

Pentoxifilina no tratamento da
Leishmaniose Tegumentar Mucosa

Nº 199

Novembro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DEMANDA	3
3.	A DOENÇA.....	3
3.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	3
3.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	3
4.	A TECNOLOGIA	5
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	8
5.1.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	12
6.	IMPLEMENTAÇÃO	13
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	13
8.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	14
9.	CONSULTA PÚBLICA	14
10.	REFERÊNCIAS	15



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Pentoxifilina 400mg comprimido

Indicação: Leishmaniose Tegumentar Mucosa

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde

Contexto: No Brasil, a leishmaniose tegumentar é uma das doenças infecciosas que merece maior atenção, especialmente devido a sua alta magnitude e ao risco de ocorrência de deformidades permanentes nos indivíduos acometidos. Ela pode se apresentar nas seguintes formas clínicas: cutânea, disseminada, mucosa ou mucocutânea e difusa. No período de 2009 a 2013 foram registrados, em média, 21.395 casos/ano, distribuídos em todas as Unidades Federativas do Brasil. Algumas pesquisas têm demonstrado sucesso no emprego da pentoxifilina como coadjuvante no tratamento da leishmaniose mucosa, com desfecho de cura em menor tempo quando comparado ao tratamento convencional.

Pergunta: Há evidências de que a pentoxifilina é eficaz e segura no tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa?

Evidências científicas: Após busca em bases de dados da literatura científica, foram encontradas 4 referências sobre o uso da pentoxifilina no tratamento da leishmaniose mucosa (LM): 3 revisões sistemáticas e 1 ensaio clínico randomizado. Uma das revisões se baseou em uma série de casos de 10 pacientes com LM refratária e as outras 2 revisões sistemáticas incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado, já selecionado na busca, com 23 pacientes adultos com LM. Tanto a série de casos, quando o ensaio clínico foram realizados na Bahia e incluíram pacientes infectados por *L. braziliensis*. Em ambos os estudos, a terapia com pentoxifilina associada ao tratamento padrão com antimonial levou a uma taxa de cura maior e mais rápida das lesões do que a terapia com o antimonial isolado.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi estimado um impacto orçamentário anual de R\$ 45.000,00 resultante da incorporação da pentoxifilina no SUS para tratamento de leishmaniose mucosa.

Recomendação da CONITEC: em sua 40ª reunião ordinária, o plenário da CONITEC recomendou preliminarmente favorável a incorporação da pentoxifilina para tratamento da leishmaniose tegumentar mucosa no SUS.



2. A DEMANDA

Demandante: demanda conjunta da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde

Data da solicitação: 18/06/2015

Em fevereiro de 2014, o Ministério da Saúde se reuniu com um grupo de especialistas com o objetivo de discutir e adequar as atuais recomendações constantes no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (BRASIL, 2007) sobre o cuidado dessa doença. Tais recomendações foram embasadas nas experiências dos serviços especializados e na literatura científica.

Para o tratamento da leishmaniose mucosa (LM) em adultos, o grupo de especialistas recomendou o uso da pentoxifilina associada ao tratamento padrão. Tal protocolo será divulgado, se aprovado pela CONITEC, no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar revisado, que está previsto para ser publicado no segundo semestre de 2015.

3. A DOENÇA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

No Brasil, a leishmaniose tegumentar (LT) é uma das doenças infecciosas que merece maior atenção, especialmente devido a sua alta magnitude. Ela pode se apresentar nas seguintes formas clínicas: cutânea, disseminada, mucosa ou mucocutânea e difusa (BRASIL, 2007).

No período de 2009 a 2013 foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), em média, 21.395 casos/ano, distribuídos em todas as Unidades Federativas do Brasil (BRASIL, 2015). Além do grande número de casos da doença, sua importância também é devida ao risco de ocorrência de deformidades permanentes nos indivíduos acometidos, com reflexos no campo social e econômico.

3.2. Tratamento recomendado

Os fármacos atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da LT são os seguintes: antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e



anfotericina B (desoxicolato e lipossomal). A indicação da droga a ser administrada varia de acordo com a forma clínica da doença e com a espécie do parasita infectante (BRASIL, 2007).

