

**Protocolo para tratamento de Leishmaniose Tegumentar com  
Miltefosina 50 mg no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) -  
São Paulo – Março de 2022**

**Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP  
Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP**

**São Paulo Março de 2022**

## Sumário

### **1. Introdução 3**

### **2. Dados Epidemiológicos 4**

### **3. Legislação 4**

### **4. Gestão do medicamento 5**

4.1. Estimativa de Consumo 5

4.2. Serviços de Atendimento no âmbito da SES-SP 5

4.2.1. Serviços de Referência 6

4.2.2. Demais Regiões de Saúde 6

4.3. Sobre a prescrição e acompanhamento do paciente 6

4.3.1. Para quem está recomendada 7

4.3.2. Cautela 7

4.3.3. Contraindicações Absolutas 7

4.3.4. Esquema de tratamento 8

4.3.5. Sobre a prescrição 9

4.3.6. Fluxo de dispensação da medicação 10

4.4. Notificação de eventos adversos 12

### **5. Referências bibliográficas 12**

### **6. Anexos 13**

6.1. Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEDT/SVS/MS 13

6.2. Formulário de “Registro de Dispensação de Miltefosina 50mg” 28

6.3. Ofício Circular nº 25/2022/SVS/MS 30

## **Protocolo para tratamento de Leishmaniose Tegumentar com Miltefosina 50 mg no âmbito do no Sistema Único de Saúde (SUS) - São Paulo**

### **1. Introdução**

As Leishmanioses fazem parte da lista da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Organização Mundial da Saúde (OMS) de Doenças Infecciosas Negligenciadas (DIN) e juntamente com a infecção pelo HIV/AIDS, malária e tuberculose, as doenças tropicais negligenciadas (DTN) são consideradas as infecções graves mais comuns, tanto na escala mundial, como nas Américas <sup>1</sup>.

O Plano de Ação da OPAS, com vigência de 2016-2022, propõe atividades atualizadas, claras e inovadoras para reduzir a morbidade, a incapacidade e a mortalidade; aborda estigmas; e acelera o progresso dos esforços para eliminar as DIN da lista de problemas de saúde pública e impedir a transmissão dessas doenças entre e para seres humanos <sup>1</sup>.

Nesse contexto, a introdução de um medicamento oral como alternativa terapêutica para a Leishmaniose Tegumentar (LT), como a Miltefosina, possibilitará maior adesão ao tratamento da doença.

Até a incorporação da Miltefosina 50 mg no Sistema Único de Saúde (SUS), as alternativas de tratamento medicamentoso disponíveis para a LT, eram de uso exclusivamente parenteral dificultando sobremaneira o acesso ao tratamento eficaz e seguro <sup>2</sup>.

No Brasil, não possui registro sanitário ativo/vigente para Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), razão pela qual, o Ministério da Saúde (MS) a adquire via excepcionalidade de importação intermediada pela OPAS/OMS<sup>2</sup>. Atualmente é regulamentada na Índia, Alemanha e Estados Unidos da América <sup>3</sup>.

O medicamento adquirido pelo MS é comercializado pelo nome Impavido, oriundo da Alemanha onde a empresa detém autorização para comercialização. Devido a necessidade de adequação à legislação vigente no Brasil e à abordagem terapêutica recomendada pelas diretrizes nacionais, a Miltefosina 50 mg adquirida pelo MS passou por processo de reembalagem, no âmbito de uma parceria entre o MS e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo disponibilizada no SUS em embalagem secundária contendo 42 cápsulas (caixa com 6 blister contendo 7 cápsulas cada) <sup>3,4</sup>.

## 2. Dados Epidemiológicos

Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) mostram que no Brasil foram registrados 16.432 casos novos de Leishmaniose Tegumentar (LT) em 2020, resultando em coeficiente de detecção de casos de LT de 7,8 casos por 100.000 habitantes.

No Estado de São Paulo, no período de 2007 a 2021, foram notificados 5.242 casos confirmados de LT, dos quais 90,4% (4.737/5.242) eram casos novos e 80% (4.184/5.242) da forma cutânea. No período, a média anual de casos atendidos foi 349, resultando em uma média mensal de 29 casos.

Considerando apenas os casos autóctones, o total de registros foi de 3.433 casos, o que corresponde a 65,5% (3.433/5.242) dos atendidos no Estado. Destes, 93,1% (3.196/3.433) deram entrada como casos novos da doença e 86,3% (2.963/3.433) apresentavam a forma clínica cutânea. O coeficiente de incidência em 2021 no Estado foi de 0,39 casos por 100.000 habitantes (182 casos/46.649.132 habitantes).

## 3. Legislação

Em 15 de julho de 2016 a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde submeteu à Comissão Nacional de Tecnologias (CONITEC) demanda de parecer sobre a incorporação do medicamento Miltefosina para tratamento de LT no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em 09 de maio de 2018, o parecer do CONITEC foi de recomendar a incorporação desse medicamento para o tratamento de LT nos serviços do SUS <sup>2</sup>. A partir disso, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS tornou pública à decisão de tal incorporação por meio da Portaria Nº 56 de 30 de outubro de 2018 <sup>4</sup>, sendo esse medicamento incluído na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME – 2020) com a publicação da Portaria nº 3.047 de 28 de novembro de 2019 <sup>5</sup>. Essa Portaria atribuiu ao Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/MS a competência quanto ao financiamento, aquisição e distribuição da medicação aos estados e Distrito Federal <sup>5</sup>.

Em fevereiro de 2020 foi publicada a Resolução de Diretoria Colegiada nº 337 <sup>6</sup> contendo a atualização do Anexo I (Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Percursoras e outras sobre Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 <sup>7</sup>, incluindo a Miltefosina à Lista C1, bem como estabelecendo critérios para a sua prescrição, dispensação, uso por pacientes em idade fértil e aspectos legais relacionados ao rótulo e bula <sup>6</sup>. Por fim, por meio da Nota Informativa nº 13/2020 de 16 de novembro de 2020 da Coordenação Geral de Vigilância de Zoonoses e Transmissão Vetorial do

Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis/SVS/MS foram estabelecidas as orientações gerais quanto ao uso da Miltefosina 50 mg para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar <sup>3</sup> (Anexo 1).

#### **4. Gestão do medicamento**

##### **4.1. Estimativa de consumo**

Na estimativa de consumo para cada estado, o Grupo Técnico de Leishmanioses/CGVZDTV/DEIDT/SVS/MS utilizou como parâmetro a capacidade inicial de atendimento a 15% dos casos notificados de LT em 2019. Dessa forma, para o estado de São Paulo, o consumo estimado foi de 2.520 comprimidos de Miltefosina 50 mg para o ano de 2021/2022, sendo programadas liberações trimestrais de 630 comprimidos, o que resulta em cerca de 2,5 tratamentos mensais.

Em fevereiro de 2021, a Comissão Intergestores Bipartide (CIB) São Paulo deliberou por indicar o Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)/SES-SP como única unidade de saúde do estado de São Paulo autorizada a realizar a dispensação de Miltefosina 50 mg para o tratamento de leishmaniose tegumentar no ano de 2021, conforme Deliberação CIB número 13 de 2021.

Em novembro de 2021, a Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP e o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP, após avaliação da dispensação e tratamento de leishmaniose tegumentar com Miltefosina 50 mg efetuada pelo IIER, solicitaram ao Ministério da Saúde o aumento do número de tratamentos com Miltefosina 50 mg ofertados para o Estado de São Paulo, para o qual recebeu a concordância do nível federal em dezembro de 2021.

A partir de janeiro de 2022, o MS programou liberações trimestrais de 1.764 comprimidos, o que resulta em 7 (sete) tratamentos mensais. Para cada paciente é dispensado o total de 84 cápsulas, sendo que na primeira dispensação, uma caixa com 42 cápsulas e no retorno, a segunda dispensação de outra caixa com 42 cápsulas.

##### **4.2. Serviços de Atendimento no âmbito da SES-SP**

Considerando o limitado número de tratamentos que foram disponibilizados para a SES-SP em 2021, bem como a recomendação contida na Nota Informativa nº13/2020 - CGVZDTV/DEIDT/SVS/MS (Anexo 1) que o tratamento com Miltefosina 50 mg, dado o seu potencial teratogênico, fosse preferencialmente disponibilizado em serviço de referência para tratamento de LT, em fevereiro de 2021, a Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP, conjuntamente com o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP indicaram que, naquele momento, a medicação fosse direcionada ao Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)/SES-SP.

O aumento da quantidade do medicamento Miltefosina 50 mg a partir de 2022, permitiu a ampliação do tratamento no ESP com a possibilidade de implantação de mais 2 (dois) serviços de referência, além do já consolidado IIER, bem como a disponibilização do medicamento para outros serviços do ESP, com fluxo de solicitação e envio da medicação específicos.

