

**Protocolo de implantação da Miltefosina 50 mg para tratamento de
Leishmaniose Tegumentar no âmbito da Secretaria do Estado da Saúde
de São Paulo**

Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP
Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP
Ambulatório de Dermatopatias Infectoparasitárias e Serviço de Farmácia/IIER/SES-SP

São Paulo
Fevereiro de 2021

Sumário

1. Introdução	3
2. Dados Epidemiológicos	4
3. Legislação	5
4. Gestão do medicamento	5
4.1. Estimativa de Consumo	5
4.2. Serviço de Atendimento no âmbito da SES-SP	5
4.3. Sobre a prescrição e acompanhamento do paciente	6
4.4. Formulário digital de dispensação da medicação	7
4.5. Notificação de eventos adversos	8
5. Referências bibliográficas	8
6. Anexos	9
6.1. Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEDT/SVS/MS	10
6.2. Formulário de “Registro de Dispensação de Miltefosina 50mg”	28

Protocolo de implantação da Miltefosina 50 mg para tratamento de Leishmaniose Tegumentar no âmbito da Secretaria do Estado da Saúde de 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 Américas¹.

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 humanos¹.

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 seguro². 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/OMS². Atualmente é regulamentada na Índia, Alemanha e Estados Unidos da América³.

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)³.

2. Dados Epidemiológicos

Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) mostram que no Brasil foram registrados 15.484 casos novos de Leishmaniose Tegumentar (LT) em 2019, resultando em um coeficiente de incidência de 7,37 casos por 100.000 habitantes.

No Estado de São Paulo, no período de 2007 a 2019, foram notificados 4.577 casos confirmados de LT, dos quais 90% (4.199/4.577) eram casos novos e 78,6% (3.598/4.577) da forma cutânea. No período, a média anual de casos atendidos foi 312, resultando em uma média mensal de 29 casos.

Considerando apenas os casos autóctones, o total de registros foi de 2.976 casos, o que corresponde a 65% (2.976/4.577) dos atendidos no Estado. Destes 92,9% (2.766/2.976) deram entrada como casos novos da doença e 85,8% (2.552/2.976) apresentavam a forma clínica cutânea. O coeficiente de incidência em 2019 no Estado foi de 0,45 casos por 100.000 habitantes (210 casos/45.916.049 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 SUS².

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 2018⁴, 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 2019⁵. Essa Portaria atribuiu ao Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/MS a competência quanto ao financiamento, aquisição e distribuição da medicação aos estados e Distrito Federal⁵.

Em fevereiro de 2020 foi publicada a Resolução de Diretoria Colegiada nº 337⁶ 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 1998⁷, 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 bula⁶.

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 Tegumentar³ (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. Para cada paciente será 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. Custo atual aproximado de R\$ 1500,00.

4.2. Serviço de Atendimento no âmbito da SES-SP

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

O IIER é um hospital especializado no tratamento de doenças infecciosas com atendimento 100% voltado aos usuários do SUS. Os casos de LT são atendidos no

Ambulatório de Dermatopatias Infectoparasitárias, às segundas-feiras, das 7:30h às 10:30h, sala 213 - 2º andar do Ambulatório. , telefone de contato (11) 3896-1388 (Sala da Enfermagem). Equipe técnica responsável: Dr Jose Angelo Lauletta Lindoso, Dra Livia Vieira de Almeida e Dra Alessandra Moraes Barros Vieira.

Considerando que a estrutura do IIER oferece as condições exigidas para acompanhamento clínico e laboratorial dos casos, assim como Serviço de Farmácia que já atua no fluxo de dispensação de outras medicações de programas de saúde pública, nesse momento sugerimos que, após tratativas oficiais e concordância do serviço, o medicamento Miltefosina 50 mg seja disponibilizado para o IIER para o atendimento de casos ali atendidos.

4.3. Sobre a prescrição e acompanhamento do paciente no âmbito do SUS – IIER – Instituto de Infectologia Emilio Ribas

A dispensação terá o foco no paciente considerando que a miltefosina será mais uma opção para o tratamento de leishmaniose tegumentar. A equipe técnica do Instituto de Infectologia Emilio Ribas seguirá as orientações disponibilizadas na Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEDT/SVS/MS (Anexo 1).