Esses quatro fármacos estão contemplados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2014 – 9ª edição e fazem parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) (BRASIL, 2015).

Na discussão sobre a atualização das recomendações constantes no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (BRASIL, 2007), realizada em 2014, em relação à leishmaniose mucosa (LM), o grupo de especialistas recomendou o antimoniato de meglumina como fármaco de primeira escolha, para pacientes com idade menor que 12 anos. Para pacientes com idade igual ou superior a 12 anos com LM, a recomendação foi a associação do antimoniato de meglumina com a pentoxifilina.

A forma mucosa da leishmaniose ocorre predominantemente em adultos, sendo pouco frequente em crianças. A pentoxifilina não foi estudada em crianças e seu uso não é recomendado neste grupo. Portanto, na atualização do referido Manual de Vigilância da LT, caso a pentoxifilina seja incorporada, seu uso será recomendado somente para pacientes adultos.

Os critérios utilizados pelo grupo para as recomendações clínico-terapêuticas basearam-se nas evidências dos estudos clínicos realizados no Brasil, nas diferenças regionais – levando-se em consideração as espécies de *Leishmania* circulantes e a resposta ao tratamento – e na disponibilidade do medicamento a ser utilizado nos diferentes níveis de atenção à saúde.

A pentoxifilina tem sido utilizada experimentalmente no tratamento de algumas doenças inflamatórias em função de uma variedade de ações inibitórias sobre o processo inflamatório, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (RIBEIRO DE JESUS, et al. 2008).

Algumas pesquisas têm demonstrado sucesso no emprego da pentoxifilina como coadjuvante no tratamento da leishmaniose, com desfecho de cura em menor tempo quando comparado ao tratamento convencional (AMATO, 2007; MACHADO, 2007; SADEGHIAN, NILFOROUSHZADEH, 2006).

A Organização Mundial da Saúde (WHO, 2010) e a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2013) recomendam o uso da pentoxifilina como coadjuvante no tratamento da leishmaniose, em suas publicações relacionadas ao tema. A publicação da OPAS (2013) traz



recomendações para o tratamento da leishmanioses nas Américas, abordando a utilização da pentoxifilina associada aos antimoniais pentavalentes, nos casos em que tenha ocorrido falha terapêutica ou em situações especiais.

Apesar dos estudos científicos publicados sobre o assunto serem escassos e envolverem um número reduzido de pacientes, os mesmos são robustos na sua execução, por se tratar de ensaios randomizados, duplo-cegos e placebo controlados. Nos estudos citados acima, foi demonstrado que o uso da pentoxifilina diminui a toxicidade do tratamento com o antimoniato, pois contribui para a melhora da taxa de cura e proporciona cura mais rápida, o que evitaria a exposição a um segundo ciclo de antimonial, especialmente lesivo em pacientes mais vulneráveis como idosos e aqueles que apresentam progressão da doença com lesões agressivas e desfigurantes.

4. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Pentoxifilina 400mg comprimido

A pentoxifilina é um fármaco da classe de vasodilatadores periféricos com propriedades hemorreológicas. O fármaco atua na redução da viscosidade sanguínea e melhora a flexibilidade dos eritrócitos, o fluxo microcirculatório e as concentrações de oxigênio no tecido (MICROMEDEX, 2015).

A pentoxifilina já faz parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e é disponibilizada na apresentação de comprimido revestido de 400 mg para os esquemas de tratamento de pacientes com Hanseníase, padronizados pelo Ministério da Saúde, conforme Guia de Vigilância em Saúde (2014) e Portaria MS/GM nº 3.125 – 07/10/2010. O referido medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e é comercializado por diversas empresas nas apresentações de comprimido revestido 400mg, dentre outras.

Registro de Apresentações Comerciais: Na consulta ao banco de dados da ANVISA foi identificado o registro ativo de seis produtos contendo o fármaco Pentoxifilina em apresentações de comprimidos revestidos (Figura 2).