#### 4.2.1. Serviços de Referência

- A. Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER)/SES-SP, hospital especializado no tratamento de doenças infecciosas. Os casos de LT são atendidos no Ambulatório de Dermatopatias Infectoparasitárias.  
Constitui referência para atendimento das Regiões de Saúde Alto Tietê, Franco da Rocha, Guarulhos, Mananciais, Rota dos Bandeirantes, Grande ABC e São Paulo : 2 (dois) tratamentos /mês
- B. Hospital das Clínicas da UNICAMP – Os casos de LT são atendidos no Ambulatório de Doenças Infecciosas – Doenças de Notificação Compulsória.  
Constitui referência para atendimento das Regiões de Saúde Bragança, Campinas, Circuito das Águas e Jundiaí: 1 (um) tratamento / mês
- C. Ambulatório Médico de Especialidades (AME) Pariquera-Açu –  
Constitui referência para atendimento da Região de Saúde Vale Ribeira: 1 (um) tratamento / mês

#### 4.2.2. Demais Regiões de Saúde

Para as Regiões de Saúde não indicadas acima, será disponibilizado um total de 3 (três) tratamentos por mês. Os serviços de referência para LT e serviços especializados destas regiões podem indicar o tratamento de LT com Miltefosina 50 mg, conforme recomendações contidas na Nota Informativa nº 13/2020 – CGVZTV/DIDT/SVS/MS (Anexo 1). Deverão solicitar a medicação para tratamento para a Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP por intermédio do Serviço Municipal de Vigilância Epidemiológica e do Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de referência, conforme especificações e fluxos descritos no item 4.3.6. A medicação será enviada ao serviço solicitante conforme especificações e fluxos definidos no item 4.3.6.

### 4.3. Sobre a prescrição e acompanhamento do paciente no âmbito do SUS

Os pacientes candidatos ao uso de Miltefosina 50 mg deverão ser assistidos nos serviços de referência descritos no item 4.2.1 desse documento ou, para as demais regiões, em serviços de referência regionais especializados no atendimento de casos de LT. **As equipes técnicas dos serviços seguirão as orientações disponibilizadas na Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEDT/SVS/MS (Anexo 1).**

Salientamos que é importante a articulação entre a equipe assistente e de farmácia dos serviços de atendimento, uma vez que as etapas para a dispensação da medicação envolvem minimamente esses dois setores.

Em relação a indicação, prescrição e fluxo de dispensação destacamos:

#### 4.3.1. Para quem está recomendada

Paciente com leishmaniose tegumentar.

#### 4.3.2. Cautela

- Leishmaniose tegumentar mucosa: as evidências científicas no tratamento da forma mucosa são restritas.
- Paciente do sexo feminino em idade fértil: devido potencial teratogênico da Miltefosina 50mg o uso é recomendado estritamente após exclusão de gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG; comprovação de uso de pelo menos 2 (dois) métodos de contracepção, dos quais 1 (um) de barreira, sendo necessário já estar em uso 30 dias antes do início do tratamento, 28 dias durante o tratamento e mais quatro meses após o término; e mediante assinatura de Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (Anexo 1).
- Pacientes imunocomprometidos: somente poderá ser utilizada nesse grupo de pacientes após caracterizada falha terapêutica do tratamento convencional, já que a experiência do uso terapêutico desse medicamento nessa população é limitada.
- Pacientes pediátricos: uso preferencial em pacientes com idade  $\geq 12$  anos e com peso corporal  $\geq 30$  kg, pois não há estudos clínicos fora desse grupo.
- Amamentação: recomenda-se que não seja utilizado por nutrizes pela falta de estudos relacionados a excreção da miltefosina pelo leite.
- Pacientes do sexo masculino em idade fértil: devido evidências de possíveis efeitos adverso ao sistema reprodutor masculino, como na espermatogênese, orienta-se o esclarecimento a essa população quanto a essas possíveis reações adversas, embora descritas como reversíveis (Anexo 3).

#### 4.3.3. Contraindicações Absolutas

- Gravidez;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
- Doença renal ou hepática pré-existente;
- Síndrome de Sjogren-Larsson;
- Doenças hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactase.

#### 4.3.4. Esquema de tratamento

- Dose: 2,5 mg /Kg/dia, via oral, em duas a três tomadas.

Indivíduos com peso  $\geq$  45 Kg devem ingerir 3 cápsulas / dia após as refeições.

Indivíduos com peso  $<$  45 Kg devem ingerir 2 cápsulas / dia após as refeições.

A ingestão após as refeições pode mitigar possíveis eventos adversos gastrointestinais, como diarreia e vômitos.

- Tempo de uso: 28 dias, sendo feito em duas etapas

1ª etapa – 14 dias. Liberação de caixa com 42 cápsulas de Miltefosina de 50 mg. Sugere-se controle laboratorial dos níveis de ureia, creatinina e enzimas hepáticas com coleta no 10º dia de tratamento para ser avaliado em retorno de acompanhamento médico no 13º dia.

2ª etapa – 14 dias. Liberação de caixa com 42 cápsulas de Miltefosina 50 mg. Sugere-se novo monitoramento da função hepática e renal até o 25º dia do tratamento, para que o resultado seja avaliado no retorno do acompanhamento médico, ao 28º dia do tratamento.

Os prazos sugeridos podem ser adaptados a critério médico.

**ATENÇÃO: Mulher em Idade Fértil – certificação de uso de dois métodos anticoncepcionais, sendo um de barreira e outro por via oral, 30 dias antes do início do tratamento, 28 dias durante o tratamento e mais quatro meses após o término. Recomenda-se realizar exame laboratorial para garantir que a paciente não seja gestante (dosagem de Beta-HCG).**



Fonte: Anexo 1.

#### 4.3.5. Sobre a prescrição

A equipe assistente deverá preencher:

- Receituário Controle Especial, duas vias (paciente e farmácia). (Anexo 1)
- Termo de Responsabilidade / Esclarecimento (Anexo 1), três vias (paciente, prontuário e farmácia), sendo dois modelos diferentes, sendo um especialmente voltado para mulheres em idade fértil.
- Preenchimento do “Formulário para Registro de Dispensação da Miltefosina”. A equipe assistente deverá preencher os seguintes campos da versão física do formulário “Registro de dispensação da Miltefosina” (Anexo 2): Dados Gerais, Identificação do Preenchedor, Identificação da Instituição Pública Dispensadora da Miltefosina, Identificação do Prescritor da Miltefosina, Identificação do Paciente, Diagnóstico, Tratamentos anteriores e Prescrição.

#### 4.3.6. Fluxo de dispensação da medicação

O fluxo de dispensação da Miltefosina 50 mg dependerá da região onde está localizado o serviço de atendimento, pois nas regiões onde foram designados serviços de referência (IIER, UNICAMP e AME Pariquera-Açú), o serviço de farmácia dessas instituições receberá a cota mensal previamente aprovada na CIB, o que possibilitará a dispensação imediata ao paciente. Já nas outras regiões, a dispensação da medicação não será de imediato, pois dependerá do fluxo de solicitação e dispensação estabelecido desde o serviço de atendimento até no nível central do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP, o qual será descrito no item “b” desse tópico.

##### a) Para as unidades de referências IIER, UNICAMP e AME Pariquera-Açu

Após o preenchimento dos documentos listados no item 4.3.5., o paciente deverá ser encaminhado para o Serviço de Farmácia, onde será recepcionado para a retirada da medicação. Nesse setor, o Farmacêutico será responsável por:

- Retenção de uma via do Receituário Especial,
- Retenção de uma via do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento,
- Inserir o formulário de “Registro de Dispensação da Miltefosina” no endereço eletrônico <https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX> já agregando os dados referentes à medicação dispensada (lote e validade) no campo “Dispensação”.

Após digitação, o formulário deverá ser salvo e enviada cópia ao Serviço Municipal de Vigilância Epidemiológica (SVM), o qual enviará ao GVE correspondente. O GVE enviará cópia para Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP (dvzoo@saude.sp.gov.br) que disponibilizará para o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP. O GVE também deverá encaminhar o formulário com as informações do caso para a equipe de saúde municipal de residência do paciente, uma vez que é sugerido que o paciente também possa ser acompanhado no próprio território durante o uso da medicação, dada a possibilidade de ocorrência de eventos adversos.

Lembramos que para cada etapa do tratamento deve ser digitado um formulário REDCap distinto.