Orientações sobre o uso:

- ✓ **Para quem está recomendada:** paciente com leishmaniose tegumentar.
- ✓ **Cautela:** Leishmaniose tegumentar mucosa, Coinfecção HIV, pacientes pediátricos, gestantes, pacientes em idade fértil, nutrízes.
- ✓ **Como usar:** 2,5 mg /Kg/dia – 28 dias
 - 1ª etapa – 14 dias
 - 2ª etapa – 14 diasIndivíduos 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 às refeições pode mitigar o efeito colateral gastrointestinal de apresentar diarreia e vômitos.
- ✓ **Prescrição:**
 - Receituário Controle Especial, duas vias (Anexo 1).

- Termo de Responsabilidade / Esclarecimento (Anexo 1), três vias, sendo dois modelos diferentes, sendo um especialmente voltado para mulheres em idade fértil.

Nota: O médico preenche o formulário de “Registro de dispensação da Miltefosina” (Anexa 4), o qual é espelho do formulário on-line, e o receituário de controle especial entregue ao paciente para retirar o medicamento na Farmácia do IIER. O formulário de solicitação preenchido deverá ser enviado pela equipe assistente ao Serviço de Farmácia para que esse seja registrado na plataforma on-line.

- ✓ **Retorno médico:** no 13º dia da primeira etapa e no 28º dia da segunda etapa para avaliação regular do tratamento e monitoramento da função renal e hepática por meio de triagem laboratorial.

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. Pode ser realizado o exame laboratorial para garantir que a paciente não seja gestante pedindo Beta-HCG.

4.4. Formulário digital de dispensação da medicação

Na gestão da medicação, é de responsabilidade do Farmacêutico:

- Retenção de uma via do Receituário Especial,
- Retenção de uma via do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento
- Retenção de uma via do Termo de Devolução.
- Registro no “Formulário para Registro de Dispensação da Miltefosina” no link.

O MS desenvolveu um formulário para “Registro da dispensação da Miltefosina”, aos moldes da solicitação de anfotericina b lipossomal, porém a plataforma é o REDCap. O link para registro da dispensação desta medicação de controle especial é: <https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX>

Nota: O formulário na forma física deverá ser preenchido pela equipe assistente (Anexo 2), a qual deverá enviar ao Serviço de Farmácia. A equipe da farmácia deverá inserir as informações na plataforma on-line já agregando os dados referentes à medicação dispensada (lote e validade). Após digitação, o formulário deverá ser salvo e enviado cópia para Divisão de Doenças Transmitidas por Vetores e Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP

(e-mail: dvzoo@saude.sp.gov.br) que disponibilizará para o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica/CAF/SES-SP e GVE da área de abrangência de residência do paciente. O GVE deverá encaminhar o formulário com as informações do caso para a equipe de saúde municipal, a fim de que o paciente também possa ser acompanhado no próprio território durante o uso da medicação.

4.5. 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.

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.

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.
7. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 344, 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Publicado Diário Oficial da União. 31 dez. 1998.

6. Anexos

Anexo 1. Nota Informativa nº 13/2020-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

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 tóxico no tratamento de metástases cutâneas do câncer de mama. Enquanto medicamento antileishmaniano, 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 antileishmaniana, *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	AFECCÕES HEPATOBILIARES	DOENÇAS RENAIS E URINÁRIAS	DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO
MUITO FREQUENTE ≥ 10% dos doentes		VÔMITO DIARREIA NÁUSEA	AUMENTO DAS ENZIMAS HEPÁTICAS		
FREQUENTE 1% - 10% dos doentes		ANOREXIA		AUMENTO DA UREIA E CREATININA	
POUCO FREQUENTE 0,1% - 1% dos doentes		DDR ABDOMINAL			
MUITO RARO < 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



**PESO
CORPORAL**

≥ 30 kg ≤ 45 kg

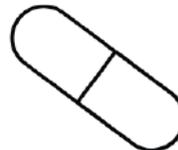
>45 kg



**DOSE DIÁRIA
RECOMENDADA**

100 mg

150 mg



Nº CÁPSULA/DIA

2 cápsulas

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 retomo médico seja investigada a sobra do medicamento. Toda sobra deve ser recolhida, registrada e devidamente descartada pelo serviço de saúde (vide Item 8).