FIGURA 1- REGISTRO DE APRESENTAÇÕES COMERCIAIS CONTENDO O FÁRMACO PENTOXIFILINA

Número de Produtos nesta página : 26					
PRODUTO	REGISTRO	PROCESSO	NOME DA EMPRESA - CNPJ	SITUAÇÃO	VENCIMENTO
ARTERON	102700114	250000010599931	ARISTON INDS QUIMS FTCAS LTDA - 61.391.769/0001-72	Publicado Deferimento	07/2009
pentoxifilina	113001056	25351051333200811	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	Publicado Deferimento	12/2013
PENTOX	178170084	25351644461200958	COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07	Publicado Deferimento	05/2014
PENTOX	172870096	25351327768200949	Hypermarcas S/A - 02.932.074/0001-91	Publicado Deferimento	05/2014
PENTOX	103940090	250000030879433	LABORATÓRIO AMERICANO DE FARMACOTERAPIA S/A - 61.150.819/0001-20	Publicado Deferimento	05/2014
PENTOXIBAL	101460086	25351018185200319	LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA - 61.150.447/0001-31	Publicado Deferimento	06/2010
PENTOXIFILINA	146680001	253510365380121	APOTEX DO BRASIL LTDA - 02.962.484/0001-85	Publicado Deferimento	03/2007
PENTOXIFILINA	112130262	253510178520178	BIOINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA - 53.162.095/0001-06	Publicado Deferimento	08/2011
PENTOXIFILINA	104300025	250000158599976	DIFFUCAP - CHEMOBRÁS QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA - 42.457.796/0001-56	Publicado Deferimento	07/2010
PENTOXIFILINA	102350496	253510243410068	EMS S/A - 57.507.378/0003-65	Publicado Deferimento	03/2016
PENTOXIFILINA	105830346	25351020934200360	GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65	Deferido	05/2019
PENTOXIFILINA	101810597	25351526712200953	MEDLEY INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 50.929.710/0001-79	Publicado Deferimento	05/2015
PENTOXIFILINA	100470366	253510190050101	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Publicado Deferimento	05/2003
PENTOXIFILINA	107140179	250000043949630	SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA - 61.068.755/0001-12	Publicado Deferimento	12/2006
PENTOXIN	103700121	250000230939651	LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A - 17.159.229/0001-76	Publicado Deferimento	08/2011
PENTRAT	141070035	253510276920049	PHARLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S.A. - 02.501.297/0001-02	Publicado Deferimento	06/2011
PERENTAL	123610024	250000293649790	MEIZLER UCB BIOPHARMA S.A. - 64.711.500/0001-14	Publicado Deferimento	07/2009
PERIPAN 400 DEPOTABS	126750007	250000288049917	NOVA QUÍMICA FARMACÊUTICA S/A - 72.593.791/0001-11	Publicado Deferimento	01/2010
Pentoxifilina	113001017	25351103510200763	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	Publicado Deferimento	10/2012
TRENTAFILINA	135690285	25351025058200368	EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31	Publicado Deferimento	03/2010
TRENAL	113000005	2599201423972	SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA - 02.685.377/0001-57	Publicado Deferimento	04/2018
TRENTOFIL	105500147	25351198114200200	UCI - FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 48.396.378/0001-82	Deferido	02/2013
VASCER	104971167	250000215499963	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18	Publicado Deferimento	11/2019
pentoxifilina	110390190	25351371097201497	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - 43.640.754/0001-19	Publicado Deferimento	
pentoxifilina	110390190	25351371097201497	FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP - 43.640.754/0001-19	Publicado Deferimento	10/2019
PENTALOX	104400125	253510163640199	Instituto Terapêutico Delta Ltda. - 33.173.097/0002-74	Publicado Deferimento	02/2007

VOLTAR

Fonte: ANVISA. Consulta Produtos. Acesso em 30/03/2015. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/consulta_medicamento.asp.



Indicação aprovada na Anvisa: De acordo com a bula do medicamento de referência da Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., Trental® 400 mg (pentoxifilina) é indicado em doenças oclusivas arteriais periféricas e distúrbios artério-venosos de natureza aterosclerótica ou diabética e distúrbios tróficos; alterações circulatórias cerebrais, estados isquêmicos e pósapopléticos e; distúrbios circulatórios do olho ou ouvido interno, associados a processos vasculares degenerativos e a comprometimento da visão ou audição.

Ainda de acordo com a bula, não se dispõe de experiência sobre o uso da pentoxifilina em crianças.