Nota: A gestão da plataforma de registro desse medicamento, REDCap, é realizada pelo GT-Leishmanioses/SVS/MS, daí a necessidade de envio de cópia do formulário digitado para conhecimento da instância municipal, regional e estadual, pois isso possibilitará o controle de estoque disponível.

b) Para os demais serviços

Após o preenchimento dos documentos listados no item 4.3.5 pela equipe assistente, o paciente deverá ser encaminhado para o Serviço de Farmácia, onde será recepcionado para entrega dos documentos. Lembramos que o paciente deverá ser esclarecido que a medicação será solicitada para as instâncias superiores e, somente após a chegada da medicação no serviço solicitante, ele será contactado para retirada da mesma.

O Farmacêutico será responsável por:

- Retenção de uma via do Receituário Especial,
- Retenção de uma via do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento,
- Receber o formulário de “Registro de Dispensação da Miltefosina” parcialmente preenchido (conforme orientado no item 4.3.5) e digitalizar.

O formulário digitalizado deverá ser enviado ao Serviço Municipal de Vigilância Epidemiológica (SMVE), o qual encaminha ao GVE de sua área. O GVE enviará cópia para DvZoo (dvzoo@saude.sp.gov.br) onde a demanda será avaliada e, em caso positivo, solicita ao Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP a liberação da medicação para a farmácia do Departamento Regional de Saúde (DRS) da área de abrangência do serviço solicitante. Por questões de logísticas, serão liberados o número de cápsulas equivalente ao tratamento completo, ou seja, duas caixas de 42 cápsulas cada.

O serviço solicitante ou o SMVS, conforme entendimentos locais, deve retirar a medicação no almoxarifado da farmácia do DRS correspondente.

A equipe de Farmácia da instituição solicitante, ao receber a Miltefosina 50 mg deverá entrar em contato com o paciente para retirada da medicação (1ª etapa). Deverá ainda inserir o formulário de “Registro de Dispensação da Miltefosina” no endereço eletrônico <https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX> já agregando os dados referentes à medicação dispensada (lote e validade) no campo “Dispensação”.

Para cada etapa do tratamento deve ser digitado um formulário REDCap.

**IMPORTANTE:** em caso de sobra de medicamento, como nos casos em que a prescrição indica menos de 3 cápsulas/dia, o farmacêutico responsável pela dispensação deverá instruir a assinatura do **Termo de Devolução** (Anexo I) em 2 (duas) vias. Uma das vias permanecerá sob o controle da unidade de dispensação e a outra via deverá ser entregue ao paciente para comprovação da devolução da sobra.

#### 4.4. Notificação de Evento Adverso

A miltefosina tem potencial teratogênico e todo e qualquer evento adverso relacionado ao uso do medicamento deve ser notificado à ANVISA por meio do sistema VigiMed, acessível em <https://portal.anvisa.gov.br/vigimed>. Qualquer suspeita de exposição do feto à miltefosina deve ser comunicada imediatamente ao Ministério da Saúde por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saude.gov.br](mailto:leishmanioses@saude.gov.br).

### 5. Referências bibliográficas

1. Organização Panamericana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Plano de Ação para a Eliminação de Doenças Infecciosas Negligenciadas e Ações Pós eliminação, 2016-2022. Washington D.C.; 2016.
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar. Brasília (DF); 2018.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Nota Informativa nº13, de 01 de julho de 2020. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. Publicada por Ofício Circular nº 204/2020 de 18 de novembro de 2020.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Publicada Diário Oficial da União. 31 out. 2018; 1:40.
5. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019. Estabelece a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2020 no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename 2018. Publicada Diário Oficial da União. 29 nov. 2019; 1:334. 9
6. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 337, de 11 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências. Publicada Diário Oficial da União. 13 fev. 2020; 1:67.

Anexo 1. Nota Informativa nº13/2020 – CGZV/DEIDT/SVS/MS.

  
Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis  
Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial

NOTA INFORMATIVA Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS

**1. ASSUNTO**

1.1. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde.

**2. CONTEXTO**

2.1. A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tomou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar, em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. A Portaria nº 3.047, de 28 de novembro de 2019, a qual estabeleceu a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename - 2020) por meio da atualização do elenco de medicamentos e insumos da Rename - 2018, incluiu a miltefosina ao Anexo II da Rename, atribuindo a competência do seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal, ao Ministério da Saúde por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica.

2.3. A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 337, de 11 de fevereiro de 2020, que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Lista de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e outras sobre Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, incluiu a miltefosina à Lista C1, estabelecendo critérios para a sua prescrição, dispensação, uso por pacientes em idade fértil e aspectos legais relacionados ao rótulo e bula.

**3. APRESENTAÇÃO**

3.1. Até a incorporação da miltefosina no SUS, as alternativas de tratamento medicamentoso disponíveis para a Leishmaniose Tegumentar (LT), eram de uso exclusivamente parenteral. Embora eficazes, a esses medicamentos estão associados fatores limitantes como a estreita janela terapêutica que pode levar à disfunções renais, cardíacas e/ou hepáticas, além de, em alguns casos, requerer regime de internação hospitalar e monitoramento frequente.

3.2. Vale ressaltar que a LT é considerada uma doença negligenciada por, entre outros fatores, afetar populações vulneráveis do ponto de vista socioeconômico. No Brasil constitui um problema de saúde pública de alta magnitude, o qual atinge, principalmente, a população de baixa renda, apresentando coeficiente de detecção entre indígenas e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior que o apresentado para a raça/cor branca.

3.3. Aspectos como as más condições de moradia e mobilidade, analfabetismo, deficiências no sistema imunológico e a desnutrição, são alguns dos associados à LT. No contexto das doenças relacionadas à pobreza que causam alta morbidade mas baixa mortalidade, o verdadeiro peso dessa doença permanece em grande parte invisibilizado. A população mais afetada vive em áreas de difícil acesso e o estigma social decorrente das deformidades e cicatrizes desfigurantes, a mantém privada do devido acolhimento.

3.4. A garantia da oferta do primeiro tratamento oral para LT no SUS, configura uma resposta aos esforços para que mais brasileiros possam ser assistidos e tratados com segurança e eficácia, com abordagens menos invasivas, mais acessíveis e que promovam a adesão ao tratamento.

3.5. Cumpre reforçar que o acesso ao tratamento deve atender a princípios éticos que garantam a racionalidade do uso, bem como, a segurança do paciente. A miltefosina é um medicamento com perfil teratogênico, razão pela qual, é proibida para gestantes e somente pode ser prescrita para pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez, sob controle e monitoramento eficientes.

3.6. A Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV), ciente da necessidade de informar e orientar os profissionais de saúde que atuam no SUS e são responsáveis pela prescrição e dispensação da miltefosina, disponibiliza a presente Nota Informativa, contendo orientações sobre o uso desse medicamento para o tratamento da LT no âmbito do SUS.

**4. O QUE É A MILTEFOSINA?**

4.1. **Origem:**

4.2. A miltefosina foi registrada na Índia em 2002 para o tratamento da Leishmaniose Visceral, tendo, posteriormente, demonstrado espectro de ação para algumas espécies de *Leishmania* causadoras da LT. Atualmente é regulamentada também na Alemanha e Estados Unidos da América.

4.3. No Brasil, não possui registro sanitário ativo/vigente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), razão pela qual, o Ministério da Saúde (MS) a adquire via excepcionalidade de importação intermediada pela Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS/OMS, com fulcro no parágrafo 5º do Art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999 e na RDC nº 203, de 26 de dezembro de 2017.

4.4. O medicamento adquirido pelo MS é comercializado pelo nome

Nota Informativa 13 (0015545077) SEI 25000.093184/2020-26 / pg. 1

Impavido, oriundo da Alemanha onde o a empresa Paesel & Lorei GmbH & Co. detém de autorização para comercialização.

**4.5. Apresentação:**

4.6. Devido à necessidade de adequação à legislação vigente no Brasil e à abordagem terapêutica recomendada pelas diretrizes nacionais, a miltefosina adquirida pelo Ministério da Saúde passou por processo de reembalagem, no âmbito de uma parceria entre o Ministério da Saúde e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), sendo disponibilizada no SUS em embalagem secundária contendo 42 cápsulas (caixa com 6 blister contendo 7 cápsulas cada).

**4.7. Classe farmacológica:**

4.7.1. A miltefosina (hexadecilfosfolina) é uma droga pertencente à classe das alquilfosfolinas, inicialmente empregada como agente tópico no tratamento de metástases cutâneas do câncer de mama. Enquanto medicamento antileishmania, foi originalmente desenvolvido em parceria com a Aeterna Zentaris e o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (TDR).

**4.8. Mecanismo de ação:**

4.8.1. A miltefosina age inibindo a biossíntese de fosfolípidos e esteróis na membrana celular do parasito, interferindo nas vias celulares de sinalização e na permeabilidade da membrana, causando morte celular por mecanismo de apoptose em promastigotas e amastigotas de várias espécies de *Leishmania*.

