



ARTIGO ORIGINAL

Comparação entre antimoniato de meglumina e miltefosina no tratamento da leishmaniose cutânea do Novo Mundo: revisão sistemática e metanálise ☆,☆☆

Ana Carolina Putini Vieira *, Fernanda Cronemberger Lins e Arianne Costa Baquião

Departamento de Medicina, Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 16 de maio de 2025; aceito em 10 de agosto de 2025

PALAVRAS-CHAVE

Antimoniato de meglumina;
Leishmaniose cutânea;
Tratamento farmacológico

Resumo

Fundamentos: A leishmaniose cutânea (LC) afeta até 1,2 milhão de pessoas anualmente, principalmente em regiões com recursos limitados. O antimoniato de meglumina, tratamento padrão, é limitado pela toxicidade sistêmica, administração injetável e resistência crescente. A miltefosina, uma alternativa oral, oferece vantagens práticas, embora os dados comparativos de eficácia e segurança permaneçam inconsistentes.

Objetivo: Comparar a eficácia e a segurança de miltefosina *versus* antimoniato de meglumina para LC do Novo Mundo.

Métodos: Foi realizada busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library por ensaios clínicos randomizados que comparassem diretamente a miltefosina e o antimoniato de meglumina. As razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram calculadas usando modelos de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada com a estatística I^2 . O risco de viés foi avaliado usando a ferramenta Cochrane RoB-2. A certeza da evidência foi avaliada utilizando a abordagem *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE).

Resultados: Oito ensaios clínicos envolvendo 898 pacientes (502 tratados com miltefosina e 396 com antimoniato de meglumina) foram incluídos. A miltefosina apresentou taxas de cura significativamente maiores em dois meses (RR = 0,83; IC 95%: 0,71–0,98; $I^2 = 0\%$). As diferenças em seis meses não foram estatisticamente significantes. Os efeitos colaterais gastrointestinais foram mais frequentes com a miltefosina, enquanto elevações de enzimas hepáticas, artralgia (RR = 10,08; IC 95%: 2,36–43,12) e febre (RR = 2,98; IC 95%: 1,53–5,80) foram mais comuns com o antimoniato de meglumina.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501253>

☆ Como citar este artigo: Vieira AC, Lins FC, Baquião AC. Comparison of meglumine antimoniate versus miltefosine in the treatment of new world cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. An Bras Dermatol. 2026;101:501253.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: contactanacputini@gmail.com (A.C. Vieira).

Limitações do estudo: Alta heterogeneidade, curto período de acompanhamento, tamanho amostral reduzido e variabilidade entre os estudos podem limitar a precisão.

Conclusão: A miltefosina demonstra resposta inicial superior e perfil sistêmico mais seguro. No entanto, a certeza da evidência, avaliada pelo GRADE, variou de muito baixa a alta em todos os desfechos, e os dados de longo prazo permanecem limitados, destacando a necessidade de mais estudos de alta qualidade com seguimento prolongado.

© 2025 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A leishmaniose cutânea (LC) é doença tropical negligenciada (DTN) que afeta principalmente populações empobrecidas em regiões tropicais e subtropicais em todo o mundo. Ela é amplamente categorizada em duas formas principais: LC do Velho Mundo, que ocorre em partes da África, Europa e Ásia, e LC do Novo Mundo. Essas formas diferem significativamente em distribuição geográfica, espécies de *Leishmania*, manifestações clínicas e resposta ao tratamento.¹

A LC do Novo Mundo, também conhecida como leishmaniose cutânea americana (LCA) ou leishmaniose tegumentar americana (LTA), é especialmente prevalente em áreas tropicais e subtropicais das Américas. A infecção é transmitida pela picada de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e normalmente leva a úlceras cutâneas persistentes que podem resultar em cicatrizes significantes. Em casos mais graves, a doença pode se estender às membranas mucosas do nariz, boca e garganta.^{2,3}

Múltiplas espécies de *Leishmania* são responsáveis pela LCA; *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis* são as mais comumente identificadas no Brasil.² Esses parasitas, classificados nos subgêneros *Leishmania* e *Viannia*, apresentam diferenças notáveis em sua capacidade de causar doença grave e em sua resposta às opções de tratamento.³

Essa diversidade biológica e clínica contribui para a dificuldade de controlar a LCA, especialmente em países endêmicos como Brasil, Colômbia e Peru.^{4,5} Essa complexidade se reflete na carga substancial e persistente da doença. Embora seja estimado que entre 600.000 e 1 milhão de novos casos de LC ocorram globalmente a cada ano, apenas cerca de 200.000 são oficialmente notificados à Organização Mundial da Saúde (OMS).⁶

Somente em 2023, foram relatados 272.098 novos casos de LC, dos quais 94% eram originários da região do Mediterrâneo Oriental e das Américas. O Brasil, juntamente com Afeganistão, Argélia, Colômbia, Irã, Iraque, Paquistão, Peru, Sri Lanka, Síria e Iêmen, foi responsável por mais de 90% de todos os casos relatados globalmente. Notavelmente, o número de casos nas Américas se recuperou após as quedas durante a pandemia de COVID-19, refletindo tanto a retomada da transmissão quanto a melhora na detecção de casos. Apesar disso, a subnotificação continua sendo problema persistente em virtude de infraestrutura de vigilância limitada, das barreiras de acesso à saúde e das variações nos sistemas nacionais de notificação.⁷

Dada a carga substancial da doença e a considerável variabilidade na apresentação clínica e nas espécies de

Leishmania em todas as regiões endêmicas, o tratamento da LC continua sendo particularmente desafiador.⁸ Os antimoniais pentavalentes (SbV) têm sido o principal tratamento para leishmaniose desde 1945; o antimoniato de meglumina é o mais comumente utilizado. Embora o mecanismo de ação dos SbV não seja totalmente compreendido, acredita-se que sua atividade antileishmania se deva à estimulação dos macrófagos do hospedeiro. No entanto, o uso de SbV está associado a efeitos adversos graves, incluindo hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e nefrotoxicidade.^{9,10} Desde a década de 1980, a resistência ao antimoniato de meglumina aumentou, em grande parte por seu uso inadequado.¹¹ Além disso, a administração parenteral apresenta desafios adicionais, particularmente em áreas remotas e com recursos limitados, onde a adesão aos regimes de tratamento pode ser difícil.¹⁰

A miltefosina, medicamento oral, é alternativa em casos de resistência aos antimoniais. Seu mecanismo de ação envolve a interferência com os lipídios na membrana do parasita *Leishmania* e sua função mitocondrial. Estudos sugerem que a miltefosina pode ser mais bem tolerada em comparação com outros tratamentos, embora também existam relatos de efeitos colaterais como vômitos, diarreia e, em menor grau, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade.¹¹ Uma das principais limitações da miltefosina é seu potencial teratogênico, agravado por sua persistência prolongada no organismo por até quatro meses após o tratamento.¹²

Apesar da disponibilidade dessas terapias, a recidiva continua sendo comum. A resistência parasitária e a erradicação incompleta da *Leishmania*, particularmente sua persistência no tecido cicatricial, podem contribuir para a recorrência da doença. Almeida-Santos et al., em revisão sistemática, relataram taxas de recidiva de 52% após um único medicamento, com 45% dos pacientes tratados com glucantime (antimoniato de meglumina), isoladamente ou em combinação, apresentando falha no tratamento, mais frequentemente definida entre seis e 12 meses após o tratamento. Esses achados destacam a dificuldade contínua em alcançar a cura parasitológica sustentada na LC.¹³

Embora a eficácia da miltefosina tenha sido demonstrada em vários estudos, a comparação entre miltefosina e antimoniato de meglumina permanece limitada e inconsistente, visto que diferentes estudos relatam resultados variados em relação à eficácia dos dois medicamentos.¹⁴ Dada a toxicidade dos medicamentos antimoniais e a dificuldade de seu uso em áreas remotas, a miltefosina apresenta importante alternativa para o tratamento da LC, especialmente em populações de baixa renda, pela facilidade de administração.¹⁰

Embora essa comparação seja clinicamente relevante, nenhuma síntese abrangente resolveu ainda as evidên-

cias conflitantes sobre a eficácia e segurança relativas do antimoniato de meglumina e da miltefosina em diversos contextos. Várias metanálises anteriores, publicadas entre 2013 e 2021, examinaram aspectos dessa questão. Entretanto, a maioria combinou estudos de LC do Velho Mundo e do Novo Mundo, apesar das diferenças significantes na distribuição das espécies, na apresentação clínica e na resposta ao tratamento entre as duas regiões.¹⁴⁻¹⁷ Consequentemente, suas conclusões careciam de especificidade geográfica e forneciam orientações limitadas para as decisões de tratamento nas Américas.