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento adjuvante ao tratamento padrão, com antimoníato de meglumina, da leishmaniose mucosa em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos.

Critérios de inclusão e exclusão propostos para o uso da pentoxifilina:

- Critério de inclusão: diagnóstico confirmado de LM; idade \geq 12 anos.
- Critério de exclusão: gestação; lactação; histórico de hemorragia recente; hipersensibilidade à pentoxifilina, a outras metil-xantinas ou a algum de seus excipientes; co-infecção pelo HIV; imunossuprimidos; transplantados; e portadores de insuficiência renal, hepática ou cardíaca.

Posologia e Forma de Administração: Pentoxifilina na dose de 400mg, três vezes ao dia, durante 30 dias, associada ao antimoníato de meglumina (EV ou IM), na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia – metade da dose máxima diária de adulto 1.215 mg Sb⁵⁺ (3 ampolas), durante 30 dias consecutivos.

Valor de aquisição da pentoxifilina pelo Ministério da Saúde:

Em 2014, a pentoxifilina foi adquirida nos quantitativos e preços discriminados na Tabela 1.

TABELA 1- AQUISIÇÃO DE PENTOXIFILINA REALIZADA NO ANO DE 2014 PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Medicamento	Registro na ANVISA	Indicação	Laboratório Produtor	Quantitativo	Preço Unitário (R\$)
Pentoxifilina 400mg	104971167	Reação Hansênica Tipo II	UNIAO QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL	353.050	0,50

Fonte: Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF/SCTIE/MS).



Contraindicações: De acordo com a bula do medicamento de referência da Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., Trental® 400 mg (pentoxifilina), não se dispõe de experiência sobre o uso do medicamento em crianças.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Pergunta de Pesquisa (“PICO”)

Para busca e seleção de evidências, os demandantes construíram a seguinte pergunta de pesquisa: *Há evidências de que a pentoxifilina é eficaz e segura no tratamento de pacientes com leishmaniose mucosa?*

Bases de dados e estratégia de busca

A busca foi realizada nas bases de dados Medline (via Pubmed), Lilacs (via BVS) e Cochrane (via Wiley), na data de 22/03/2015, contemplando descritores *Mesh* e seus sinônimos. Optou-se por uma pesquisa direcionada a ensaios clínicos ou revisões sistemáticas na base de dados Medline e a uma pesquisa ampliada na base de dados Lilacs. A estratégia de busca e as referências encontradas e selecionadas estão descritas no quadro 1.

QUADRO 1: BASES DE DADOS, ESTRATÉGIAS DE BUSCA ADOTADAS, REFERÊNCIAS ENCONTRADAS E REFERÊNCIAS SELECIONADAS.

Base de dados	Estratégia de busca	Referências encontradas	Referências selecionadas
Medline (via Pubmed)	((((((((((((((("Pentoxifylline"[Mesh]) OR Oxpentifylline) OR Trental) OR Pentoxyl) OR Trental) OR Agapurin) OR "BL-191") OR "BL 191") OR "BL191") OR Pentoxifylline)))) AND (((((((((((leishmaniasis) OR "Leishmaniasis"[Mesh]) OR "Leishmania"[Mesh]) OR Leishmanias) OR Leishmania viannia) OR "Leishmania viannia") OR "Leishmania vianni*") OR "Leishmania (Viannia)") OR "Leishmani* (Viannia)") OR "Leishmani* (Leishmani*") OR "Leishmani* leishmani*")))) AND (((("Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Clinical Trial"[tiab]) OR (((((((("Meta-Analysis" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "meta analysis") OR "meta analysis"[tiab]) OR "systematic review") OR "systematic* review*"[tiab]) OR "Review" [Publication Type]) OR "Review Literature as Topic"[Mesh]) OR "Review"[tiab])) AND "Humans"[Mesh]	9	8