4.8.2. Sua atividade antileishmanial, *in vitro* e *in vivo*, foi descrita pela primeira vez por Croft et al. (1987). Recentemente surgiram outras diversas hipóteses acerca do seu mecanismo de ação e embora ele não esteja definitivamente elucidado, uma vastidão de mecanismos potenciais, propostos pela literatura científica, indicam que a miltefosina possui ação em mais de um sítio celular.

**4.9. Farmacocinética e farmacodinâmica:**

4.9.1. Após a ingestão oral, a miltefosina é lentamente absorvida pelo trato gastrointestinal, com meia-vida média, em adultos e crianças, de 1 (uma) semana. A distribuição tecidual é ampla, principalmente para rins, mucosa intestinal, fígado, pulmão e baço. A miltefosina não interage com as enzimas metabólicas da via citocromo P450, sendo metabolizada pela fosfolipase C com liberação de colina. Apenas 0,2% da droga é eliminada por via renal sem ser metabolizada.

**4.10. Reações adversas:**

4.10.1. Náuseas, vômitos e diarreia são as reações adversas mais comuns, podendo ocorrer em 21% a 60% dos pacientes, sendo porém, consideradas leves e transitórias na maioria dos casos. Outras reações adversas menos frequentes são tontura, cefaleia, sonolência, inapetência, epigastralgia. Entre os eventos raramente descritos estão a urticária, dor testicular e Síndrome de Steven-Johnson. O aumento discreto e transitório de ureia, creatinina e transaminases pode ocorrer em 5% a 32% dos pacientes (Figura 1).

## EFEITOS INDESEJÁVEIS MILTEFOSINA

	DOENÇAS DO SANGUE E SISTEMA LINFÁTICO	DOENÇA GASTROINTESTINAL	AFEÇÕES HEPATOBILIARES	DOENÇAS RENAIS E URINÁRIAS	DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO
<b>MUITO FREQUENTE</b> ≥ 10% dos doentes		VÔMITO DIARREIA NÁUSEA	AUMENTO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS		
<b>FREQUENTE</b> 1% - 10% dos doentes		ANOREXIA		AUMENTO DA LUREIA E CREATININA	
<b>POUCO FREQUENTE</b> 0,1% - 1% dos doentes		DOR ABDOMINAL			
<b>MUITO RARO</b> < 0,1% dos doentes	TROMBOCITOPENIA				SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON

Figura 1: Efeitos indesejáveis da miltefosina  
Fonte: Bula

**5. ORIENTAÇÕES SOBRE O USO**

- 5.1. Indicação de uso:**
- 5.1.1. No âmbito do SUS, o uso terapêutico da miltefosina está indicado para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar.
- 5.1.2. As evidências científicas disponíveis acerca do emprego terapêutico desse medicamento no tratamento da forma mucosa são restritas, de modo que essa abordagem necessita ser melhor elucidada. Orienta-se que a indicação do uso da miltefosina para esses casos seja avaliada por médico especialista.
- 5.2. Esquema terapêutico:**
- 5.2.1. Recomenda-se a administração de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, dividida em 2 a 3 doses por dia, até o limite de 150 mg/dia (3 cápsulas/dia). As doses devem ser administradas preferencialmente após as refeições, objetivando a mitigação dos efeitos gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos.

## ESQUEMA POSOLÓGICO

### MILTEFOSINA

 <b>PESO CORPORAL</b>	 <b>DOSE DIÁRIA RECOMENDADA</b>	 <b>Nº CÁPSULA/DIA</b>
≥ 30 kg ≤ 45 kg	100 mg	2 cápsulas
>45 kg	150 mg	3 cápsulas

Figura 2: Esquema posológico da miltefosina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

- 5.2.2. O tratamento deve ocorrer em duas etapas de 14 dias cada, totalizando 28 dias. Entre uma etapa e outra o paciente deve retornar ao serviço de saúde para avaliação médica e orientações acerca da continuidade do tratamento (Figura 3). Recomenda-se que no retorno médico seja investigada a sobra do medicamento. Toda sobra deve ser recolhida, registrada e devidamente descartada pelo serviço de saúde (vide Item 8).

- avaliação médica com exclusão da gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG;
- mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, 2 (dois) métodos altamente efetivos de contracepção, sendo 1 (um) deles de barreira; e
- mediante assinatura de Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (Anexo II).

Pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez deverão utilizar métodos altamente efetivos de contracepção durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento com medicamento à base de miltefosina, ao longo de todo o tratamento e por 4 (quatro) meses após o término ou interrupção deste, reduzindo-se assim o risco de teratogenicidade.

De acordo com a RDC nº 337/2020, são considerados métodos de contracepção altamente efetivos:

- Métodos reversíveis de longa ação
  - Dispositivo intrauterino de cobre (TCu 380 ou ML 375);
  - Sistema intrauterino de levonogestrel; e
  - Implante subdérmico de etonogestrel
- Injetável trimestral ou mensal, cujos registros de aplicação devem ser mantidos;
- Contraceptivo oral combinado;
- Anel vaginal contraceptivo;
- Adesivo transdérmico contraceptivo; e
- Pílula contendo somente progestagênio desogestrel 75 mcg

São exemplos de métodos de barreira:

- Preservativo masculino;
- Diafragma; e
- Capuz cervical

O teste sensível para dosagem de Beta-HCG deverá ser realizado imediatamente ao início do tratamento e repetido mensalmente, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento.

Para pacientes com ciclos menstruais irregulares, recomenda-se que o teste de gravidez seja realizado a cada 2 (duas) semanas, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento.

Orienta-se que a dosagem de Beta-HCG seja realizada até 24 horas antes do início do tratamento. Fora desse prazo, o resultado poderá ser considerado inoportuno e, visando a segurança do paciente, este deverá ser repetido.

Não se enquadram à essas exigências, pacientes que tenham realizado procedimento de esterilização definitiva ou com menopausa confirmada há no mínimo 2 (dois) anos.

Na ocorrência de gravidez durante o tratamento, o uso da miltefosina deverá ser imediatamente suspenso e a ocorrência notificada (vide subitem 9.1.1).

Enquadra-se à categoria "paciente em idade fértil" quem se encontra entre a menarca e a menopausa (primeira e última menstruação, respectivamente).

**PACIENTE EM IDADE FÉRTIL COM DIAGNÓSTICO DE LT**

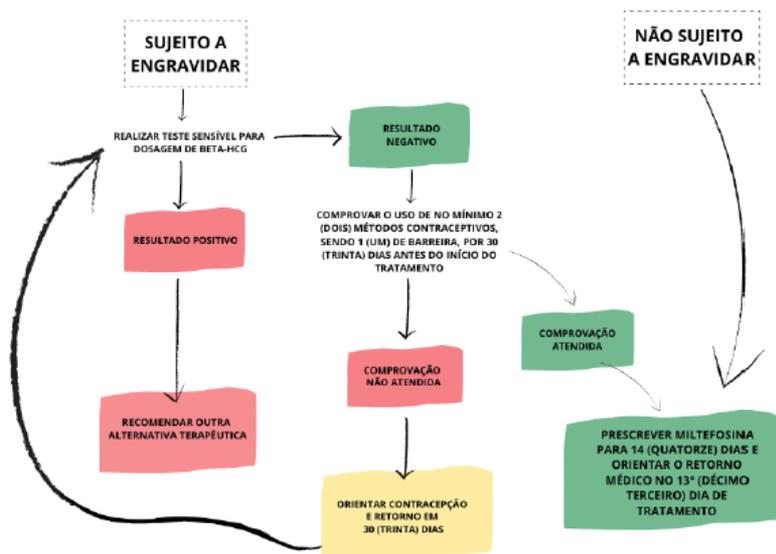


Figura 4: Fluxo para indicação terapêutica da miltefosina no tratamento de pacientes em idade fértil com diagnóstico de Leishmaniose Tegumentar

**5.3.5. Amamentação:**

Não há evidências científicas disponíveis acerca da excreção da miltefosina pelo leite, assim, recomenda-se que esse medicamento não seja utilizado por nutrizes. Nos casos em que se fizer a opção pela interrupção da amamentação é necessário garantir que não se retome o aleitamento até 5 (cinco) meses após o final do tratamento.

**5.3.6. Paciente pediátrico:**

Segundo informações do fabricante, não existem dados de estudos clínicos disponíveis acerca do tratamento em pacientes com diagnóstico de LT, com peso corporal inferior a 30 kg, assim, no âmbito do SUS, recomenda-se que a miltefosina seja utilizada, preferencialmente, por pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal mínimo de 30 kg.