A presente análise aborda especificamente essa lacuna, concentrando-se exclusivamente na LC do Novo Mundo, avaliando as taxas de cura desde os estágios iniciais até o seguimento em longo prazo e avaliando sistematicamente as taxas de falha do tratamento, desfecho frequentemente subnotificado em estudos anteriores. Portanto, a presente revisão sistemática e metanálise tem como objetivo comparar a eficácia e a toxicidade do antimoniato de meglumina e da miltefosina para o tratamento da LC do Novo Mundo.

Métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com os protocolos estabelecidos pela Cochrane Collaboration e seguiu as diretrizes descritas no Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).^{18,19} O protocolo do estudo foi pré-registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de identificação CRD420251044262.

Crítérios de elegibilidade e seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram estruturados de acordo com a estrutura PICOS: População: pacientes com LC do Novo Mundo; Intervenção: miltefosina; Comparação: antimoniato de meglumina; Desfechos: taxas de cura em vários pontos de seguimento, falha do tratamento e eventos adversos; Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Dois revisores (A.C.P.V. e F.C.L.) selecionaram independentemente os artigos para inclusão, resolvendo quaisquer discrepâncias por consenso. A inclusão nesta revisão sistemática foi restrita a estudos que atendessem a todos os seguintes critérios de elegibilidade: 1) ECRs controlados; 2) estudos *in vivo*; 3) estudos em humanos; e 4) comparações diretas entre miltefosina e antimoniato de meglumina para o tratamento da LC do Novo Mundo. Os critérios de exclusão incluíram: 1) artigos de revisão, relatos de caso, séries de casos, estudos observacionais e ensaios clínicos não randomizados; 2) estudos que não especificaram explicitamente o antimoniato de meglumina como o antimonial pentavalente utilizado; 3) ensaios clínicos não publicados ou incompletos; 4) estudos *in vitro*; 5) estudos que não compararam diretamente a miltefosina ao antimoniato de meglumina; 6) estudos sobre LC do Velho Mundo; e 7) publicações duplicadas.

Estratégia de busca e extração de dados

Foi realizada busca sistemática nas bases de dados PubMed, Embase, Scopus e Cochrane Library, desde a sua criação

até 1º de novembro de 2024. A estratégia de busca utilizada foi: ("Meglumine Antimoniate" OR "Glucantime" OR "N-Methylglucamine Antimonate") AND ("Miltefosine" OR "hexadecylphosphocholine" OR "Impavido" OR "Miltex") AND ("Cutaneous Leishmaniasis" OR "American cutaneous leishmaniasis" OR "tegumentary leishmaniasis" OR CL OR ACL OR "skin" OR "dermal leishmaniasis").

Após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos dos estudos restantes foram analisados no Rayyan. Os títulos e resumos dos estudos foram revisados com base nos critérios de elegibilidade. Posteriormente, os artigos selecionados foram submetidos a exame minucioso por meio da leitura do texto completo. Esses processos de triagem foram realizados independentemente por dois revisores (A.C.P.V. e F.C.L.) para minimizar o viés. As divergências foram resolvidas por discussão e consenso entre os dois revisores.

Dois autores (A.C.P.V. e F.C.L.) extraíram os dados independentemente para obter as seguintes informações de cada estudo: 1) características do estudo: nome dos autores, ano de publicação, país de origem, espécie de parasita, critérios de inclusão, número de pacientes, idade dos pacientes, seguimento, intervenções; 2) desfechos: taxas de cura em um, dois, três, quatro, seis e 12 meses, falha de cura em seis meses, taxas de cura em dois, três e seis meses em infecções por *L. braziliensis*, vômitos, náuseas, dor abdominal e diarreia, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), artralgia, febre e cefaleia. Outros efeitos adversos, como alterações cardíacas e renais, não foram avaliados em virtude da insuficiência de dados nos estudos incluídos para permitir análise estatística. Discrepâncias na extração de dados foram resolvidas por consenso.

Avaliação da qualidade

Dois autores (A.C.P.V. e F.C.L.) avaliaram a qualidade dos estudos incluídos. Conforme sugerido pela Cochrane, o risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (RoB-2).²⁰ Os estudos incluídos nesta metanálise foram classificados como tendo baixo risco de viés e algumas preocupações quanto ao risco de viés. Além disso, a qualidade geral das evidências foi avaliada seguindo as diretrizes *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE).²¹ Os estudos foram categorizados como tendo evidências de qualidade muito baixa, baixa, moderada ou alta, com base em considerações como risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão, viés de publicação e magnitude dos efeitos do tratamento.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o *software* estatístico R versão 4.5.0 (R Foundation for Statistical Computing). Os seguintes pacotes foram utilizados: "metaprop", "metafor", "dmetar", "ggplot2" e "meta". Os desfechos foram avaliados utilizando proporções com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). De acordo com as recomendações da Cochrane, um modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para todos os desfechos, considerando a variabilidade entre os estudos. O teste Q de Cochrane e a estatística I² foram realizados para quantificar a heterogeneidade. Os

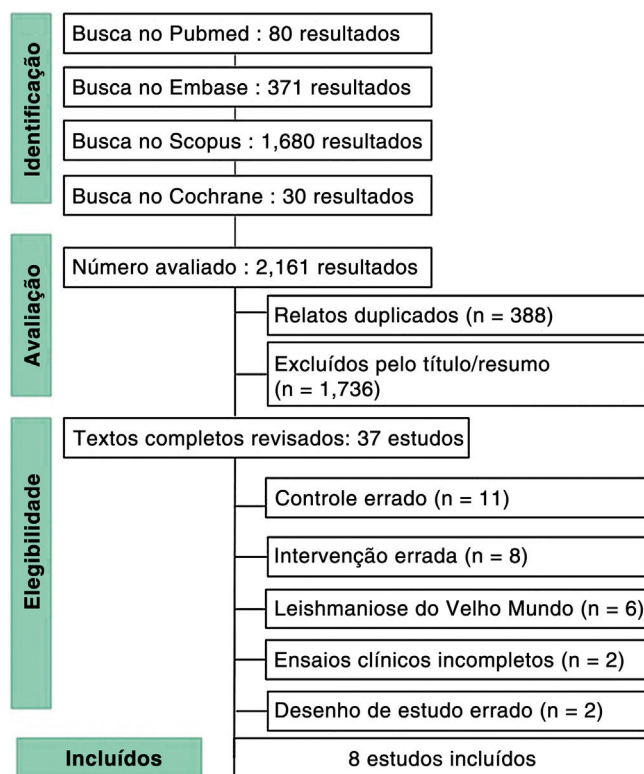


Figura 1 Diagrama de fluxo de busca PRISMA.

endpoints foram considerados com baixa heterogeneidade se $I^2 < 25\%$. Para minimizar a heterogeneidade e detectar outliers, foi realizada análise de sensibilidade utilizando o método *leave-one-out*. Adicionalmente, gráficos de Baujat foram gerados para os desfechos que apresentaram heterogeneidade moderada a alta ($I^2 > 25\%$) para identificar os estudos que mais contribuíram para a heterogeneidade e influência.