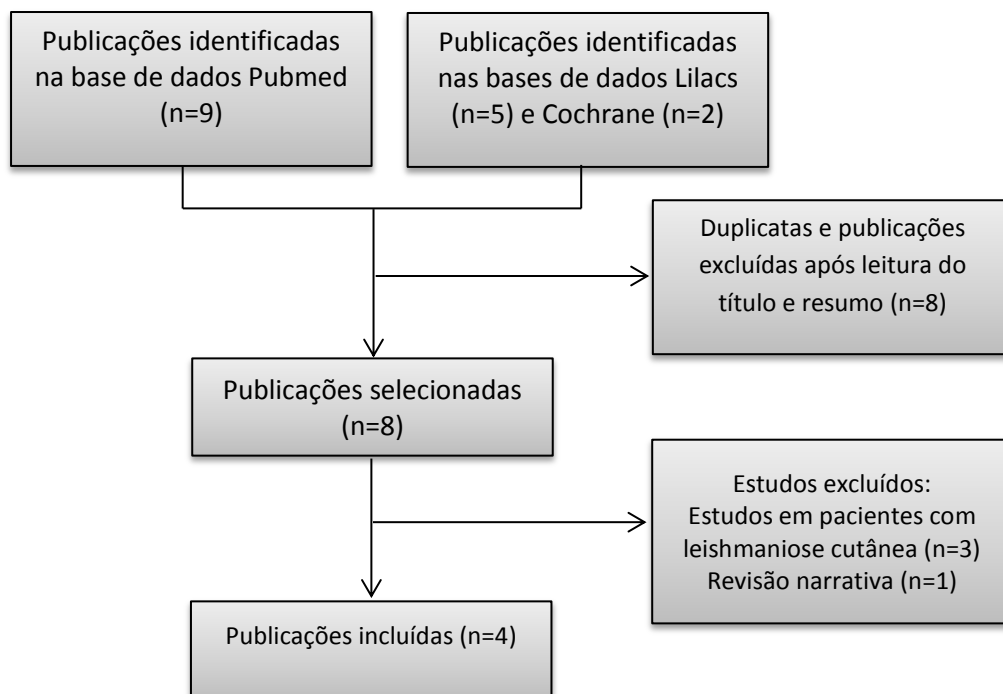


Lilacs (via BVS)	(MH:Pentoxifylline OR Pentoxifylline OR Trental OR Pentoxil OR oxpentifilina OR Oxpentifylline OR Agapurin OR (BL-191) OR (BL 191) OR (BL191) OR Torental OR Pentoxifilina) AND (MH:Leishmaniasis OR leishman\$ OR MH:Leishmania OR (Leishman\$ viann\$) OR (Leishmani\$ (Viann\$)) OR (Leishman\$ (Leishman\$)) OR (Leishman\$ leishman\$)) AND MH: Humans	5	0
Cochrane (via Wiley)	pentoxifylline AND leishmaniasis	2	2*

* Incluídas na seleção da base Medline.

Das referências encontradas nas bases de dados acima, foram selecionados somente Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e Revisões Sistemáticas (RS) que avaliaram o uso da pentoxifilina associada ao antimoniato em pacientes com leishmaniose mucosa (LM). Foram excluídos os ensaios clínicos em pacientes com outra forma clínica de leishmaniose, diferente da mucosa, relatos de casos, revisões narrativas, cartas ao editor e estudos que tratavam de experimentos com animais, cultura de células ou demais experimentos *in vitro* foram excluídos. A Figura 1 apresenta o diagrama com a seleção dos estudos.

FIGURA 2- DIAGRAMA COM SELEÇÃO DOS ESTUDOS.





Resumo de evidências

Após a leitura do texto completo das 8 publicações selecionadas, foram excluídos 4 estudos:

- Sadeghian *et al.* (2006): ECR realizado em pacientes com leishmaniose na forma cutânea;
- Brito *et al.* (2014): ECR realizado em pacientes com leishmaniose na forma cutânea;
- Gonzalez *et al.* (2008): revisão sistemática que incluiu somente o ECR de Sadeghian *et al.* (2006) na avaliação do uso da pentoxifilina;
- Ribeiro de Jesus *et al.* (2008): revisão narrativa.

Portanto, ao final, foram incluídas 4 referências neste documento. Destas, 3 eram revisões sistemáticas: Amato *et al.* (2007), Almeida e Santos (2011) e Gonzalez *et al.* (2009) e; e 1 era o ensaio clínico randomizado de Machado *et al.* (2007).