**6. ORIENTAÇÕES SOBRE A PRESCRIÇÃO**

6.1. A prescrição de medicamento à base de miltefosina somente poderá ser realizada por profissionais médicos, devidamente inscritos no Conselho Regional de Medicina (CRM).

6.2. Cada prescrição do medicamento à base de miltefosina deve ser realizada por meio da Receita de Controle Especial, em 2 (duas) vias, juntamente com o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, conforme o caso (Anexos I e II).

6.3. A cada prescrição/etapa do tratamento, o referido Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, deverá ser, obrigatoriamente, preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário, a segunda via ser arquivada no local de dispensação e a terceira via ser mantida pelo paciente.

6.4. O prescritor deve alertar o paciente de que o medicamento é intransferível e explicar sobre as reações adversas, precauções e restrições de uso.

6.5. Devido aos efeitos teratogênicos, o medicamento à base de miltefosina somente poderá ser prescrito para pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez, após avaliação médica com exclusão de gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG e mediante comprovação de utilização de métodos altamente efetivos de contracepção durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento (Figura 4).

6.6. O teste sensível para dosagem de Beta-HCG deverá ser realizado mensalmente e no caso de pacientes com ciclo menstrual irregular, a cada 2 (duas) semanas, até o final dos 4 (quatro) meses pós conclusão ou interrupção do tratamento. É salutar que o parceiro sexual seja informado sobre os riscos decorrentes do uso do medicamento e da importância da contracepção.

6.7. A Receita de Controle Especial deverá estar escrita, em 2 (duas) vias, de forma legível, sem emenda ou rasura. Todos os itens abaixo deverão

estar obrigatoriamente preenchidos:

- a) identificação do emitente: impresso em formulário do profissional ou da instituição, contendo o nome e endereço do consultório e/ou da residência do profissional, número da inscrição no Conselho Regional e no caso da instituição, nome e endereço da mesma;
- b) identificação do usuário: nome e endereço completo do paciente;
- c) nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) e posologia;
- d) data da emissão;
- e) assinatura do prescritor: quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita, este poderá apenas assiná-la. No caso do profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar, deverá identificar sua assinatura, manualmente de forma legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional.

6.8. As orientações aqui dadas, acerca da prescrição da miltefosina, não esgotam as recomendações previstas na legislação vigente e suas atualizações, recomenda-se, portanto, consulta à Portaria nº 344/98 e RDC nº 337/20.

#### 7. ORIENTAÇÕES SOBRE A DISPENSAÇÃO

7.1. A miltefosina somente poderá ser dispensada por profissional farmacêutico, devidamente inscrito no Conselho Regional de Farmácia (CRF) e mediante a apresentação e retenção da Receita de Controle Especial e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, devidamente preenchido e assinado (Anexo I e II).

7.2. A segunda via da Receita de Controle Especial deverá ser devolvida ao paciente e a primeira via retida pela unidade pública dispensadora.

7.3. Uma das vias do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento deverá ser devolvida ao paciente e a outra via retida pela unidade pública dispensadora.

7.4. Para registro da dispensação, no verso da receita, sugere-se o uso de carimbo que contenha, minimamente, campos para a identificação do paciente (ou responsável) que recebeu o medicamento, para registro da quantidade dispensada, validade e lote respectivo e para a identificação e assinatura do responsável pela dispensação, data e local da dispensação, conforme exemplificado na Figura 5.

DADOS DA UNIDADE DISPENSADORA	
Nome	.....
Endereço completo	.....
Contato	.....

DADOS DO PACIENTE	
Nome	.....
Endereço completo	.....
Contato	.....

DADOS DO MEDICAMENTO	
Nome (DCB)	
Dosagem/ concentração	
Forma Farmacêutica	
Quantidade dispensada	
Lote	
Validade	

.....  
Identificação do responsável pela dispensação  
.....  
Local, data

Figura 5: Carimbo para registro da dispensação no verso da Receita

7.5. A Receita de Controle Especial tem validade em todo território

nacional pelo período de 30 (trinta) dias, contados da data da sua emissão. Deve ser preenchida em 2 (duas) vias, apresentando, obrigatoriamente em destaque, em cada uma das vias os dizeres: "1ª via - Retenção da Farmácia" e "2ª via - Orientação ao Paciente" (Figura 6).

7.6. Nos estabelecimentos hospitalares e clínicas médicas, a miltefosina poderá ser dispensada a pacientes internados ou em regime de semi-internato, mediante receita privativa do estabelecimento, subscrita por profissional em exercício no mesmo.

7.7. Somente poderão ser dispensadas/aviadas as Receitas de Controle Especial prescritas por profissional devidamente habilitado e com os campos descritos abaixo, devidamente preenchidos de forma legível, sem emenda ou rasura:

- a) identificação do emitente: impresso em formulário do profissional ou da instituição, contendo o nome e endereço do consultório e/ou da residência do profissional, número da inscrição no Conselho Regional e no caso da instituição, nome e endereço da mesma;
- b) identificação do usuário: nome e endereço completo do paciente;
- c) nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade (em algarismos arábicos e por extenso) e posologia;
- d) data da emissão;
- e) assinatura do prescritor: quando os dados do profissional estiverem devidamente impressos no cabeçalho da receita, este poderá apenas assiná-la. No caso de o profissional pertencer a uma instituição ou estabelecimento hospitalar, deverá identificar sua assinatura, manualmente de forma legível ou com carimbo, constando a inscrição no Conselho Regional;
- f) identificação do registro: na receita retida e na aviada, deverá ser anotado no verso, a quantidade dispensada (vide subitem 7.3 e Figura 5).

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</td> <td style="width: 30%; text-align: center;">1ª VIA FARMÁCIA</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Nome Completo: _____</td> <td style="text-align: center;">2ª VIA PACIENTE</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">CRM _____ UF _____ Nº _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Endereço Completo e Telefone: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cidade: _____ UF: _____</td> <td></td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	1ª VIA FARMÁCIA	Nome Completo: _____	2ª VIA PACIENTE	CRM _____ UF _____ Nº _____		Endereço Completo e Telefone: _____		Cidade: _____ UF: _____				
IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	1ª VIA FARMÁCIA												
Nome Completo: _____	2ª VIA PACIENTE												
CRM _____ UF _____ Nº _____													
Endereço Completo e Telefone: _____													
Cidade: _____ UF: _____													
Paciente: _____ Endereço: _____ Prescrição: _____ _____ _____ _____													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> <th style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Nome: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Ident.: _____ Órg. Emissor: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">End.: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Cidade: _____ UF: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Telefone: _____</td> <td style="padding: 2px;">ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA ____/____/____</td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR	Nome: _____		Ident.: _____ Órg. Emissor: _____		End.: _____		Cidade: _____ UF: _____		Telefone: _____	ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA ____/____/____	
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR												
Nome: _____													
Ident.: _____ Órg. Emissor: _____													
End.: _____													
Cidade: _____ UF: _____													
Telefone: _____	ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA ____/____/____												

Figura 6: Modelo de Receituário de Controle Especial  
Fonte: Portaria nº 344/1998 - Anexo XVII

7.8. As unidades públicas dispensadoras ficarão obrigadas, nos termos da Portaria nº 344/1998, a apresentar dentro do prazo de 72 (setenta e duas) horas, à Autoridade Sanitária local, as Receitas de Controle Especial procedentes de outras Unidades Federativas, para averiguação e visto.

7.9. Quando, na dispensação, for identificada a possibilidade de sobre do medicamento em razão do fator de embalagem, o Termo de Devolução (Anexo III) deverá ser assinado em 2 (duas) vias pelo(a) paciente e pelo farmacêutico responsável pela dispensação da miltefosina. Uma das vias permanecerá sob o controle da unidade de dispensação para registro de baixa e a outra via deverá ser entregue ao paciente para comprovação da devolução futura (vide Item 8).

7.10. Na dispensação deve-se esclarecer que a sobra do medicamento deverá ser devolvida à unidade pública dispensadora para o devido descarte.

7.11. O farmacêutico, no ato da dispensação de miltefosina, deverá preencher os campos existentes na embalagem secundária do referido medicamento e orientar o usuário e/ou o seu responsável, sobre o uso correto, conforme prescrição médica, e os riscos relacionados (Figura 7).

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Tome \_\_\_\_\_

Cápsulas a cada: \_\_\_\_\_ Horas

Durante \_\_\_\_\_ Dias

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ESTE MEDICAMENTO É SÓ SEU.  
NÃO PASSE PARA NINGUÉM.**

sac@far.fiocruz.br  
SAC 0800 0241692

SAC FIOCRUZ

Figura 7: Embalagem secundária da miltefosina

7.12. É proibida a violação da embalagem secundária para a dispensação fracionada do medicamento à base de miltefosina.