Resultados

Seleção de estudos

Como ilustrado na figura 1, a busca identificou 2.161 resultados: 80 do PubMed, 371 do Embase, 1.680 do Scopus e 30 da Cochrane Library. Desses, 388 foram identificados como duplicados e 1.736 foram excluídos com base no título e/ou resumo por não atenderem aos critérios de inclusão. Posteriormente, 37 estudos foram submetidos à revisão completa do texto, dos quais oito ECRs atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos nesta revisão sistemática. Foram incluídos 898 pacientes, dos quais 396 foram tratados com antimonioato de meglumina e 502 com miltefosina.²²⁻²⁹

Análise conjunta de todos os estudos

A presente análise incluiu oito ECRs que avaliaram a eficácia do antimonioato de meglumina e da miltefosina para o tratamento da LC. Os participantes tinham entre 0 e 65 anos, todos com diagnóstico confirmado de LC. A espécie de parasita mais frequentemente identificada foi *L. braziliensis*. Os

períodos de seguimento variaram de um a 12 meses, com a maioria dos estudos relatando os resultados em três e seis meses após o tratamento.²²⁻²⁹ As características dos estudos estão detalhadas na tabela 1.²²⁻²⁹

Resultados de eficácia ao longo do tempo

Em relação aos resultados de eficácia, não foi observada diferença significativa entre os grupos nas taxas de cura em um mês (RR = 1,20; IC 95%: 0,86–1,69; $p = 0,283$; $I^2 = 77,3\%$; fig. suplementar 1). Esta metanálise incluiu dois estudos com um total de 144 pacientes (73 tratados com miltefosina e 44 tratados com antimonioato de meglumina).^{22,28} Embora um estudo tenha demonstrado benefício significativo com a miltefosina (RR = 1,41; IC 95%: 1,17–1,71),²⁸ o efeito geral não foi estatisticamente significativo em virtude da heterogeneidade considerável ($Qui^2 = 4,40$; $p = 0,0359$). A análise do gráfico de Baujat está disponível no Material Suplementar (fig. suplementar 2). A certeza da evidência para esse desfecho foi muito baixa em virtude da inconsistência e da grave imprecisão (fig. 2).

Essa tendência mudou notavelmente aos dois meses, quando a miltefosina demonstrou taxa de cura estatisticamente significativa maior em comparação com o antimonioato de meglumina (RR = 0,83; IC 95%: 0,71–0,98; $p = 0,024$; $I^2 = 0\%$; fig. 3A). Com base em dois estudos que abrangeram 161 pacientes (105 tratados com miltefosina e 56 com antimonioato de meglumina),^{23,27} esse efeito foi consistente entre os ensaios, sem indicação de heterogeneidade ($Qui^2 = 1,60$; $p = 0,6596$), reforçando a robustez do achado. Resultados consistentes entre os estudos e intervalos de confiança estreitos sustentaram alta classificação de certeza para esse desfecho (fig. 2).

Aos três meses, a miltefosina continuou a mostrar vantagem numérica, embora a diferença não tenha atingido significância estatística (RR = 0,89; IC 95%: 0,67–1,19; $p = 0,443$; $I^2 = 79,9\%$; fig. 3B). Essa análise incluiu quatro estudos com um total de 345 pacientes, dos quais 155 receberam miltefosina e 134 receberam antimonioato de meglumina.^{24,25,27,29} As análises de sensibilidade *leave-one-out* demonstraram alterações mínimas no tamanho do efeito agrupado. A heterogeneidade diminuiu mais quando o estudo de Machado et al., 2021 foi excluído ($I^2 = 57\%$).²⁶ A análise do gráfico de Baujat indicou que o estudo de Velez et al. contribuiu mais para a heterogeneidade e para a influência na estimativa do efeito geral, seguidos por Machado et al. (figs. suplementares 3 e 4).^{24,29} A certeza da evidência foi classificada como moderada em virtude da imprecisão e inconsistência (fig. 2).

Aos quatro meses, as taxas de cura permaneceram comparáveis entre os grupos (RR = 0,95; IC 95%: 0,79–1,13; $p = 0,553$; $I^2 = 12,5\%$; fig. suplementar 5). Essa análise incluiu dois estudos com um total de 155 pacientes, 101 tratados com miltefosina e 54 com antimonioato de meglumina. Ambos os estudos relataram resultados consistentes e a heterogeneidade foi baixa ($Qui^2 = 1,14$; $p = 0,2851$).^{22,27} Apesar da baixa heterogeneidade, o intervalo de confiança cruzou a linha de nenhum efeito, levando à classificação de certeza moderada com uma redução de grau devido à imprecisão (fig. 2).

Tabela 1 Características basais dos estudos incluídos

Estudo, ano	Desenho do estudo	Espécie de Parasita	Crítérios de inclusão	Nº de Pacientes MF/AM	Faixa etária (anos)	Seguimento	Intervenções
Chrusciak Talhari et al., 2011 ²²	ECR	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. lainsoni</i>	1 a 5 lesões, 1 ulcerada, < 3 meses, amastigotas de Leishmania na biopsia, sem tratamento prévio	56/28	2-65	6 e 12 m	AM: IV 20 mg (13-65 anos) ou 15 mg (2-12 anos) durante 20 dias (máximo de 3 ampolas/dia) MF: Administração oral de 2,5 mg/kg diariamente durante 28 dias
Machado et al., 2010 ²³	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Úlcera típica, teste de Montenegro positivo, em área endêmica; idade 2-65 anos; até 5 úlceras, 2 regiões; 10-50 mm; < 90 dias desde a primeira úlcera.	60/30	4-65	2 s, 1, 2, 4 e 6 m	AM: IV 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias (máximo de 3 ampolas ou 1.215 mg SbV/dia) MF: Administração oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (máximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias
Machado et al., 2021 ²⁴	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Idade entre 18 e 65 anos, 1 a 3 úlceras (10 a 50 mm), menos de 90 dias desde o início	47/45	4-65	2 e 6 m	AM: IV 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias MF: Administração oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (máximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias + placebo
Mendes et al., 2020 ²⁵	ECR	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. naiffi</i>	Idade entre 18 e 65 anos, 1 a 5 úlceras (10 a 50 mm), duração da doença de 30 a 90 dias, sem tratamento prévio	50/50	27-50	2, 3 e 6 m	AM: IV 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias MF: Administração oral de 2,5 mg/kg de peso corporal (máximo de 150 mg) diariamente durante 28 dias + placebo
Rubiano et al., 2012 ²⁶	ECR	<i>L. panamensis</i> / <i>guyanensis</i>	LC confirmada parasitologicamente	58/58	2-12	6 m	AM: (81 mg Sb/mL) 20 mg Sb/kg/dia IM durante 20 dias MF: 10 mg/cápsula, 1,5-2,5 mg/kg/dia por via oral durante 28 dias, divididos em 2-3 doses
Soto et al., 2007 ²⁷	ECR	<i>L. braziliensis</i>	ND	45/26	ND	2,4 e 6 m	AM: IM por 28 dias MF: Oral por 28 dias
Soto et al., 2008 ²⁸	ECR	<i>L. braziliensis</i>	Úlcera positiva para <i>leishmania</i> (Giemsa), 12+, sem LM, sem tratamento nos últimos seis meses, sem comorbidades significantes	41/16	≥ 12	1, 3, 6 e 12 m	AM: IM 20 mg/kg/d por 20 dias MF: Via oral, 2,5 mg/kg/dia por 28 dias
Vélez et al., 2010 ²⁹	ECR	<i>L. (V.) panamensis</i> / <i>braziliensis</i>	Leishmaniose confirmada; sem tratamento em seis semanas; funções renal, hepática e hematológica normais	145/143	19-38	6 m	AM: IM 20 mg/kg/dia por 20 dias MF: A cápsula de 50 mg foi tomada três vezes ao dia por 28 dias

ECR, ensaio clínico randomizado; ND; não disponível; LC, leishmaniose cutânea; LM, leishmaniose mucosa; AM, antimoniato de meglumina; MF, miltefosina; ± média ou mediana; IV, intravenoso; IM, intramuscular.