O trabalho de Amato *et al.* (2007) procedeu com uma revisão sistemática sobre os tratamentos para a LM. As bases de dados consultadas foram Medline, Lilacs, Embase, Web of Science e Cochrane Library. A seleção dos estudos foi realizada por 2 revisores independentes. Os autores apresentaram os termos de busca em cada base, o período de busca, os critérios para seleção dos artigos e para avaliação da qualidade. Dentre os estudos incluídos na revisão, somente um avaliou o uso da pentoxifilina associada ao antimoniato, após a falha do tratamento padrão, não sendo este um ensaio clínico randomizado.

Ao analisarem os estudos que relataram as falhas ao primeiro ciclo de tratamento com antimoniais pentavalentes (AP), os autores verificaram que nenhum estudo utilizou AP sozinhos no segundo ciclo de tratamento. O estudo incluído que avaliou o uso da pentoxifilina associada com antimonial foi uma série de casos de 10 pacientes com LM refratária, causada por *L. braziliensis*, realizada na Bahia (Lessa *et al.* 2001). Após tratamento, foi observada cura clínica, definida como re-epitelização completa da mucosa afetada, em 9 dos 10 pacientes. Entretanto a pequena amostra não permitiu um resultado estatisticamente significativo. À luz da literatura científica da época (2007), os autores concluíram que outros tratamentos, a exemplo da pentoxifilina, não estavam bem estabelecidas e ainda seriam necessários ensaios clínicos para provar sua eficácia.

O estudo de Machado *et al.* (2007) está incluído nas revisões sistemáticas (RS) de Almeida e Santos (2011) e de Gonzalez *et al.* (2009). Esse estudo foi um ensaio clínico randomizado, realizado na área endêmica do estado da Bahia, que avaliou o uso da



pentoxifilina associada ao antimoniato de meglumina em 23 pacientes (> 18 anos) com LM. No tratamento de pacientes infectados pela *L. braziliensis*, a terapia com pentoxifilina levou a uma cura mais rápida das lesões do que a terapia com o antimonial isolado (83 ± 36 dias vs. 145 ± 99 dias, $p = 0,047$). Todos os pacientes do grupo pentoxifilina alcançaram cura com um curso de antimoniato ao passo que para 41,6% dos pacientes no grupo placebo foram necessários um segundo curso de antimonial ($p=0,037$).

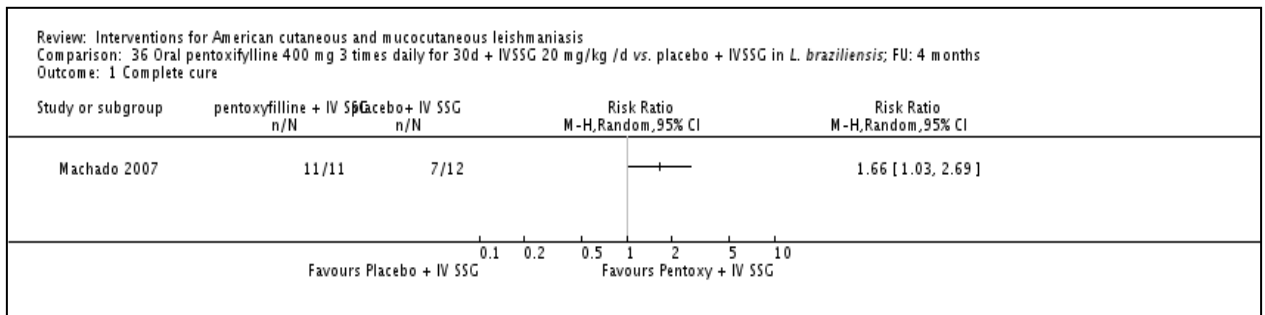
O estudo de Almeida e Santos (2011) apresenta uma revisão sistemática sobre os avanços no tratamento da LT. A pesquisa contemplou o período de 1999 a 2009 e a busca foi realizada nas bases Pubmed, Lilacs e na Scielo, selecionando-se apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e placebo controlados que trouxessem novos regimes terapêuticos para tratamento da LT no novo mundo. Os autores utilizaram os critérios de Jadad para avaliação da qualidade. De acordo com avaliação dos autores, o trabalho de Machado *et al.* (2007) recebeu pontuação máxima na escala e foi o único ECR selecionado que avaliou a pentoxifilina.