7.13. Todas as dispensações de miltefosina, realizadas na rede pública de saúde, deverão ser devidamente registradas em formulário próprio, "Formulário para Registro de Dispensação da Miltefosina", o qual estará disponível mediante link de acesso a ser divulgado pelo Ministério da Saúde.

7.14. As orientações aqui dadas, acerca da dispensação da miltefosina, não esgotam as recomendações previstas na legislação vigente e suas atualizações, recomenda-se, portanto, consulta à Portaria nº 344/98 e RDC nº 337/20.

#### 8. ORIENTAÇÕES SOBRE SOBRAS DO MEDICAMENTO

8.1. O fator de embalagem da miltefosina, no Brasil, baseia-se no tratamento com doses diárias de 3 (três) cápsulas/dia, por 28 (vinte e oito) dias, dividido em duas etapas de tratamento de 14 (quatorze) dias cada, assim é estimada a necessidade de 42 (quarenta e duas) cápsulas por etapa de tratamento, ou seja, 84 (oitenta e quatro) cápsulas para o tratamento total.

8.2. Considerando que a miltefosina está sujeita aos critérios da Portaria nº 344/98 e que, portanto, o seu fracionamento é vetado, espera-se, para os casos em que a prescrição do tratamento indicar o uso diário de menos de 3 (três) cápsulas/dia, uma sobra de minimamente 14 (quatorze) cápsulas, por etapa de tratamento.

8.3. Outras ocasiões, como a interrupção do tratamento ou desvio de qualidade que impossibilite o uso do medicamento, também poderão gerar sobras. Para essas situações, fica estabelecido que as sobras, porventura existentes, devem ser devolvidas pelo paciente na unidade pública dispensadora.

8.4. Diante da possibilidade caracterizada de sobra de medicamento, como nos casos em que a prescrição indica o uso de menos de 3 cápsulas/dia, o farmacêutico responsável pela dispensação deverá instruir a assinatura do Termo de Devolução (Anexo III) em 2 (duas) vias. Uma das vias permanecerá sob o controle da unidade de dispensação e a outra via deverá ser entregue ao paciente para comprovação da devolução da sobra.

8.5. O Termo de Devolução aqui apresentado é exemplificativo e pode ser adequado a critério dos serviços locais.

8.6. Todos os serviços de saúde que dispõem a miltefosina deverão adotar medidas para acompanhamento da conclusão das etapas do tratamento de forma a identificar, ativamente, a sobra do medicamento (vide subitem 5.2.3).

8.6.1. As sobras deverão ser devidamente descartadas, conforme fluxo local e obedecendo à legislação específica vigente e documentadas no controle de movimentação do medicamento.

#### 9. ORIENTAÇÕES SOBRE A NOTIFICAÇÃO

9.1. Todo e qualquer evento adverso e queixa técnica relacionado ao medicamento miltefosina deve ser notificado à Anvisa por meio do sistema VigiMed, acessível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>.

9.1.1. Qualquer suspeita de exposição do feto à miltefosina deve ser comunicada imediatamente ao Ministério da Saúde por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saude.gov.br](mailto:leishmanioses@saude.gov.br).

9.1.2. Se ocorrer gravidez no curso do tratamento com miltefosina, o Ministério da Saúde deve ser comunicado imediatamente, por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saude.gov.br](mailto:leishmanioses@saude.gov.br).

9.1.3. Seja nos casos de evento adverso, queixa técnica relacionada à qualidade do medicamento ou na suspeita de exposição do feto, a equipe técnica do Ministério da Saúde poderá ser acessada por meio do endereço eletrônico [leishmanioses@saude.gov.br](mailto:leishmanioses@saude.gov.br).

9.1.4. O Ministério da Saúde, em parceria com a Fiocruz, disponibiliza para o usuário da miltefosina o Serviço de Atendimento ao Cidadão (SAC) pelo qual é possível esclarecer dúvidas sobre a miltefosina e comunicar eventuais problemas relacionados ao seu uso. O contato pode ser feito via telefone, **0800 024 1692**, ou mensagem eletrônica, [sac@far.fiocruz.br](mailto:sac@far.fiocruz.br).

9.1.5. A responsabilidade pela notificação é compartilhada pelos profissionais de saúde e pelos estabelecimentos envolvidos em qualquer atividade relacionada ao medicamento miltefosina.

#### 10. ASPECTOS LOGÍSTICOS

10.1. A miltefosina integra a relação nacional de medicamentos essenciais do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Rename, 2020), competindo ao Ministério da Saúde o seu financiamento, aquisição e distribuição aos estados e Distrito Federal (DF), cabendo a esses a responsabilidade pelo recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios. A este último cabe o recebimento, armazenamento e dispensação ao usuário final.

10.2. A distribuição da miltefosina, aos estados e DF, deverá ser precedida da etapa de programação do medicamento, cuja metodologia deverá basear-se nos aspectos epidemiológicos da doença, estimando o quantitativo previsto para a demanda futura com base na relação entre dados populacionais e de incidência e prevalência da doença.

10.3. A partir da definição, ascendente e integrada, da demanda anual do medicamento, um calendário de distribuição deverá ser definido e pactuado entre as esferas federal e estadual.

10.4. As distribuições estão previstas para ocorrerem em 4 (quatro) parcelas trimestrais ao longo do ano, sendo que os quantitativos programados, serão revisados previamente a cada entrega, conforme estabelecido no calendário de prestação de contas.

10.5. A prestação de contas, também trimestral, se destinará ao monitoramento da movimentação de estoque, dos estados e DF, de modo a validar a necessidade do envio de novas remessas, conforme programado, ou ampliação ou suspensão da entrega, a depender do consumo real e atual do medicamento.

## Distribuição de medicamento

# LEISHMANIOSES



Figura 8: Fluxo de distribuição dos medicamentos antileishmania

### 11. OUTROS ASPECTOS

11.1. Os aspectos sobre a escrituração, guarda, balanços, controle e fiscalização sanitária estão previstos na Portaria nº 344/98, estes devem ser cuidadosamente observados. O uso de sistemas informatizados para esses fins, a exemplo do Hórus ou outros sistemas próprios, deve ser previamente avaliado e aprovado pela autoridade sanitária competente.

11.2. Até que a atualização da Ficha do Sinan, com a inclusão da miltefosina, seja disponibilizada, o registro do tratamento pode se dar no campo "Informações complementares e observações" (ex: Miltefosina 50 mg, 3 cápsulas/dia por 14 dias).

11.3. Orienta-se, nesse primeiro momento, até que a operacionalização dos fluxos preconizados seja efetivamente estabelecida e a ampliação da oferta do medicamento concretizada, que a miltefosina seja disponibilizada pela gestão estadual aos centros de referência.

11.4. Mais informações sobre o tratamento da LT com miltefosina e outros medicamentos podem ser acessadas no "Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar".

Brasília, 01 de julho de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Yoshito Wada**, Coordenador(a)-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial, em 16/11/2020, às 07:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0015545077** e o código CRC **20B9208A**.

Referência: Processo nº 25000.093184/2020-26

SEI nº 0015545077

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial - CGZV  
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040  
Site - [saude.gov.br](http://saude.gov.br)

ANEXO - I

**TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA MULHERES COM MAIS DE 55 ANOS DE IDADE OU PARA HOMENS DE QUALQUER IDADE**

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

Eu, Dr.(a) \_\_\_\_\_ registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado: \_\_\_\_\_ sob o número \_\_\_\_\_ sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente \_\_\_\_\_ do sexo masculino  feminino  com idade de \_\_\_\_\_ anos completos, com diagnóstico de \_\_\_\_\_ para quem estou indicando o medicamento à base de MILTEFOSINA.

1. Informe *verbalmente* ao paciente que este produto tem alto risco de causar graves defeitos congênitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez, que *não evita filhos e que não provoca aborto*. Portanto somente pode ser utilizado por ele (a). Não pode ser passado para nenhuma outra pessoa.
2. Informe *verbalmente* ao paciente que poderá ser responsabilizado (a), caso repasse o medicamento a base de MILTEFOSINA a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
3. Informe que o medicamento deve ser guardado em local seguro.
4. Recomendei ao paciente do sexo masculino que informe a sua parceira e familiares o potencial risco do remédio.
5. Informe que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente ou Serviço de Saúde para que seja providenciada a sua inutilização.
6. Certifiquei-me que o (a) paciente compreendeu as informações acima descritas.