Autor(es)

Questão: antimoníato de meglumina comparado à miltefosina para leishmaniose cutânea do Novo

Contexto

Bibliografia

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
No de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Antimoníato de meglumina	Miltefosina	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
Taxa de cura (seguimento: 1 mês)												
2	ensaios randomizados	não grave	muito grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	37/44 (84.1%)	73/100 (73.0%)	RR 1,20 (0,86 a 1,69)	146 a mais por 1.000 (de 102 a menos a 504 a mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 2 meses)												
4	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	80/134 (59.7%)	155/211 (73.5%)	RR 0,83 (0,71 a 0,98)	125 a menos por 1.000 (de 213 a menos a 15 a menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 3 meses)												
4	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	174/254 (68.5%)	207/285 (72.6%)	RR 0,89 (0,74 a 1,19)	80 a menos por 1.000 (de 240 a menos a 138 a mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 4 meses)												
2	ensaios randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	39/54 (72.2%)	80/101 (79.2%)	RR 0,79 (0,66 a 0,95)	166 a menos por 1.000 (de 269 a menos a 40 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^d	IMPORTANTE
Taxa de cura (seguimento: 6 meses)												
8	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	grave ^b	nenhum	257/396 (64.9%)	360/502 (71.7%)	RR 0,89 (0,74 a 1,06)	79 a menos por 1.000 (de 186 a menos a 43 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	CRÍTICO
Taxa de cura (seguimento: 12 meses)												
2	ensaios randomizados	não grave	grave ^b	não grave	grave ^a	nenhum	32/45 (71.1%)	77/97 (79.4%)	RR 0,95 (0,71 a 1,29)	40 a menos por 1.000 (de 230 a menos a 230 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	CRÍTICO
Taxa de cura L. braziliensis (seguimento: 6 meses)												
5	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	grave ^b	nenhum	108/169 (63.9%)	179/244 (73.4%)	RR 0,93 (0,71 a 1,23)	51 a menos por 1.000 (de 213 a menos a 169 a mais)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,e}	CRÍTICO
Falha de cura (seguimento: 6 meses)												
5	ensaios randomizados	não grave	grave ^e	não grave	muito grave ^b	nenhum	64/275 (23.3%)	85/360 (23.6%)	RR 1,23 (0,63 a 2,40)	54 a mais por 1.000 (de 87 a menos a 331 a mais)	⊕○○○ Muito baixa ^{b,e}	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco

Explicações

a. Alta heterogeneidade entre os estudos incluídos

b. Essa decisão foi baseada nos amplos intervalos de confiança observados, que incluíam tanto benefício quanto dano potenciais

c. Rebaixado um nível por imprecisão em virtude de intervalo de confiança que inclui o efeito nulo e não confirma benefício clínico definitivo

d. Rebaixado um nível por imprecisão em virtude de intervalo de confiança que inclui tanto benefício quanto dano potenciais, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos

e. Heterogeneidade moderada foi observada entre os estudos incluídos

Figura 2 Avaliação GRADE – resultados de eficácia.

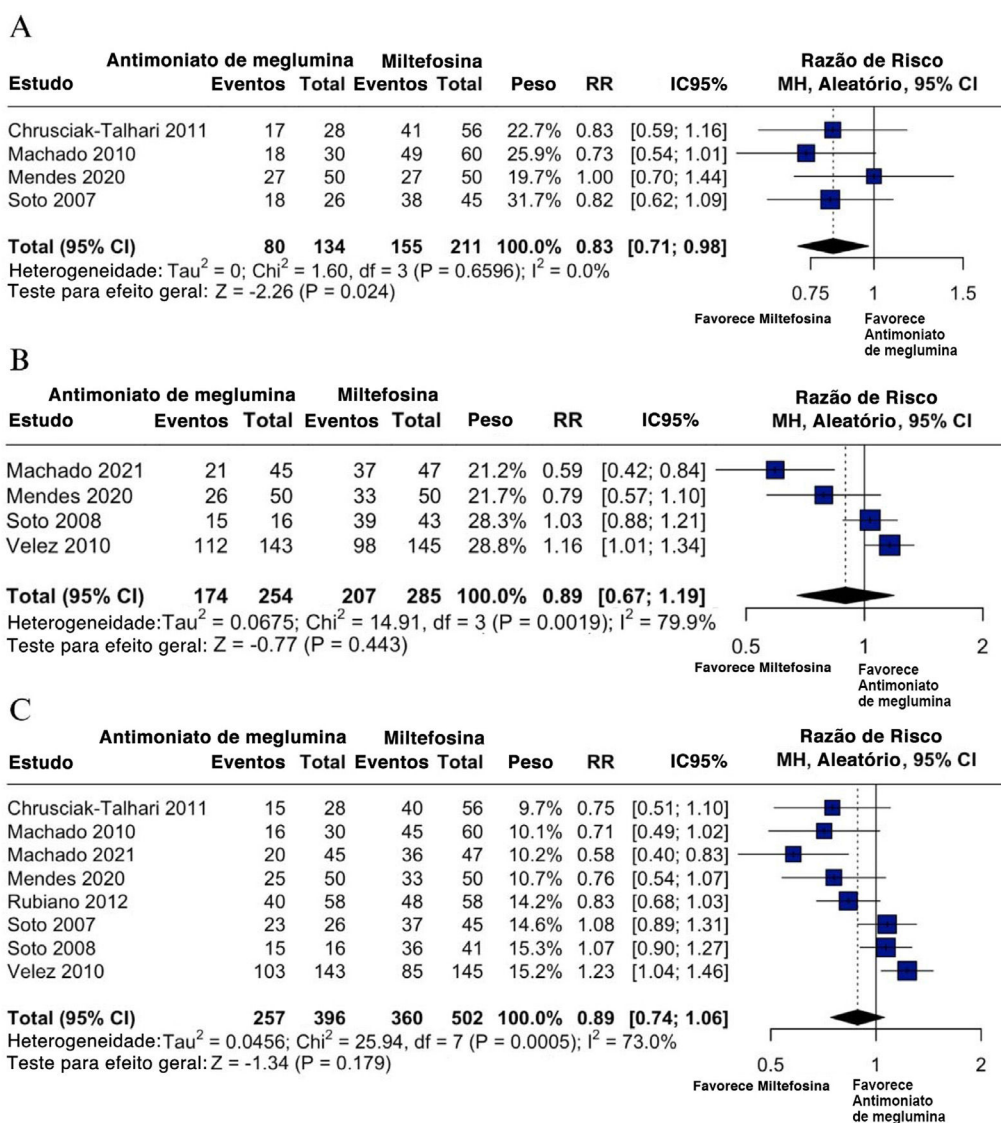


Figura 3 (A) Taxas de cura dois meses após o tratamento. (B) Taxas de cura três meses após o tratamento. (C) Taxas de cura seis meses após o tratamento.

Aos seis meses, não foi encontrada diferença significativa nas taxas de cura em longo prazo, embora tenha havido uma ligeira vantagem para a miltefosina ($\text{RR} = 0,89$; $\text{IC 95\%}: 0,74-1,06$; $p = 0,179$; $I^2 = 73\%$; [fig. 3C](#)). Essa análise incluiu oito estudos, totalizando 898 pacientes, dos quais 502 foram tratados com miltefosina e 396 com antimoniato de meglumina.²²⁻²⁹ As análises *leave-one-out* revelaram variabilidade moderada nas estimativas de efeito (intervalo de $\text{RR}: 0,81-1,03$). A exclusão do estudo de Velez et al. reduziu a heterogeneidade, embora a interpretação geral tenha permanecido inalterada. A análise do gráfico de Baujat identificou novamente Velez et al. como tendo a maior contribuição tanto para a heterogeneidade quanto para a influência no efeito agrupado geral, seguido por Machado et al. ([figs. suplementares 6 e 7](#)).^{24,29} Apesar dessas influências, o resultado geral foi estável. A certeza da evidência foi baixa ([fig. 2](#)).

Aos 12 meses, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura entre os tratamentos

($\text{RR} = 0,95$; $\text{IC 95\%}: 0,71-1,29$; $p = 0,755$; $I^2 = 59,9\%$; [fig. suplementar 8](#)). Essa análise foi baseada em dois estudos que incluíram 142 pacientes, dos quais 97 foram tratados com miltefosina e 45 com antimoniato de meglumina.^{22,28} A análise do gráfico de Baujat está disponível no material suplementar ([fig. suplementar 9](#)). A certeza da evidência foi baixa, em virtude dos amplos intervalos de confiança observados e a heterogeneidade observada entre os estudos incluídos ([fig. 2](#)).

Leishmania braziliensis

Para investigar melhor as possíveis diferenças entre sub-grupos, a eficácia aos dois, três e seis meses também foi avaliada especificamente em pacientes infectados com *L. braziliensis*.

