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group.	Comparador

Quadro D. Estudos excluídos da pergunta B após leitura na íntegra e motivos da exclusão.

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

Autor	ano	Título	Motivo da exclusão
Cavalcante et al	2022	Epidemiological and clinical factors associated with lethality from Human Visceral Leishmaniasis in Northeastern Brazil, 2007 to 2018	Ausência do comparador de interesse
Hamill, R J	2013	Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity	Tipo do estudo
Goldsmith et al	2004	Amphotericin B lipid complex: In visceral leishmaniasis	Tipo do estudo
Brustoloni et al	2010	Treatment of visceral leishmaniasis in children in the Central-West Region of Brazil	Tipo do estudo
Dahal et al	2020	Visceral leishmaniasis in pregnancy and vertical transmission: A systematic review of the literature on the therapeutic orphans	Tipo do estudo
Berman, J	1998	Chemotherapy of leishmaniasis: Recent advances in the treatment of visceral disease	Tipo do estudo
Chhajed et al	2023	ESTIMATING THE PROPORTION OF RELAPSE FOLLOWING TREATMENT OF VISCERAL LEISHMANIASIS (VL): META-ANALYSIS USING INFECTIOUS DISEASES DATA OBSERVATORY (IDDO) LIVING SYSTEMATIC REVIEW	Tipo do estudo
Mueller et al	2014	Clinical epidemiology, diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis in the Pokot endemic area of Uganda and Kenya	Ausência do comparador de interesse
Rabi Das et al	2021	Improved kala-azar case management through implementation of health facilitybased sentinel sites surveillance system in Bihar, India	Ausência do comparador de interesse
Brogden et al	1998	Amphotericin-B colloidal dispersion: A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis	Ausência do comparador de interesse
Castro et al	2023	Cutaneous leishmaniasis treatment and therapeutic outcomes in special populations: A collaborative retrospective study	População
Cenderello et al	2013	Varied spectrum of clinical presentation and mortality in a prospective registry of visceral leishmaniasis in a low endemicity area of Northern Italy	Ausência do comparador de interesse
Coukell & Brogden	1998	Liposomal amphotericin B: Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis	Ausência do comparador de interesse
Datta et al	2021	Therapeutic modalities in post kala-azar dermal leishmaniasis: A systematic review of the effectiveness and safety of the treatment options	População
Gebreyohannes et al	2018	Treatment outcomes of visceral leishmaniasis in Ethiopia from 2001 to 2017: A systematic review and meta-analysis	Ausência do comparador de interesse
Abbasi, E	2025	A Perspective on Human Leishmaniasis and Novel Therapeutic Methods for Diagnosis, Prevention and Treatment.	Ausência do comparador de interesse
Alemayehu et a	2016	Magnitude of visceral leishmaniasis and poor treatment outcome among HIV patients: Meta-analysis and systematic review	Ausência do comparador de interesse
Tourinho et al	2017	Prognostic factors for death from visceral leishmaniasis in patients treated with liposomal amphotericin B in an endemic state in Brazil.	Ausência do comparador de interesse
Barbosa & Costa	2013	Clinical and epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in children up to 15 years of age in rio grande do Norte state, Brazil	Ausência do comparador de interesse
Berman, J	2015	Amphotericin B formulations and other drugs for visceral leishmaniasis	Tipo do estudo
Aguirre & Hamid	2015	Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function	População