Almeida e Santos (2011) concluíram que a pentoxifilina revela-se opção “interessante para o tratamento de pacientes com LM grave e refratária ao tratamento convencional”, uma vez que, devido sua capacidade de modular a resposta imune, mostrou-se eficaz em associação ao tratamento com antimonial.

A revisão sistemática Cochrane realizada por Gonzalez *et al.* (2009) buscou identificar as intervenções para leishmaniose tegumentar e leishmaniose mucocutânea no novo mundo. O gráfico 1 apresenta o desfecho de cura completa das lesões com o uso associado da pentoxifilina ao antimoniato de meglumina. O único estudo que avaliou essa associação foi o referido estudo de Machado *et al.* 2007, realizado em pacientes com LM. Decorridos quatro meses após o tratamento, observou-se cura completa em 100% (11/11) dos pacientes tratados com pentoxifilina vs. 58% (7/12) dos pacientes com o tratamento padrão, resultado com significância estatística (RR 1,66; IC 95%: 1,03 - 2.69).



GRÁFICO 1- DESFECHO DE CURA COMPLETA DO USO ASSOCIADO DA PENTOXIFILINA



FONTE: GONZALEZ et al., 2009.

Gonzalez *et al.* (2009) discutiram que efeitos adversos leves (artralgias, náuseas, dor abdominal, outros) foram observados com maior frequência no grupo de pacientes tratados com pentoxifilina, entretanto, sem maior importância clínica.

5.1. Análise de Impacto Orçamentário

O esquema de tratamento para leishmaniose mucosa definido pelo MS é o que segue:

- Antimoniato de meglumina (EV ou IM), na dose de 20 mg Sb⁵⁺/kg/dia – metade da dose máxima diária de adulto 1.215 mg Sb⁵⁺ (3 ampolas), durante 30 dias consecutivos, preferencialmente associado à pentoxifilina na dose de 400mg, três vezes ao dia, durante 30 dias.

Com base nas informações que constam no SINAN, do total de casos de LT notificados no período de 2012 a 2014, 5% eram de pacientes com LM com idade maior ou igual a 12 anos. Como a média de casos de LT no período analisado foi de 21.395 casos, estima-se que aproximadamente 1.000 pacientes receberão esse tratamento por ano. Considerando este cenário, realizou-se uma estimativa de custos simplificada apresentada no quadro 2.



QUADRO 2- ESTIMATIVA DE CUSTOS SIMPLIFICADA. UTILIZAÇÃO DA PENTOXIFILINA NO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE MUCOSA – PERSPECTIVA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Pentoxifilina 400mg	
Nº de comprimidos/dia	3
Duração do tratamento	30 dias
Número estimado de pacientes que receberão o tratamento com pentoxifilina	1000
Preço unitário (R\$), com base no preço praticado em 2014	0,50
Custo Anual do Ministério da Saúde (R\$)	45.000,00

6. IMPLEMENTAÇÃO

O recurso para a aquisição do referido medicamento está previsto no orçamento do Ministério da Saúde para o ano de 2015.

A pentoxifilina não tem aprovação em bula para uso na leishmaniose. Entretanto, caso seja recomendada a incorporação do medicamento, a CONITEC poderá solicitar à ANVISA a autorização do uso do medicamento no SUS, para essa indicação, conforme os termos do Art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, que estabelece que *“Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, a ANVISA poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela CONITEC as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação”*.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas se basearam em um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil, que demonstrou que o uso da pentoxifilina associada ao tratamento padrão melhorou a taxa de cura, reduziu a necessidade de retratamento e proporcionou cura mais rápida dos pacientes adultos com leishmaniose mucosa. A estimativa de impacto orçamentário anual da incorporação da pentoxifilina no SUS para tratamento de leishmaniose mucosa é de R\$ 45.000,00, isto sem considerar o desconto relacionado aos retratamentos que passam a ser desnecessários quando se usa a associação de pentoxifilina + antimoniato de meglumina.