Aos dois meses, a miltefosina demonstrou taxas de cura significativamente maiores em comparação com o antimoniato de meglumina ($\text{RR} = 0,78$; $\text{IC 95\%}: 0,63-0,96$; $p = 0,022$;

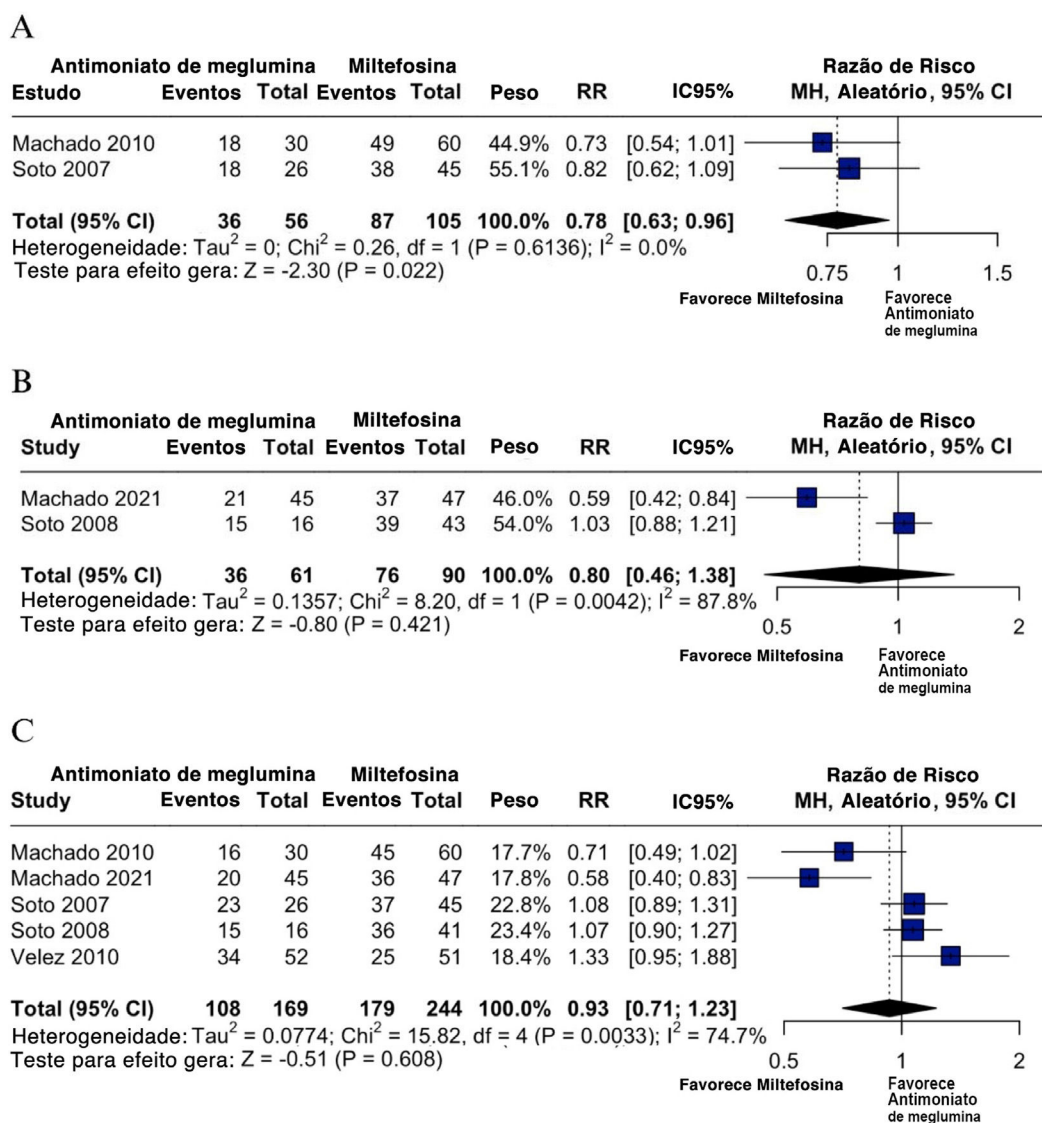


Figura 4 (A) Taxas de cura dois meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*. (B) Taxas de cura três meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*. (C) Taxas de cura seis meses após o tratamento em infecções por *L. braziliensis*.

$I^2 = 0\%$; fig. 4A), com resultados consistentes entre os estudos e sem heterogeneidade. Essa análise foi baseada em dois estudos que abrangeram 161 pacientes (105 tratados com miltefosina e 56 com antimoniato de meglumina).^{23,27}

Aos três meses, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa ($\text{RR} = 0,80$; IC 95%: 0,46–1,38; $p = 0,421$; $I^2 = 87,8\%$; fig. 4B). Essa análise incluiu dois estudos com um total de 151 pacientes – 90 tratados com miltefosina e 61 com antimoniato de meglumina.^{24,28} A análise de Baujat indicou inconsistência principalmente devido a Machado et al. (fig. suplementar 10).²⁴

Aos seis meses, não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de cura entre miltefosina e antimoniato de meglumina ($\text{RR} = 0,93$; IC 95%: 0,71–1,23; $p = 0,608$; $I^2 = 74,7\%$; fig. 4C). Essa análise incluiu cinco estudos com 413 pacientes, dos quais 244 foram tratados com miltefosina e 169 com antimoniato de meglumina.^{23,24,27–29} A análise de sensibilidade *leave-one-out* mostrou que a heterogeneidade diminuiu mais quando o estudo de Machado

et al. foi excluído ($I^2 = 52,7\%$), sugerindo que contribuiu significativamente para a heterogeneidade. De modo consistente, o gráfico de Baujat indicou que Machado et al. e Velez et al. foram os principais contribuintes tanto para a heterogeneidade quanto para a influência no resultado agrupado (figs. suplementares 11 e 12).^{24,29}

Falha de cura em seis meses

A falha de cura em seis meses também foi avaliada como desfecho complementar de eficácia. Na análise agrupada, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a miltefosina e o antimoniato de meglumina ($\text{RR} = 1,23$; IC 95%: 0,63–2,40; $p = 0,550$; $I^2 = 80,7\%$; fig. 5). Essa análise incluiu cinco estudos abrangendo 635 pacientes, dos quais 360 foram tratados com miltefosina e 275 com antimoniato de meglumina.^{22,23,26,28,29} A análise de *leave-one-out* confirmou a instabilidade da estimativa agrupada, com apenas a remoção do estudo de Velez et al. reduzindo significante-

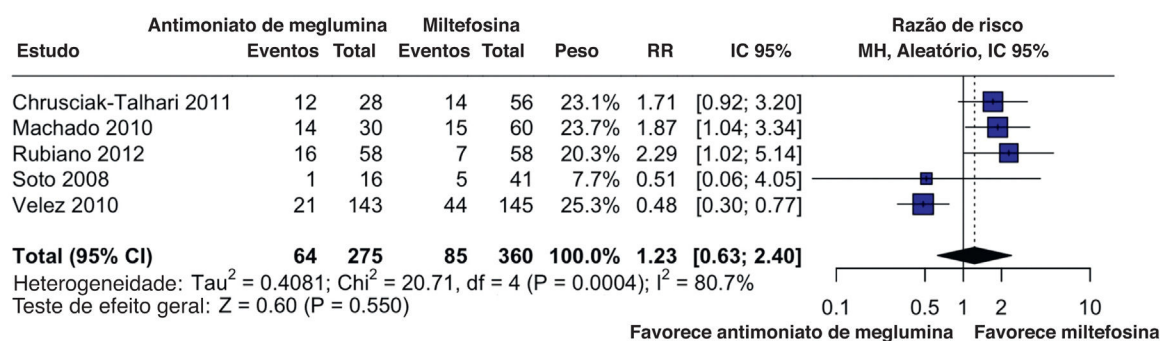


Figura 5 Falha na cura após seis meses.

mente a heterogeneidade ($I^2=0\%$) e alterando o resultado em favor do antimoniato de meglumina (RR = 1,81; IC 95%: 1,25–2,63), sugerindo que esse estudo influenciou substancialmente o efeito geral. A análise do gráfico de Baujat identificou novamente o estudo de Velez et al. como tendo a maior contribuição tanto para a heterogeneidade quanto para a influência no efeito agrupado geral (figs. suplementares 13 e 14).²⁹ A certeza da evidência foi muito baixa (fig. 2).

Desfechos de segurança

Eventos adversos gastrointestinais foram consistentemente mais frequentes no grupo da miltefosina. Vômitos e náuseas foram avaliados em quatro estudos envolvendo 552 pacientes, demonstrando riscos significativamente menores com o antimoniato de meglumina: vômitos (RR = 0,17; IC 95%: 0,06–0,45; $p < 0,001$; $I^2 = 47,8\%$; fig. 6A) e náuseas (RR = 0,38; IC 95%: 0,24–0,60; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$; fig. 6B).^{22,23,26,29} Dor abdominal foi avaliada em três estudos, incluindo 464 pacientes, e também ocorreu significativamente menos frequentemente com antimoniato de meglumina (RR = 0,33; IC 95%: 0,13–0,86; $p = 0,023$; $I^2 = 23,8\%$; fig. suplementar 15).^{23,26,29} Diarreia foi avaliada em quatro estudos com 552 pacientes e, embora mais frequente com miltefosina, a diferença não foi estatisticamente significativa (RR = 0,43; IC 95%: 0,18–1,07; $p = 0,070$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 16).^{22,23,26,29} A certeza da evidência para vômito foi classificada como moderada em virtude da inconsistência (fig. suplementar 17).