Assinatura e carimbo do (a) médico (a): \_\_\_\_\_ C.R.M.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A ser preenchido pelo (a) paciente:

Eu, \_\_\_\_\_ Carteira de Identidade nº: \_\_\_\_\_

Órgão Expedidor: \_\_\_\_\_ residente na rua: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ e telefone: \_\_\_\_\_

Recebi pessoalmente as informações do prescriptor sobre o tratamento e:

NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A MILTEFOSINA

Assinatura: \_\_\_\_\_

CONCORDO que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do responsável caso o (a) paciente seja menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilitado de locomoção:

Eu, \_\_\_\_\_, R.G. \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_, responsável pelo (a) paciente \_\_\_\_\_, comprometo-me a repassar todas estas orientações do prescriptor ao (a) paciente e estou ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ANEXO - II

TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA  
PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE

A ser preenchido pelo (a) médico (a):

Eu, Dr.(a) \_\_\_\_\_ registrado no Conselho Regional de Medicina do Estado  
\_\_\_\_\_ sob o número \_\_\_\_\_ sou o responsável pelo tratamento e acompanhamento da  
paciente \_\_\_\_\_ do sexo feminino com idade de \_\_\_\_\_  
anos completos, com diagnóstico de \_\_\_\_\_  
para quem estou indicando o medicamento à base de MILTEFOSINA.

1. Informe *verbalmente* a paciente, com diagnóstico de \_\_\_\_\_, que o medicamento a base de MILTEFOSINA tem altíssimo risco de causar deficiências graves no corpo do bebê se for consumido pela mãe durante a gravidez. Estas deficiências ocorrem no período bem inicial de formação do bebê, quando a maioria das mulheres ainda não sabe que está grávida.
2. Explique *verbalmente* que, como a MILTEFOSINA pode ficar no corpo durante 4 (quatro) meses após o tratamento e pode ainda assim causar defeitos em bebês, ela deve aguardar o fim desse período antes de tentar engravidar, mantendo o uso de métodos contraceptivos.
3. Informe *verbalmente* à paciente que poderá ser responsabilizada, caso repasse o medicamento a base de MILTEFOSINA a outra pessoa; deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar ou use-o indevidamente.
4. Informe que o medicamento deve ser guardado em local seguro.
5. Constata, por meio de teste sensível para dosagem de Beta-HCG (que detecta gravidez desde o primeiro dia de atraso menstrual), que a paciente não está grávida:

Data do Teste: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_.

Nome do laboratório onde foi realizado o teste: \_\_\_\_\_.

6. Certifiquei-me que a paciente está utilizando 2 (dois) métodos para evitar gravidez altamente eficazes, sendo um deles de barreira:

Métodos anticoncepcionais em uso: \_\_\_\_\_ Data do Início: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data do Início: \_\_\_\_\_

Procedimento de esterilização definitiva: Qual? \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

7. Informe à paciente que o seu parceiro, mesmo que ele seja vasectomizado, deve usar preservativo durante as relações sexuais ocorridas durante o tratamento e por 4 (quatro) meses após o término do tratamento, quando este for o método de contracepção de barreira eleito.
8. Solicite à paciente que me mantenha sempre informado (a) sobre as reações adversas à medicação, ou sobre qualquer problema com a anticoncepção durante o tratamento, retornando à consulta periodicamente conforme estabelecido.
9. Informe *verbalmente* à paciente que caso venha a suspeitar que esteja grávida, deverá parar imediatamente o tratamento e me procurar.
10. Informe que em caso de interrupção do uso deste medicamento, por qualquer motivo, este deve ser entregue à Autoridade Sanitária competente que providenciará a inutilização.
11. Certifiquei-me que a paciente compreendeu todas as informações por mim prestadas.

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a): \_\_\_\_\_ C.R.M.: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A ser preenchido pela paciente:

Eu, \_\_\_\_\_ Carteira de Identidade nº \_\_\_\_\_

Órgão Expedidor \_\_\_\_\_ residente na rua \_\_\_\_\_

Cidade \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ e telefone \_\_\_\_\_

recebi pessoalmente as informações do prescritor sobre o tratamento e:

NÃO CONCORDO COM O TRATAMENTO E NÃO UTILIZAREI A MILTEFOSINA

Assinatura: \_\_\_\_\_

CONCORDO que vou fazer o tratamento e declaro que recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas e me comprometo a cumprir as medidas para evitar a gravidez durante o tratamento e no prazo previsto no item 2, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome e Assinatura do responsável caso a paciente seja menor de 18 anos, analfabeto, incapaz ou impossibilitado de locomoção:

Eu, \_\_\_\_\_, R.G. \_\_\_\_\_, órgão expedidor \_\_\_\_\_, responsável pela paciente \_\_\_\_\_, comprometo-me a repassar todas estas orientações do prescritor à paciente e estou ciente da minha responsabilidade solidária de evitar o uso indevido do medicamento.

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ANEXO III

TERMO DE DEVOLUÇÃO

---

Data do registro: \_\_/\_\_/\_\_

UF: \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PREENCHEDOR

---

Nome: \_\_\_\_\_

Lotação: \_\_\_\_\_

Cargo/ Função: \_\_\_\_\_

Telefone: ( ) \_\_\_\_ - \_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO PÚBLICA DISPENSADORA

---

Nome: \_\_\_\_\_

CNPJ: \_\_\_\_\_

Farmacêutico Responsável: \_\_\_\_\_

CRF: \_\_\_\_\_

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

---

Nome: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

---

**TERMO DE DEVOLUÇÃO**

---

Firmo, pelo presente Termo de Devolução, o compromisso em recolher/ devolver o quantitativo de Miltefosina, conforme descrição abaixo, no prazo estabelecido.

Declaro que prestei/ recebi as orientações quanto ao local e forma de devolução, quanto aos cuidados no armazenamento, bem como, sobre a forma e precauções de uso.

Data para devolução: \_\_/\_\_/\_\_

Quantidade a ser devolvida (n° cápsula): \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_

Validade: \_\_/\_\_/\_\_

Data de Assinatura: \_\_/\_\_/\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do preenchedor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente (ou responsável)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do farmacêutico responsável

---

**REGISTRO DA DEVOLUÇÃO**

---

Data da realização da devolução: \_\_/\_\_/\_\_

Quantitativo devolvido (n° cápsula): \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_

Validade: \_\_/\_\_/\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do preenchedor

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente (ou responsável)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do farmacêutico responsável

**Anexo 2.** Formulário de "Registro de dispensação da Miltefosina".

 			
<b>REGISTRO DE DISPENSAÇÃO DA MILTEFOSINA &amp;</b> <b>Divisão de Zoonoses/ CVE / CCD / SES - SP</b>			
Dados Gerais			
Data do preenchimento	UF SP	Município	
Identificação do Preenchedor (no aplicativo REDCap)			
Nome completo			
Lotação	<input type="checkbox"/> 1.Assistência farmacêutica <input type="checkbox"/> 2. Vigilância Epidemiológica <input type="checkbox"/> 3. Outro _____		
Cargo/Função	Telefone com DDD (    )		
E-mail			
Identificação da Instituição Pública Dispensadora da Miltefosina			
CNPJ	Nome da instituição		
Identificação do Prescritor da Miltefosina			
Nome completo			
CRM	Especialidade		
Identificação do Paciente			
Nome completo			
UF de residência	RG	Data de nascimento	Idade
Sexo <input type="checkbox"/> 1. Masculino <input type="checkbox"/> 2. Feminino	Cor/Raça <input type="checkbox"/> 1.Branca 2.Preta 3.Parda <input type="checkbox"/> 4.Indígena 5.Amarela	Coinfecção HIV <input type="checkbox"/> 1.Sim 2.Não <input type="checkbox"/> 3.Teste não realizado	
Número Sinan	Tipo de Entrada <input type="checkbox"/> 1.Caso novo <input type="checkbox"/> 2.Recidiva		
<p><b>Certifique-se de que a paciente em idade fértil com possibilidade de gravidez:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tenha recebido as devidas orientações acerca dos riscos e precauções de uso do medicamento;</li> <li>✓ Tenha apresentado resultado neqativo para o teste Beta-HCG;</li> <li>✓ Esteja em uso de terapia contraceptiva há pelo menos 30 (trinta) dias antes do início do tratamento; e</li> <li>✓ Tenha assinado o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento.</li> </ul> <p><b>Reforce a importância do uso de 2 (dois) métodos efetivos de contracepção, sendo 1 (um) deles de barreira, durante 30 (trinta) dias antes do início do tratamento, durante todo o tratamento e por 4 (quatro) meses após o término ou interrupção.</b></p>			
Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" - CVE Av. Dr. Arnaldo, 351, 6º andar   CEP 01246-000   São Paulo, SP   Fone: (11) 3066-8741			Frente