Os demandantes solicitam a incorporação da pentoxifilina para tratamento da leishmaniose mucosa, considerando:

- O cenário de recidiva dos casos de leishmaniose e o seu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença;
- As evidências científicas apresentadas;
- A necessidade de se viabilizar tratamentos que resultem em taxas de curas mais elevadas;
- O produto não possui indicação prevista em bula para tratamento coadjuvante da leishmaniose;
- Os termos do referido Art. 21 do Decreto nº 8.077/2013, que estabelece a possibilidade da CONITEC solicitar à ANVISA autorização de uso, para fornecimento pelo SUS, de medicamentos, cuja indicação pretendida seja diferente da aprovada no registro;
- A necessidade de avaliação pela CONITEC quanto à incorporação da pentoxifilina no SUS para o tratamento dos pacientes maiores de 12 anos acometidos pela forma mucosa da leishmaniose tegumentar.

8. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 40ª reunião ordinária apreciaram a incorporação da pentoxifilina para tratamento da leishmaniose tegumentar mucosa no SUS.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.

Nos termos do art. 21 do Decreto 8.077/2013, a inclusão da pentoxifilina para tratamento da leishmaniose mucosa está condicionada à autorização de uso pela ANVISA.

9. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da CONITEC nº 199/2015 “Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa” foi colocado em consulta pública entre os dias 16/10/2015 e 26/10/2015. Durante a Consulta Pública nº 31/2015, do referido relatório, foram recebidas duas contribuições técnico-científicas que se referiam a outro tema e, por isso, não foram consideradas.



10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/11/2015 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a ampliação do uso da pentoxifilina 400mg em associação ao antimonial para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 164/2015.

11. DECISÃO

PORTARIA Nº 67, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de ampliar o uso da pentoxifilina 400 mg em associação ao antimonial para o tratamento da leishmaniose tegumentar mucosa no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica decidida a ampliação do uso da pentoxifilina 400 mg em associação ao antimonial para o tratamento da leishmaniose tegumentar mucosa no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ADRIANO MASSUDA

Publicada no DOU nº 222, pág. 104, de 20 de novembro de 2015.



12. REFERÊNCIAS

AMATO VS, TUON FF, SIQUEIRA AM, NICODEMO AC, NETO VA. Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* United States; 2007 Aug;77(2):266–74.

ALMEIDA OLS, SANTOS JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol.* Brazil; 2011;86(3):497–506.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014* 9. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 228 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.* – Brasília: 2014. 812 p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.* – 2 ed. atual. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 180 p.: il.

_____. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>>. Acesso em 18 de maio de 2015.

BRITO G, DOURADO M, POLARI L, CELESTINO D, CARVALHO LP, QUEIROZ A, et al. Short Report: Clinical and Immunological Outcome in Cutaneous Leishmaniasis Patients Treated with Pentoxifylline. *Am J Trop Med Hyg.*; 2014; 90(4):617-620.

GONZALEZ U, PINART M, REVEIZ L, ALVAR J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2008;(4):CD005067.

GONZALEZ U, PINART M, RENGIFO-PARDO M, MACAYA A, ALVAR J, TWEED JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane database Syst Rev.* England; 2009;(2):CD004834.

LESSA HA, MACHADO P, LIMA F, CRUZ AA, BACELLAR O, GUERREIRO J, CARVALHO EM. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug;65(2):87-9.

MACHADO PRL, LESSA H, LESSA M, GUIMARAES LH, BANG H, HO JL, et al. Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* United States; 2007 Mar;44(6):788–93.

MICROMEDEX® 2.0, (versão eletrônica). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://aplicacao.periodicos.saude.gov.br/portal>>. Acesso em 18 de maio de 2015.

OPAS. Organización Panamericana de la Salud. *Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento.* Washington, D.C.: OPS, 2013.



SADEGHIAN G, NILFOROUSHZADEH MA. Effect of combination therapy with systemic glucantime and pentoxifylline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol. United States*; 2006 Jul;45(7):819–21.

RIBEIRO DE JESUS A, LUNA T, PACHECO DE ALMEIDA R, MACHADO PRL, CARVALHO EM. Pentoxifylline down modulate in vitro T cell responses and attenuate pathology in Leishmania and HTLV-I infections. *Int Immunopharmacol.* 2008;8:1344–53.

WHO. World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data: Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010.