ETAPAS DO TRATAMENTO

MILTEFOSINA



Figura 3- Etapas do tratamento da Leishmaniose Tegumentar com miltefosina no âmbito do SUS

5.3. Contraindicações:

5.3.1. A miltefosina tem contraindicação absoluta a pacientes que apresentem:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
- danos graves e pré-existentes da função hepática ou renal;
- Síndrome de Sjogren-Larsson;
- problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactase; e
- gravidez.

5.3.2. Advertências e precauções:

5.3.2.1. Vômitos e diarreias podem ocorrer durante o uso da miltefosina, assim, se esses efeitos secundários persistirem, os pacientes em tratamento devem ser instruídos a assegurar a ingestão suficiente de líquidos com o fim de evitar a desidratação e, por conseguinte, o risco de comprometimento da função renal. Esses efeitos indesejáveis normalmente são leves a moderados e transitórios ou reversíveis ao final do tratamento, por isso não é necessário suspender o tratamento nem reduzir a dosagem.

5.3.2.2. Recomenda-se monitorização laboratorial dos níveis de ureia, creatinina e enzimas hepáticas, durante o tratamento. Sugere-se a realização dos testes laboratoriais no 10º dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 13º dia do tratamento. Seguindo a mesma lógica, sugere-se que os testes sejam repetidos até o 25º dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 28º dia do tratamento. Os prazos sugeridos podem ser adaptados a critério médico.

5.3.3. Pacientes imunocomprometidos:

A miltefosina somente poderá ser utilizada por pacientes imunocomprometidos após caracterizada falha terapêutica do tratamento convencional, já que a experiência do uso terapêutico desse medicamento nessa população é limitada.

O tratamento desse grupo de pacientes deve se dar preferencialmente em Centros de Referências.

5.3.4. Pacientes em idade fértil:

A miltefosina é teratogênica e seu uso é proibido por gestantes.

Devido aos efeitos teratogênicos, o medicamento à base de miltefosina somente poderá ser prescrito para pacientes em idade fértil após:

- 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

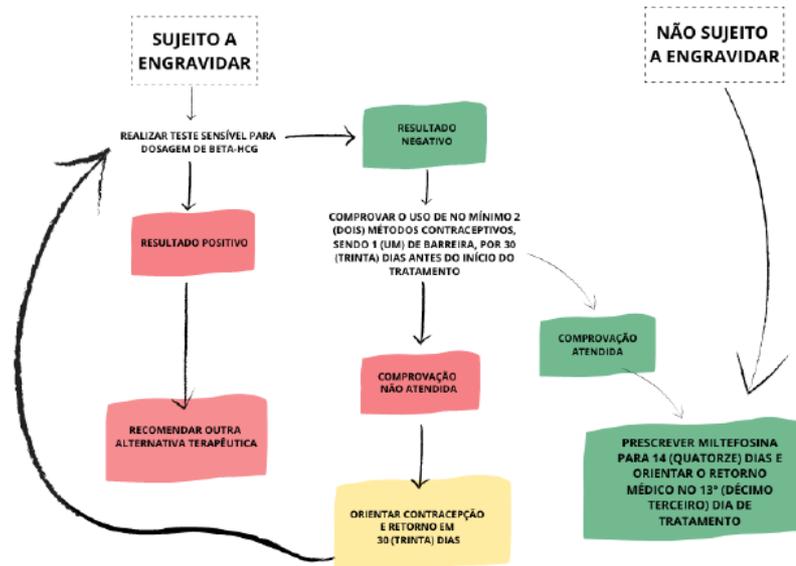


Figura 4: Fluxo para indicação terapêutica da miltefosina no tratamento de pacientes em idade fértil com diagnóstico de Leishmaniose Tegumen