Em contraste, os eventos adversos hepáticos foram mais comuns com o antimoniato de meglumina, com taxas significativamente mais elevadas de elevação de ALT (RR = 2,31; IC 95%: 1,24–4,29; $p = 0,008$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 18) e AST (RR = 2,77; IC 95%: 1,39–5,52; $p = 0,004$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 19), favorecendo a miltefosina. Esses achados foram baseados em dois estudos que incluíram 374 pacientes – 186 tratados com miltefosina e 188 com antimoniato de meglumina.^{26,29}

Da mesma maneira, os sintomas musculoesqueléticos e sistêmicos também foram mais frequentes com o antimoniato de meglumina. Artralgia foi avaliada em três estudos envolvendo 438 pacientes e ocorreu significativamente menos frequentemente no grupo da miltefosina (RR = 10,08; IC 95%: 2,36–43,12; $p = 0,002$; $I^2 = 38,0\%$; fig. 6C).^{22,23,29} A febre foi avaliada em três estudos incluindo 464 pacien-

tes e também apresentou risco significativamente menor com a miltefosina (RR = 2,98; IC 95%: 1,53–5,80; $p = 0,001$; $I^2 = 37,3\%$; fig. suplementar 20).^{23,26,29} Cefaleia foi avaliada em dois estudos com um total de 204 pacientes e apresentou tendência não significativa na mesma direção (RR = 1,57; IC 95%: 0,94–2,63; $p = 0,086$; $I^2 = 0\%$; fig. suplementar 21).^{23,26} Artralgia e febre foram ambas classificadas como de alta certeza de evidência (fig. suplementar 17).

As análises de sensibilidade *leave-one-out* e Baujat para vômitos, artralgia e febre são apresentadas no material suplementar (figs. suplementares 22–27).

Avaliação de qualidade e evidências

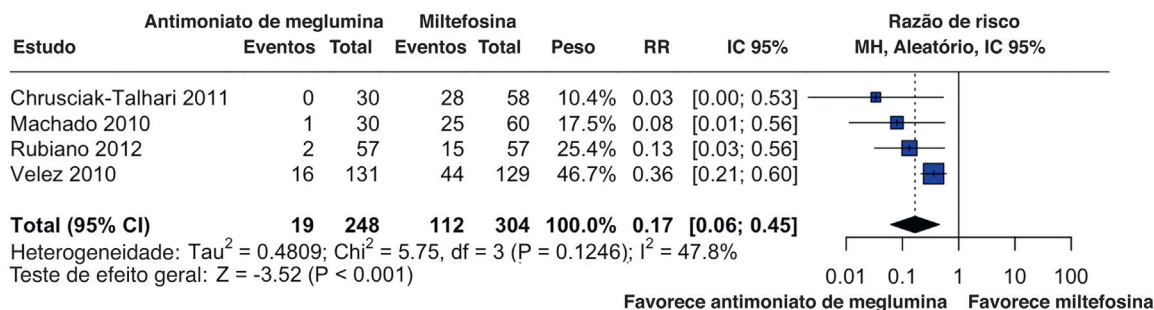
As avaliações individuais dos ECRs utilizando a ferramenta RoB-2 são ilustradas na figura 7. No geral, a maioria dos estudos foi classificada como tendo “algumas preocupações”, principalmente pelo viés na seleção do resultado relatado, já que a maioria dos estudos não forneceu protocolo de ensaio ou plano de análise estatística.

Discussão

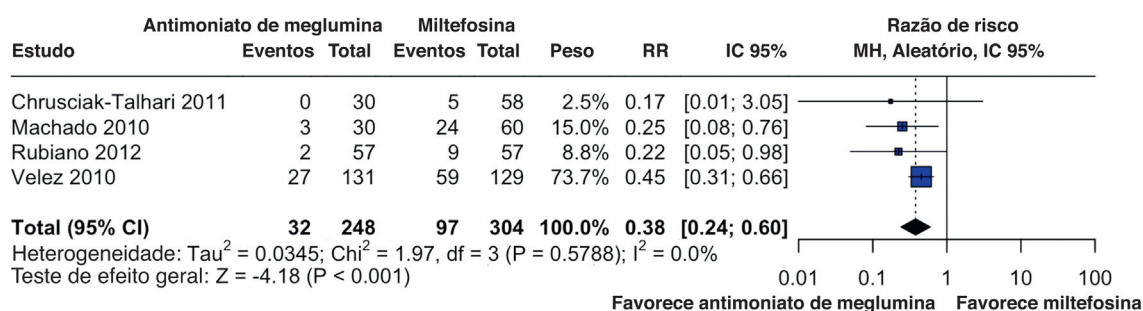
Esta metanálise comparou a eficácia e a toxicidade do antimoniato de meglumina e da miltefosina para LC, incluindo 903 pacientes. Os principais achados foram: 1) a miltefosina demonstrou taxas de cura superiores em dois meses, com efeitos consistentes entre os estudos e alta certeza de evidência; 2) não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em um, três, quatro, seis ou 12 meses, embora a miltefosina tenha apresentado ligeira vantagem numérica em três e seis meses; 3) em pacientes infectados com *L. braziliensis*, a miltefosina apresentou taxas de cura significativamente maiores em dois meses. No entanto, não foram observadas diferenças significantes em três ou seis meses; 4) a miltefosina foi associada a mais eventos adversos gastrointestinais (p. ex., náuseas, vômitos), enquanto o antimoniato de meglumina apresentou maiores taxas de elevação de enzimas hepáticas, artralgia e febre. Esses achados sugerem que, embora a miltefosina ofereça algumas vantagens de eficácia e menos efeitos colaterais sistêmicos, sua toxicidade gastrointestinal e potencial de recidiva devem ser cuidadosamente considerados.

Para contextualizar esses achados, é importante revisar o contexto terapêutico. A miltefosina é recomendada em áreas endêmicas onde alternativas injetáveis, como antimoniais pentavalentes, anfotericina B lipossomal e paro-

A



B



C

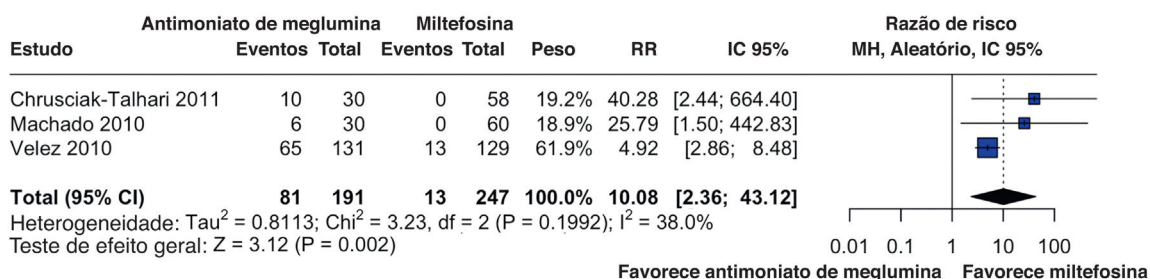


Figura 6 (A) Vômito. (B) Náusea. (C) Artralgia.

momicina, apresentam limitações. Apesar de sua eficácia comprovada, a miltefosina possui contraindicações importantes, incluindo a rigorosa evitação durante a gravidez em virtude da teratogenicidade e de sua persistência prolongada no organismo. Também é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave.^{30,31}

Da mesma maneira, o antimoniato de meglumina requer consideração cuidadosa. Normalmente administrado por via intravenosa ou intramuscular durante período de tratamento semelhante ao da miltefosina, exige uso cauteloso em pacientes com condições cardíacas, hepáticas ou renais preexistentes em virtude de riscos como intolerância ao antimônio e arritmias. Assim como a miltefosina, seu uso é contraindicado durante a gravidez e recomenda-se cautela durante a amamentação, apesar dos dados clínicos limitados.³²

Os presentes resultados agrupados mostraram eficácia inicial superior da miltefosina, particularmente no seguimento de dois meses, alinhando-se com os achados de ECRs

anteriores. Em um estudo, 81,7% dos pacientes que receberam miltefosina alcançaram a cura da lesão em dois meses, em comparação com 60% no grupo do antimoniato de meglumina.²³ Do mesmo modo, outro ECR relatou taxas de cura aparente de 73,2% para miltefosina *versus* 60,7% para antimoniato de meglumina no mesmo ponto de tempo.²² Esses achados ressaltam a vantagem da miltefosina em promover resposta terapêutica mais rápida em comparação com as terapias antimoniais tradicionais.