Diagnóstico		
Data do diagnóstico	Parasitológico <input type="checkbox"/> 1. Positivo 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Não realizado	Molecular <input type="checkbox"/> 1. Positivo 2. Negativo <input type="checkbox"/> 3. Não realizado
Histopatológico <input type="checkbox"/> 1. Encontro do Parasita <input type="checkbox"/> 3. Não compatível	2. Compatível 4. Não realizado	Outro <input type="checkbox"/> 1. IFI 2. Imunocromatográfico <input type="checkbox"/> 3. Elisa 4. Outro _____
Forma clínica <input type="checkbox"/> 1. Cutânea localizada <input type="checkbox"/> 2. Cutânea difusa <input type="checkbox"/> 3. Cutânea disseminada <input type="checkbox"/> 4. Mucosa	Agente etiológico <input type="checkbox"/> 1. <i>Leishmania braziliensis</i> 2. <i>Leishmania guyanensis</i> <input type="checkbox"/> 3. <i>Leishmania amazonensis</i> <input type="checkbox"/> 4. Outra _____ <input type="checkbox"/> 5. Desconhecida	
Tratamentos anteriores		
Medicamento(s) usado(s) em tratamento(s) anterior(es)* <input type="checkbox"/> 1. Virgem de tratamento 2. Antimoniato de Meglumina parenteral <input type="checkbox"/> 3. Antimoniato de Meglumina intralesional 4. Anfotericina b Lipossomal <input type="checkbox"/> 5. Anfotericina b (desoxicolato) 6. Isotionato de Pentamidina <input type="checkbox"/> 7. Pentoxifilina associada ao Antimoniato de Meglumina 8. Miltefosina <input type="checkbox"/> 9. Outra _____		
*Marque uma ou mais alternativas		
Prescrição		
Data da prescrição	Etapa do Tratamento <input type="checkbox"/> 1. 1ª etapa (primeiros 14 dias) <input type="checkbox"/> 2. 2ª etapa (últimos 14 dias)	
Critério(s) para prescrição da Miltefosina* <input type="checkbox"/> 1. Primeira escolha 2. Continuidade de tratamento (2ª etapa) <input type="checkbox"/> 3. Falha terapêutica com uso de outro(s) medicamento(s) <input type="checkbox"/> 4. Falha terapêutica com uso da Miltefosina <input type="checkbox"/> 5. Hipersensibilidade a outro(s) medicamento (s) <input type="checkbox"/> 6. Outra _____		
*Marque uma ou mais alternativas		
Peso	Posologia prescrita (mg/Kg/dia) <input type="checkbox"/> 1. 2,5 <input type="checkbox"/> 2. Outro _____	Tempo de tratamento em número de dias <input type="checkbox"/> 1. 14 <input type="checkbox"/> 2. Outro _____
Dispensação		
Quantidade dispensada <input type="checkbox"/>	1. 42 cápsulas (1 caixa) 2. Outro _____	
Lote dispensado (1)	Validade (1)	
Lote dispensado (2)	Validade (2)	
<p><sup>a</sup> Formulário adaptado pela Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP. Original disponível no endereço eletrônico <a href="https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX">https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX</a></p>		
<p>Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" - CVE Av. Dr. Arnaldo, 351, 6º andar   CEP 01246-000   São Paulo, SP   Fone: (11) 3066-8741</p>		Verso

**Anexo 3.** Ofício Circular nº 25/2022/SVS/MS.

16/02/2022 15:41

SEVMS - 0025368090 - Ofício-Circular



Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde

OFÍCIO CIRCULAR Nº 25/2022/SVS/MS

Brasília, 15 de fevereiro de 2022.

Aos(as) Senhores(as) Secretários(as) de Estado da Saúde - SES

**Assunto: Informações sobre os possíveis efeitos deletérios ao sistema reprodutor masculino decorrentes do uso terapêutico de miltefosina.**

Senhor(a) Secretário(a),

1. A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tornou pública a incorporação da miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar (LT), em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Complementarmente à Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS e respectivos anexos (0015545077, 0017411348, 0017411386, 0017450078), veiculados através do Ofício Circular nº 204/2020/SVS/MS (0017663984), e considerando a recente atualização da bula da miltefosina pelo órgão regulador norte americano, *Food and Drugs Administration* (FDA), vimos por meio deste reportar as seguintes informações.
3. Na bula atualizada (0025273495), os possíveis efeitos deletérios ao sistema reprodutor masculino, decorrentes do uso terapêutico de miltefosina, são reforçados. Inicialmente, conforme consta em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), observou-se em ratas que receberam doses orais diárias de 8,25 mg/kg de miltefosina, a ocorrência de atrofia testicular e comprometimento da fertilidade, ambas reversíveis após um período de 10 semanas.
4. Entretanto, um estudo aberto não controlado, realizado em único centro, tendo avaliado os efeitos da miltefosina na espermatogênese em 58 homens bolivianos, adultos, com diagnóstico de leishmaniose tegumentar e em tratamento com miltefosina (2,5 mg/kg/dia - 28 dias), dos quais 53 permaneceram no estudo até a sua conclusão, observou anormalidades nos parâmetros seminais aferidos e alterações clínicas relacionadas ao volume, concentração e contagem de espermatozoides no líquido seminal, bem como alterações na motilidade e morfologia espermática.
5. Para todos os parâmetros supramencionados, exceto para a concentração de espermatozoides, as reduções observadas demonstraram ser reversíveis no prazo de 3 a 6 meses. A redução em 50% ou mais da concentração de espermatozoides, entretanto, persistiu em até 26% dos pacientes tratados e em até 8% dos pacientes essa redução alcançou o limite inferior a 20 milhões/mL. Registra-se que o estudo não aferiu os parâmetros seminais para além de 6 meses após a conclusão do tratamento, de modo que é possível admitir que os efeitos observados podem persistir por tempo indeterminado.

file:///C:/Users/Anecaroline/Downloads/Oficio\_Circular\_0025368090 (1).html

1/2



Autenticado com senha por ANE CAROLINE DE OLIVEIRA - ASSESSOR TÉCNICO III / GS/ATA2 - 16/02/2022 às 15:50:11.  
Documento Nº: 34964839-9605 - consulta à autenticidade em  
<https://www.documentos.spsempapel.sp.gov.br/sigaex/public/app/autenticar?n=34964839-9605>



SESCAP2022113656A

SIGA



16/02/2022 15:41

SEVMS - 0025368090 - Ofício-Circular

6. Um estudo observacional que acompanhou 33 pacientes jovens do sexo masculino em uso terapêutico de miltefosina, provenientes de um único centro holandês, relatou a perda da sensibilidade escrotal (12%), redução do volume ejaculado (64%) e ausência temporária de ejaculação (6%). Essas reações foram revertidas em todos os pacientes acompanhados após a conclusão da quimioterapia com miltefosina.
7. Em decorrência da disponibilidade dessas evidências e do reconhecimento delas pelo FDA, o Ministério da Saúde comunica que acionará a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para avaliação quanto a necessidade de atualização da bula de miltefosina disponível na rede pública de saúde para o tratamento de pessoas com leishmaniose tegumentar, bem como do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do Folheto Informativo que acompanha o medicamento.
8. Pelo exposto, solicitamos apoio para que a informação seja disseminada entre os profissionais prescritores de forma a garantir que os usuários do SUS sejam oportuna e devidamente esclarecidos quanto aos riscos relacionados ao uso do medicamento.
9. Reforçamos que toda e qualquer reação adversa relacionada ao uso de medicamentos deve ser reportada à Anvisa.
10. O Grupo-técnico das leishmanioses da Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV) coloca-se à disposição através dos canais leishmanioses@saude.gov.br e telefone (61) 3315 – 3945 ou final 2209.

Atenciosamente,

Gerson Fernando Mendes Pereira  
Secretário-Substituto  
Secretaria de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Gerson Fernando Mendes Pereira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde substituto(a)**, em 15/02/2022, às 13:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0025368090** e o código CRC **EB25A4A9**.

Referência: Processo nº 25000.093184/2020-26

SEI nº 0025368090

Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS  
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040  
Site - saude.gov.br



file:///C:/Users/Anecaroline/Downloads/Oficio\_Circular\_0025368090 (1).html

2/2



Autenticado com senha por ANE CAROLINE DE OLIVEIRA - ASSESSOR TÉCNICO III / GS/ATA2 - 16/02/2022 às 15:50:11.  
Documento Nº: 34964839-9605 - consulta à autenticidade em  
<https://www.documentos.spempapel.sp.gov.br/signaex/publico/app/autenticar?n=34964839-9605>