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;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nome Completo: _____</td> </tr> <tr> <td>CRM: _____ UF: _____ Nº: _____</td> </tr> <tr> <td>Endereço Completo e Telefone: _____</td> </tr> <tr> <td>Cidade: _____ UF: _____</td> </tr> </tbody> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE	Nome Completo: _____	CRM: _____ UF: _____ Nº: _____	Endereço Completo e Telefone: _____	Cidade: _____ UF: _____	1ª VIA FARMÁCIA 2ª VIA PACIENTE			
IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE									
Nome Completo: _____									
CRM: _____ UF: _____ Nº: _____									
Endereço Completo e Telefone: _____									
Cidade: _____ UF: _____									
Paciente: _____ Endereço: _____ Prescrição: _____ _____ _____ _____									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nome: _____</td> </tr> <tr> <td>Ident.: _____ Órg. Emissor: _____</td> </tr> <tr> <td>End.: _____</td> </tr> <tr> <td>Cidade: _____ UF: _____</td> </tr> <tr> <td>Telefone: _____</td> </tr> </tbody> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR	Nome: _____	Ident.: _____ Órg. Emissor: _____	End.: _____	Cidade: _____ UF: _____	Telefone: _____	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 50px;">ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: ____/____/____</td> </tr> </tbody> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR	ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: ____/____/____
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR									
Nome: _____									
Ident.: _____ Órg. Emissor: _____									
End.: _____									
Cidade: _____ UF: _____									
Telefone: _____									
IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR									
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
_____ Dias

Durante _____

Data: ____/____/____

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

sec@far.flocruz.br
SAC 0800 0241692

Rev. 07/20

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 dispensam 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.

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.

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.

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](tel:08000241692), ou mensagem eletrônica, 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, 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

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 prescritor 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 prescritor 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. Constatei, 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. Certifique-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. Certifique-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



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde

OFÍCIO CIRCULAR Nº 204/2020/SVS/MS

Brasília, 18 de novembro de 2020.

A(o) Senhor(a) Secretário(a) de Estado da Saúde

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

Senhor Secretário,

1. A Portaria nº 56, de 30 de outubro de 2018, tomou 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. Considerando que a primeira distribuição desse medicamento à rede pública de saúde se dará até a segunda quinzena de dezembro de 2020, com previsão de chegada dos volumes descentralizados, aos estados e Distrito Federal, em janeiro de 2021;
3. 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 Nota Informativa nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS (0015545077) e anexos respectivos (0017411348, 0017411386 e 0017450078), contendo orientações sobre o uso desse medicamento para o tratamento da LT no âmbito do SUS.
4. Para informações adicionais, seu corpo técnico poderá contatar a Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial – CGZV, pelo telefone (61) 3315 – 3945 ou 2209.

Atenciosamente,

Arnaldo Correia de Medeiros

Secretário
Secretaria de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 19/11/2020, às 13:42, 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, informando o código verificador **0017663984** e o código CRC **6E9CD3D6**.

Referência: Processo nº 25000.093184/2020-26

SEI nº 0017663984

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

Anexo 2. Formulário de "Registro de Dispensação de Miltefosina 50 mg".

 			
REGISTRO DE DISPENSAÇÃO DA MILTEFOSINA & Divisão de Zoonoses/ CVE / CCD / SES - SP			
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 2.Recidiva		
Certifique-se de que a paciente em idade fértil com possibilidade de gravidez: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tenha recebido as devidas orientações acerca dos riscos e precauções de uso do medicamento; ✓ Tenha apresentado resultado negativo para o teste Beta-HCG; ✓ Esteja em uso de terapia contraceptiva há pelo menos 30 (trinta) dias antes do início do tratamento; e ✓ Tenha assinado o Termo de Responsabilidade/Esclarecimento. 			
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.			
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)	
<small>® Formulário adaptado pela Divisão de Zoonoses/CVE/CCD/SES-SP. Original disponível no endereço eletrônico https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX</small>		
<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