Entretanto, embora a miltefosina demonstre benefícios de eficácia inicial, as diferenças nas taxas de cura entre a miltefosina e o antimoniato de meglumina tendem a diminuir com o tempo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada em três, quatro, seis ou 12 meses após o tratamento, embora a miltefosina tenha mantido consistentemente ligeira vantagem numérica em três e seis meses. Apoiando essas observações, um estudo sobre LC do Velho Mundo e do Novo Mundo, realizado por Iranpour et al., descobriu que a miltefosina foi mais eficaz do que

	Domínios de risco de viés					
	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Chrusciak-Talhari 2011	+	+	+	+	-	-
Machado 2010	+	+	+	+	+	-
Machado 2021	+	+	+	+	+	+
Mendes 2020	+	+	+	+	+	+
Rubiano 2012	+	+	+	-	-	-
Soto 2007	-	+	+	-	-	-
Soto 2008	+	+	+	+	-	-
Velez 2010	+	+	-	+	-	-

Domínios
D1: Viés decorrente do processo de randomização
D2: Viés decorrente de desvios da intervenção pretendida
D3: Viés decorrente de dados de desfecho faltantes
D4: Viés na medida do desfecho
D5: Viés na seleção do resultado relatado

Julgamento
- Algumas preocupações
+ Baixo

Figura 7 Avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos.

o antimoníato de meglumina no seguimento de três meses, particularmente quando um estudo com alta relevância foi excluído das análises de sensibilidade. No seguimento de seis meses, as análises agrupadas não revelaram diferença significativa na eficácia entre os dois tratamentos.¹⁴

Em infecções por *L. braziliensis*, a miltefosina alcançou taxas de cura significativamente maiores em dois meses, mas essa vantagem não foi mantida em seguimentos posteriores. Embora a miltefosina promova cicatrização inicial mais rápida, sua eficácia em longo prazo parece comparável à do antimoníato de meglumina. Achados semelhantes foram relatados por Soto et al. em 2007, que também avaliaram infecções por *L. braziliensis*. Em seu estudo, a miltefosina alcançou taxas de cura mais altas do que o antimoníato de meglumina em dois meses. Entretanto, aos quatro e seis meses, as taxas de cura entre os dois tratamentos tornaram-se comparáveis, com o antimoníato de meglumina superando ligeiramente a miltefosina em momentos posteriores.²⁸ Esse padrão reforça ainda mais a observação de que o benefício inicial da miltefosina diminui com o tempo.

Embora taxas de cura em dois meses tenham sido relatadas em ensaios clínicos, elas refletem a resposta inicial ao tratamento, e não a cura definitiva. Olliaro et al., em um guia metodológico para ensaios clínicos em LC, propõem uma estrutura padronizada na qual os resultados são avaliados em três momentos-chave: seis a nove semanas para resposta inicial, três meses para cura inicial e seis a 12 meses para cura definitiva – esta última, crucial para detectar recidivas tardias e garantir a eficácia em longo prazo.³³ Complementando isso, a OMS considera a ausência de recidiva clínica em seis meses indicador confiável de cura sustentada, uma vez que as recidivas podem ocorrer vários meses após a cicatrização inicial da lesão.³⁴ Portanto, embora as taxas de cura em dois meses forneçam informações clinicamente relevantes sobre a resolução inicial das lesões, elas não devem ser interpretadas como evidência definitiva de

cura parasitológica. Um seguimento mais longo, preferencialmente de até seis ou 12 meses, é essencial para a avaliação confiável da eficácia.³⁴

Em termos de taxas de falha, a presente análise não mostrou diferença estatisticamente significativa na falha de cura em seis meses. Entretanto, a análise revelou heterogeneidade e sensibilidade consideráveis da estimativa agrupada, em grande parte pela influência de um único estudo. Quando esse estudo foi excluído na análise de sensibilidade, os resultados mudaram a favor do antimoníato de meglumina, sugerindo que a eficácia a longo prazo da miltefosina pode ser menos consistente em certos contextos. Preocupações semelhantes foram levantadas em estudos anteriores. Um estudo piloto relatou que, embora todos os pacientes tenham apresentado melhora clínica inicial após um ciclo de 28 dias de miltefosina, apenas 48,7% alcançaram a cura completa em seis meses, com taxa de recidiva de 32,3%.³⁵ Esses achados estão alinhados com a tendência observada na presente metanálise, destacando as limitações potenciais da miltefosina na manutenção de resultados a longo prazo, apesar de sua eficácia inicial. Não obstante, outros estudos relataram resultados contrastantes. Um estudo de coorte separado observou que os antimoníais pentavalentes estavam associados a taxas de recidiva mais altas do que a miltefosina.³⁶ Essas discrepâncias enfatizam a necessidade de mais estudos de alta qualidade para compreender melhor os fatores que afetam o sucesso do tratamento a longo prazo e a recidiva.

Os perfis de segurança também diferiram entre os tratamentos. O antimoníato de meglumina foi associado a maior incidência de eventos adversos sistêmicos e musculoesqueléticos, incluindo taxas significativamente maiores de artralgia e febre, ambas apoiadas por evidências de alta certeza, bem como elevações nas enzimas hepáticas (ALT e AST). Da mesma maneira, estudos sobre o tratamento sistêmico com antimoníato de meglumina destacaram seu amplo espectro de efeitos colaterais, que variam de sintomas

leves, como dor muscular e articular, distúrbios gastrintestinais, fadiga, febre e reações cutâneas, a complicações graves e potencialmente fatais, como anormalidades cardiovasculares e disfunção hepática ou pancreática.^{2,37} O presente estudo também descobriu que a miltefosina estava ligada a maior incidência de problemas gastrintestinais, particularmente náuseas e vômitos, sendo consistente com uma metanálise sobre intervenções para LC e mucocutânea, que relatou taxas mais altas de náuseas e vômitos com miltefosina em comparação com o antimoniato de meglumina.¹⁶

Além da eficácia e segurança, o custo e a acessibilidade também são considerações críticas. Um estudo recente comparou os custos do antimoniato de meglumina e da miltefosina com a terapia diretamente observada pelo cuidador. O estudo constatou que a miltefosina é mais custo-efetiva para os pacientes e para a sociedade em virtude dos menores custos de viagem e hospedagem em comparação com o antimoniato de meglumina. O estudo concluiu que a miltefosina representa economia de custos para os pacientes e para a sociedade, com aumento mínimo nas despesas governamentais.³⁸ Dada a eficácia e segurança iniciais da miltefosina, esses benefícios em termos de custo justificam fortemente seu uso mais amplo, especialmente em áreas com recursos limitados, onde o acesso ao tratamento é um desafio.

Esta metanálise apresenta vários pontos fortes importantes. Inclui oito ECRs conduzidos em diversas regiões da América Latina, com foco exclusivo na LC do Novo Mundo para garantir relevância geográfica e clínica. A metodologia seguiu rigorosamente as diretrizes PRISMA, garantindo processo de seleção e avaliação transparente e rigoroso. O risco de viés foi avaliado sistematicamente usando a ferramenta Cochrane RoB-2, e a certeza da evidência foi avaliada com a abordagem GRADE. Para lidar com a variabilidade e fortalecer a robustez das descobertas, análises de sensibilidade *leave-one-out* e gráficos de Baujat foram empregados para identificar fontes de heterogeneidade e avaliar a influência de estudos individuais.

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. Alta heterogeneidade foi observada em certos desfechos, o que pode reduzir a precisão e a generalização das estimativas agrupadas. Diversos estudos apresentaram períodos de seguimento relativamente curtos, o que pode ter subestimado recidivas tardias ou efeitos adversos em longo prazo. Além disso, o pequeno tamanho amostral em algumas comparações limitou o poder de detecção de eventos adversos raros e pode ter contribuído para a imprecisão nos resultados de segurança. Por fim, apesar dos esforços dos autores para padronizar a coleta de dados, variações nos protocolos de tratamento, populações de pacientes e definições de desfecho entre os estudos podem ter influenciado os resultados.

