



CORRESPONDÊNCIA

Nenhuma evidência de cardiotoxicidade da miltefosina ☆☆☆



Prezado Editor,

Em artigo recente, Barroso et al.¹ relataram a comparação da cardiotoxicidade entre o antimoniato de N-metil glucamina, mais conhecido como antimoniato de meglumina, e a miltefosina. Como os autores indicam, os compostos antimoniais são notórios por sua extensa toxicidade, particularmente cardiotoxicidade, levando ao prolongamento pronunciado do intervalo QT corrigido (QTc) e ao risco de desenvolvimento de ritmos cardíacos anormais que podem causar morte súbita.

O único resultado significativo que os autores relatam é a diminuição do risco relativo no QTc > 440 ms para antimoniato de meglumina (n = 38) em comparação com a miltefosina (n = 15) no sétimo dia de tratamento. Observando longitudinalmente para o regime de tratamento com miltefosina, a proporção de pacientes com QTc > 440 ms pareceu aumentar na primeira semana de tratamento, mas depois desapareceu completamente: 1/15, 5/15, 0/15, 0/15, para os dias 0, 7, 14 e 21, respectivamente, enquanto aumentou de maneira constante no grupo tratado com antimoniato de meglumina, culminando em 35,3% dos pacientes com QTc anormal. Em vez de observar o risco relativo em cada um dos momentos de tempo medidos, a avaliação das mudanças longitudinais dentro dos grupos de tratamento teria sido uma maneira mais relevante de analisar e interpretar esses dados.

Os autores sugerem que a cardiotoxicidade da miltefosina já foi descrita anteriormente, mas, que seja de meu conhecimento, esse não é o caso. O estudo de fase 3,² ao qual os autores se referem, não relata anormalidades na eletrocardiografia, com um aumento de 14 ms no QTc da linha basal durante o tratamento com miltefosina. Tal aumento clinicamente não relevante no QTc é observado com muitos medicamentos anti-infecciosos, incluindo aqueles que não exibem cardiotoxicidade, provavelmente em virtude da

recuperação da infecção e diminuição da febre, que pode por si só ter um efeito prolongador no QTc.³

Do ponto de vista farmacocinético, há pouca justificativa para um prolongamento do intervalo QTc apenas na primeira semana de tratamento. A miltefosina continua a se acumular durante o regime de tratamento de 28 dias, atingindo o estado de equilíbrio na última semana de tratamento.⁴ As concentrações máximas do medicamento na primeira semana são < 50% das esperadas na quarta semana de tratamento. Além disso, nenhum mecanismo de cardiotoxicidade é conhecido a partir de pesquisas farmacológicas pré-clínicas e clínicas sobre a miltefosina. Recentemente, concluiu-se um estudo criterioso investigando o efeito da miltefosina no QTc em 42 pacientes bolivianos com leishmaniose mucocutânea. Embora os resultados ainda não tenham sido publicados, a bula atualizada da miltefosina da FDA menciona que não foram observadas evidências de prolongamento do intervalo QTc ou aumentos > 20 ms da linha basal nesse estudo.

A conclusão deve ser de que não há evidências convincentes, nem justificativas farmacocinéticas-farmacodinâmicas, de que a miltefosina cause cardiotoxicidade.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Thomas P.C. Dorlo: Elaboração e redação do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Barroso DH, Gomes CM, Silva AM, Sampaio RNR. Comparison of cardiotoxicity between N-methyl-glucamine and miltefosine in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *An Bras Dermatol.* 2021;96:502-4.
2. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347:1739-46.
3. Chan XHS, Win YN, Haeusler IL, Tan JY, Loganathan S, Saralamba S, et al. Factors affecting the electrocardiographic QT interval

DOI referente ao artigo:


<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.03.002>

☆ Como citar este artigo: Dorlo TPC. No evidence for cardiotoxicity of miltefosine. *An Bras Dermatol.* 2022;97:548-9.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Farmácia a Farmacologia, Antoni van Leeuwenhoek Hospital/Netherlands Cancer Institute, Amsterdã, Países Baixos.

in malaria: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *PLoS Med.* 2020;17:e1003040.

4. Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2576–97.

Thomas P.C. Dorlo  a,b

^a Departamento de Farmácia & Farmacologia, Antoni van Leeuwenhoek Hospital/Netherlands Cancer Institute, Amsterdã, Países Baixos

^b Departamento de Farmácia, Uppsala University, Uppsala, Suécia
E-mail: thomasdorlo@gmail.com

Recebido em 25 de janeiro de 2022; aceito em 25 de março de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.06.007>

2666-2752/ © 2022 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/>).

Sem evidência de cardiotoxicidade da miltefosina – Resposta ^{☆☆}



Prezado Editor,

Tivemos o prazer de ler os comentários do Professor Dorlos sobre o artigo que publicamos nesta revista.¹ Como o Professor corretamente afirma, a cardiotoxicidade do antimoniatado de meglumina (NMG) está bem estabelecida e não há evidências farmacocinéticas convincentes de que a miltefosina cause cardiotoxicidade. Entretanto, não foi possível chegar a nenhuma conclusão específica sobre a farmacocinética da miltefosina com base em nossos dados, pois não investigamos a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção do medicamento neste estudo. Além disso, muitas explicações são possíveis, além da cardiotoxicidade específica da miltefosina, para explicar o aumento do intervalo QTc observado no estudo de Sundar et al.² O presente estudo sugere que a miltefosina pode ter alguma cardiotoxicidade específica, mas transitória, uma vez que o mesmo aumento do intervalo QTc não foi observado com o uso do antimoniatado de meglumina durante o mesmo período. Certamente, como afirmamos no artigo, essas conclusões são exploratórias e merecem ser confirmadas por evidências de outros estudos. A real ausência de evidência farmacocinética para apoiar nossos achados, no entanto, não exclui sua relevância. Como afirmado corretamente pelo autor, a estratégia empregada no estudo deve ser vista com ceticismo, especialmente considerando o aumento da taxa de erro tipo 1 relacionado a comparações múltiplas.³ Entretanto, a análise estatística deve ser adaptada às características das variáveis estudadas. Como dito com precisão, o intervalo QTc não é um desfecho clínico, e sua significância está relacionada à possibilidade de arritmias cardíacas. Para explicar isso, dicotimizamos a variável para separar os paci-

entes com risco aumentado de arritmias (QTc \geq 440 ms) e aqueles sem aumento de risco (QTc <440 ms). Além disso, ao agregarem-se os diferentes momentos dos indivíduos, pode-se omitir um risco aumentado transitório e potencialmente fatal de morte cardíaca. Assim, entendemos que a análise em cada momento é importante para explicar a variabilidade intra-sujeitos nesse caso. A cardiotoxicidade da miltefosina não está bem estabelecida na literatura, e continuamos a preferir a utilização desse medicamento ao NMG em pacientes com alto risco cardíaco. No entanto, qualquer sinal de cardiotoxicidade da miltefosina merece ser relatado, especialmente considerando o aumento do interesse da comunidade científica na terapia combinada, como evidenciado pelos muitos estudos realizados sobre o assunto.^{4,5} Finalmente, considerando que a segurança é a principal preocupação quando se trata de vidas humanas, qualquer caso de cardiotoxicidade relacionado à miltefosina deve ser incluído nos dados de farmacovigilância. Isso é ainda mais importante agora, uma vez que a miltefosina foi incorporada em países onde a leishmaniose é endêmica.

Suporte financeiro

Apoio financeiro recebido da Sociedade Brasileira de Dermatologia através de subsídio da FUNADERM e da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), subsídio número 0193.001447/2016.

Contribuição dos autores

Daniel Holanda Barroso: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Ciro Martins Gomes: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Antônia Marilene da Silva: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

DOI of original article:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.03.001>.

[☆] Como citar este artigo: Barroso DH, Gomes CM, Silva AM, Sampaio RNR. No evidence for cardiotoxicity of miltefosine – Reply. *An Bras Dermatol.* 2022;97:549–50.

^{☆☆} Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília e Laboratório de Dermatocologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.