


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, dicotomizamos 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.

Referências

1. Barroso DH, Gomes CM, da 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.
2. Sundar S, Jha T, Thakur C, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2002;347:1739–46.
3. Motulsky H. *Intuitive biostatistics: a nonmathematical guide to statistical thinking.* 4th ed.: USA: Oxford University Press; 2018.
4. Dorlo TP, 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.
5. Martins SS, Barroso DH, Rodrigues BC, da Motta JDOC, Freire GSM, Pereira Lida, et al. A pilot randomized clinical trial: oral miltefosine and pentavalent antimonials associated with pentoxifylline for the treatment of american tegumentary leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:700323.

Daniel Holanda Barroso ^{a,*}, Ciro Martins Gomes ^{a,b,c},
Antônia Marilene da Silva^d
e Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio ^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^b Laboratório de Dermatocologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^c Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

^d Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: Danielhbarroso@unb.br (D.H. Barroso).

Recebido em 24 de março de 2022; aceito em 25 de março de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.06.017>

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/>).