Apesar desses desafios, esta revisão sistemática e metanálise oferece visão abrangente das evidências mais robustas sobre a eficácia e segurança da miltefosina em comparação com o antimoniato de meglumina para o tratamento da LC do Novo Mundo.

Conclusão

Esta revisão sistemática e metanálise demonstra que a miltefosina oferece resposta terapêutica inicial superior em

comparação com o antimoniato de meglumina para a LCA, particularmente aos dois meses. No entanto, essa vantagem diminui com o tempo, com as taxas de cura tornando-se comparáveis em seguimentos posteriores. A miltefosina foi associada a mais efeitos colaterais gastrintestinais, enquanto o antimoniato de meglumina apresentou maior risco de eventos adversos hepáticos e sistêmicos. A certeza da evidência, avaliada pelo sistema GRADE, variou de alta para eficácia inicial e certos desfechos de segurança a muito baixa para eficácia a longo prazo e falha de cura, principalmente por inconsistência e imprecisão entre os estudos. Essa variabilidade limita a confiança nos efeitos sustentados do tratamento ao longo do tempo. Considerando sua eficácia inicial, perfil de segurança e custo-efetividade, a miltefosina continua sendo opção de tratamento valiosa, particularmente em contextos com recursos limitados, nos quais a administração oral é vantajosa. No entanto, a durabilidade inconsistente da cura e os dados limitados a longo prazo destacam a necessidade de mais estudos de alta qualidade com seguimento prolongado.

ORCID ID

Ana Carolina Putini Vieira: 0009-0001-8714-2962
Fernanda Cronemberger Lins: 0009-0008-3350-7787
Arianne Costa Baquião: 0000-0003-3921-9256

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Ana Carolina Putini Vieira: Concepção e planejamento do estudo; revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Fernanda Cronemberger Lins: Revisão crítica da literatura; obtenção, análise e interpretação dos dados; elaboração e redação do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Arianne Costa Baquião: Concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito; aprovação da versão final do manuscrito.

Disponibilidade de dados de pesquisa

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo foi publicado no próprio artigo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Editor

Luciana P. Fernandes Abbade

Apêndice. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2026.501253](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2026.501253).

Referências

- Shin JY, Lee YB, Cho BK, Park HJ. New world cutaneous leishmaniasis treated with intralesional injection of pentavalent antimony. *Ann Dermatol*. 2013;25:80–3.
- Carvalho SH, Frézard F, Pereira NP, Moura AS, Ramos LMQC, Carvalho GB, et al. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Trop Med Int Health*. 2019;24:380–91.
- Lindner AK, Moreno-Del Castillo MC, Wintel M, Equihua Martinez G, Richter J, Kurth F, et al. American cutaneous leishmaniasis: imported cases in Berlin 2000-2023. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18:e0012323.
- paho.org. Cutaneous and mucosal leishmaniasis - PAHO/WHO Pan American health organization [Internet]. Pan American Health Organization. Disponível em: <<https://www.paho.org/en/topics/leishmaniasis/cutaneous-and-mucosal-leishmaniasis>>.
- Centers for Disease Control, Prevention. Leishmaniasis. In: CDC yellow book 2024: health information for international travel [Internet]. 2024 [atualizado em 23 abr. 2025 acesso em 26 ago 2024]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travel-associated-infections-diseases/leishmaniasis.html>>.
- World Health Organization [Internet]. 2023-2025 [acesso em 27 abr. 2025]. Leishmaniasis. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>.
- Jain S, Madjou S, Agua JFV, Maia-Elkhoury AN, Valadas S, Warusavithana S, et al. Global leishmaniasis surveillance updates 2023: 3 years of the NTD road map. *World Health Organization*. 2024;45:653–69.
- Arevalo J, Ramirez L, Aducci V, Zimic M, Tulliano G, Miranda-Verástegui C, et al. Influence of *Leishmania* (Viannia) species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:1846–51.
- Lima EB, Porto C, Motta JOC, Sampaio RNR. Treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2007;82:111–24.
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2018 [acesso em 27 abr. 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_miltefosina_leishmaniose_tegumentar.pdf>.
- Chakravarty J, Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J Glob Infect Dis*. 2010;2:167–76.
- Mosimann V, Neumayr A, Paris DH, Blum J. Liposomal amphotericin B treatment of old world cutaneous and mucosal leishmaniasis: a literature review. *Acta Trop*. 2018;182:246–50.
- Almeida-Santos G, Sousa JM, Aguiar AHBM, Torres KCS, Coelho AJS, Ferreira AL, et al. Systematic review of treatment failure and clinical relapses in leishmaniasis from a multifactorial perspective: clinical aspects, factors associated with the parasite and host. *Trop Med Infect Dis*. 2023;8:430.
- Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019011.
- Revez L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. *PLoS One*. 2013;8:e61843.
- Pinart M, Rueda JR, Romero GA, Pinzón-Flórez CE, Osorio-Arango K, Silveira Maia-Elkhoury AN, et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004834.
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparative assessment of interventions for treating cutaneous leishmaniasis: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Trop*. 2021;220:105944.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.5. *Cochrane*.; 2024 [atualizado em 22 ago. 2024 acesso em 26 mar2025]. Disponível em: <<https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current>>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2 a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- Mercuri M, Gafni A. The evolution of GRADE (part 3): a framework built on science or faith? *J Eval Clin Pract*. 2018;24:1223–31.
- Chrusciak-Talhari A, Dietze R, Chrusciak Talhari C, da Silva RM, Gadelha Yamashita EP, de Oliveira Penna G, et al. Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania* (Viannia) *guyanensis* in Manaus. Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:255–60.
- Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e912.
- Machado PRL, Prates FVO, Boaventura V, Lago T, Guimarães LH, Schriefer A, et al. A double-blind, randomized trial to evaluate miltefosine and topical granulocyte macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e2465–9.
- Mendes L, Guerra JO, Costa B, Silva ASD, Guerra MDGB, Ortiz J, et al. Association of miltefosine with granulocyte and macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon region: a randomized and controlled trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:358–63.
- Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garceran D, et al. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012;205:684–92.
- Soto J, Rea J, Balderrama M, Toledo J, Soto P, Valda L, et al. Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:210–1.
- Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat New World cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:7.
- Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:351–6.
- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO. 1992-2025 [acesso em 27 dez. 2024]. Miltefosine – WHO expert committee on selection and use of essential medicines. Disponível em: <<https://list.essentialmeds.org/recommendations/781>>.
- Paladin Therapeutics, Inc. IMPAVIDO (miltefosine) [label on the Internet]. Wilmington (DE): Paladin Therapeutics. 2014 [acesso em 19 nov. 2024]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf>.
- Aventis Pharma Ltd. Glucantime: summary of product characteristics [Internet]. Haverhill (UK): Aventis Pharma. [acesso em 30 nov. 2024]. Disponível em: <<https://www.astmh.org/getmedia/35e1061e-82f7-4fc2-b05b-e3845e5aad8f/Glucantime-Drug-Profile.pdf>>.
- Olliaro P, Vaillant M, Arana B, Grogl M, Modabber F, Magill A, et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2130.
- WHO., Expert Committee on the Control of the Leishmaniases, World Health Organization. Control of the leishmaniases: report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniases. Geneva, 22-26 march 2010 [Internet]. 2010 [acesso em 24 nov. 2024]. Disponível em: <<https://iris.who.int/handle/10665/44412>>.
- van Henten S, Tesfaye AB, Abdela SG, Tilahun F, Fikre H, Buyze J, et al. Miltefosine for the treatment of cutaneous leishmaniasis-a pilot study from Ethiopia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009460.
- Castro MDM, Cossio A, Velasco C, Osorio L. Risk factors for therapeutic failure to meglumine antimoniate and miltefosine in adults and children with cutaneous leishmaniasis in Colombia: a cohort study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005515.
- Oliveira LF, Schubach AO, Martins MM, Passos SL, Oliveira RV, Marzochi MC, et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Trop*. 2011;118:87–96.
- Berger BA, Cossio A, Saravia NG, Castro MDM, Prada S, Bartlett AH, et al. Cost-effectiveness of meglumine antimoniate versus miltefosine caregiver dot for the treatment of pediatric cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0005459.