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

Martins et al	2024	Factors associated with survival in patients with visceral leishmaniasis treated at a reference hospital in northern Minas Gerais-Brazil	Ausência do comparador de interesse
Masi et al	2014	Five-year retrospective Italian multicenter study of visceral leishmaniasis treatment.	Ausência do comparador de interesse
Naylor-Leyland et al	2022	The increasing incidence of visceral leishmaniasis relapse in South Sudan: A retrospective analysis of field patient data from 2001 to 2018	Ausência do comparador de interesse
NCT00628719	2008	Single Infusion of Liposomal Amphotericin B in Indian Visceral Leishmaniasis	Registro de estudo - publicado (Sundar et al, 2010)
NCT00876824	2009	To Study the Effect Of Single Infusions Of Amphotericin B Lipid Preparations in Treatment of Patients Of Kala Azar	Registro de estudo - publicado (Sundar et al, 2014)
NCT01310738	2011	Efficacy and Safety Study of Drugs for Treatment of Visceral Leishmaniasis in Brazil	Registro de estudo - publicado (Romero et al, 2017)
Rey et al	2005	American visceral leishmaniasis (kala-azar) in hospitalized children from an endemic area	Ausência do comparador de interesse
Ribeiro Barbosa	2013	Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil	Tipo do estudo
Rocha et al	2012	Comparative analysis of pediatric and adult visceral leishmaniasis in Brazil	Ausência do comparador de interesse
Sahu et al	2023	Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions Used in Visceral Leishmaniasis Clinical Trials: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Tipo do estudo
Silva et al	2021	Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in the municipality of Montes Claros-MG	Ausência do comparador de interesse
Simão et al	2020	Predictors of relapse of visceral leishmaniasis in inner São Paulo State, Brazil.	Ausência do comparador de interesse
Sundar et al	1998	Treatment of antimony-unresponsive Indian visceral leishmaniasis with ultra-short courses of amphotericin-B-lipid complex	Ausência do comparador de interesse
Ubals et al	2021	Treatment of complex cutaneous leishmaniasis with liposomal amphotericin b	População
Oliveira et al	2010	Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais	População
Barbosa et al	2016	An 8-year retrospective study of human visceral leishmaniasis	Não recuperado
Correal et al	1992	Liposomal amphotericin B: Efficacy and safety of a new formulation	Não recuperado
CTRI/2017/03/007993	2017	A comparative study to monitor the safety of Amphotericin 50mg per vial A and Ambisome (amphotericin b) 50 mg per vial B in 48 patients	Registro de estudo sem resultado
Siddiqui et al	2024	Treatment Outcomes of Single-Dose Liposomal Amphotericin B-Treated Visceral Leishmaniasis Patients and Factors Affecting Outcome in Bihar, India	Não recuperado
Singh et al	2010	Amphotericin \hat{I}^2 - fat emulsion in treatment of visceral leishmaniasis - A cost effective substitute for liposomal amphotericin \hat{I}^2	Não recuperado

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

Apêndice 3. Avaliação da qualidade metodológica

Quadro E. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática segundo o AMSTAR-2 para a pergunta A.

	Bashir et al., 2022
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	SIM
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	SIM
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos dos estudos incluídos?	SIM
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	PARCIALMENTE SIM
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	SIM
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	SIM
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa as exclusões?	NÃO
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	PARCIALMENTE SIM
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para estudos incluídos na revisão?	NÃO
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	SIM
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	SIM
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	NÃO
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para a condução da revisão?	SIM
CONFIANÇA GLOBAL DA REVISÃO SISTEMÁTICA	CRITICAMENTE BAIXA

Quadro F. Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática segundo o AMSTAR-2 para a pergunta B

	Bashir et al., 2022	Singh-Phulgenda et al., 2021	Rodrigo et al., 2018	Cota et al., 2013
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	SIM	SIM	SIM	SIM

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

2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?	SIM	NÃO	SIM	NÃO
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos dos estudos incluídos?	SIM	SIM	SIM	SIM
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?	PARCIALMENTE SIM	NÃO	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	SIM	SIM	SIM	SIM
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	SIM	SIM	NÃO	SIM
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificativa as exclusões?	NÃO	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	SIM	PARCIALMENTE SIM	PARCIALMENTE SIM	SIM
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?	PARCIALMENTE SIM	SIM	SIM	SIM
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para estudos incluídos na revisão?	NÃO	NÃO	SIM	NÃO
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?	SIM	NÃO	NÃO	SIM
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	SIM	SIM	SIM	SIM
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?	NÃO	NÃO	SIM	SIM
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	NÃO	SIM	SIM	SIM
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para a condução da revisão?	SIM	SIM	SIM	SIM
CONFIANÇA GLOBAL DA REVISÃO SISTEMÁTICA	CRITICAMENTE BAIXA	CRITICAMENTE BAIXA	CRITICAMENTE BAIXA	CRITICAMENTE BAIXA

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

Apêndice 4. Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics (77), Espacenet (base do Escritório Europeu de Patentes – EPO)(78), PatentScope (base da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)(79), INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial)(80) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)(81), com o objetivo de localizar potenciais patentes relacionadas ao princípio ativo do medicamento. As buscas foram realizadas em 5 de fevereiro de 2026, utilizando as seguintes estratégias:

(1) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra-chave:

- i. ["\"liposomal amphotericin B\" OR \"ambisome\""]
- ii. ["\"amphotericin b\" AND \"deoxycholate\""]
- iii. ["\"amphotericin b lipid complex\""]

(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.

A partir das bases consultadas e dos critérios metodológicos adotados, não se identificaram patentes vigentes que incidam especificamente sobre as formulações de Anfotericina B avaliadas: Desoxicolato (d-AMB), Lipossomal (L-AMB) e Complexo Lipídico (ABLC) para a indicação de leishmaniose visceral, até a data da pesquisa. Esse resultado sugere que, sob a ótica da proteção patentária nacional, não há, no momento, exclusividade vigente que recaia sobre essas tecnologias no contexto analisado.

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136