



NOTA TÉCNICA COJUNTA Nº02 - ORIENTA O USO DA MILTEFOSINA NO TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR NO ESTADO DA BAHIA

No Brasil, a Leishmaniose Tegumentar é uma das doenças infecciosas que merece maior atenção, especialmente devido a sua alta magnitude e ao risco de ocorrência de deformidades permanentes nos indivíduos acometidos. Ela pode se apresentar nas seguintes formas clínicas: cutânea, disseminada, mucosa ou mucocutânea e difusa;

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;

Conforme Resolução de Diretoria colegiada - RDC Nº 337, DE 11 de fevereiro de 2020, que 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;

Conforme Nota Informativa Nº 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS, de 1 de Julho de 2020 o uso da Miltefosina foi incorporado para tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do SUS.

O QUE É MILTEFOSINA

A Miltefosina ou hexadecilfosocolina foi originalmente criada como um agente Antitumoral, tendo posteriormente, espectro de ação para algumas espécies de *Leishmania* causadoras de Leishmaniose Tegumentar.

Ressalta-se que esse tratamento não substitui os outros tratamentos existentes.

ORIENTAÇÕES SOBRE O USO

1.INDICAÇÃO DE USO

Paciente com Leishmaniose Tegumentar, com idade maior ou igual a 12 anos, com peso maior ou igual a 30 kg, que não apresentem contraindicações aos componentes do medicamento. Considerando a escassez de estudos do emprego terapêutico da Miltefosina na forma mucosa, orienta-se que a indicação do uso da Miltefosina para esses casos seja avaliada por médico especialista no tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

2. TRATAMENTO

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), durante 28 dias, dividido em duas etapas de 14 dias. Pacientes que tiverem peso maior ou igual a 30 kg e menor ou igual a 45kg, a dose recomendada diária é de 100mg/dia (2 cápsulas) e pacientes com mais de 45 kg a dose recomendada é de 150mg/dia (3 cápsulas) (**Figura 1**).

As doses devem ser administradas preferencialmente **após as refeições**, objetivando a redução dos efeitos gastrointestinais, principalmente náuseas e vômitos.

ESQUEMA POSOLÓGICO

MILTEFOSINA



**PESO
CORPORAL**

$\geq 30 \text{ kg} \leq 45 \text{ kg}$

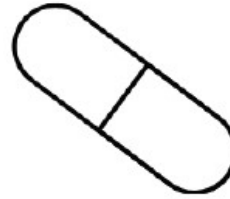
$>45 \text{ kg}$



**DOSE DIÁRIA
RECOMENDADA**

100 mg

150 mg



Nº CÁPSULA/DIA

2 cápsulas

3 cápsulas

Fonte: Brasil, 2020

3. ETAPAS DO TRATAMENTO

O tratamento deve ocorrer em duas etapas de 14 dias. 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.

Entre uma etapa e outra o paciente deve retornar ao serviço de saúde para avaliação médica e orientações acerca da continuidade do tratamento (Figura 2). Recomenda-se que no retorno médico seja investigada a sobra do medicamento.

Toda sobra **deve** ser recolhida, registrada e devidamente descartada pela unidade dispensadora.

ETAPAS DO TRATAMENTO

MILTEFOSINA



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

Fonte: Brasil, 2020

4. EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os efeitos indesejáveis mais comuns podem ser náuseas, vômitos e diarreia. Outras reações adversas menos frequentes são tontura, cefaleia, sonolência, inapetência, epigastralgia. A figura 3, apresenta os principais efeitos indesejáveis.

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		DOR ABDOMINAL			
MUITO RARO < 0,1% dos doentes	TROMBOCITOPENIA				SÍNDROME DE STEVEN-JOHNSON

Fonte: Brasil, 2020

Apresentação	Capsula de 50 mg
Indicação de uso	B 55.1 – Leishmaniose Cutânea B 55.2 – Leishmaniose Mucosa

	Obs: considerando a restrição de estudos voltados para o tratamento de miltefosina na Leishmaniose Mucosa, para estas formas, recomenda-se o tratamento em centro de referência.
Dose e via de aplicação	3 cápsulas/dia, por 28 dias , para pacientes com peso acima de 45kg; 2 cápsulas/dia por 28 dias, para pacientes com peso entre 30 kg a 45kg Administrar via oral
Reconstituição/diluição	Não se aplica
Tempo de Infusão	Não se aplica
Efeito adversos	Os efeitos indesejáveis podem ser 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).
Precauções/ Recomendações	Deve-se realizar monitorização laboratorial dos níveis de ureia, creatinina e enzimas hepáticas, durante o tratamento. Sugere-se a realização dos testes laboratoriais no 10° dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 13° dia do tratamento. Seguindo a mesma lógica, sugere-se que os testes sejam repetidos até o 25° dia do tratamento, possibilitando ao prescritor a avaliação dos resultados no retorno médico, ao 28° dia do tratamento. Os prazos sugeridos podem ser adaptados a critério médico.
Contraindicação	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; crianças menores de 12 anos e menos de 30kg; e gravidez.

Exames prévios a serem realizados: Hemograma, creatina, ureia, TGO/TGP, fosfatase alcalina, GGT, TAP, TTPA, TSH, amilase , lipase , glicemia em jejum, Colesterol total e frações, Triglicerídeos, Anti-HIV, HBSAG, Anti HBC-total, Anto-HCV, VDRL, ECG (medir intervalo QTc).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

1. PACIENTES EM IDADE FÉRTIL

O medicamento a base de Miltefosina (Impavido ®) possui perfil teratogênico e é um medicamento de controle especial (a RDC nº 337/2020 incluiu na lista C1 da portaria nº 344/98), portanto seu uso é proibido em gestantes;

A Miltefosina somente poderá ser prescrita para pacientes em idade fértil após avaliação médica com **exclusão da gravidez por meio da realização de teste sensível para dosagem de Beta-HCG, no máximo em 24h**; mediante a comprovação de utilização de, no mínimo, 2 (dois) métodos altamente efetivos de contracepção, sendo 1 (um) deles de barreira (de acordo com a RDC nº 337/2020) (quadro 1);

Pacientes em idade fértil com possibilidade de gravidez deverão utilizar métodos altamente efetivos de contracepção 30 dias antes do início do tratamento com a miltefosina (Quadro 1), **ininterruptos**, até 4 meses após o término ou interrupção deste, reduzindo-se assim o risco de gestação e consequentemente teratogenicidade. A dosagem de Beta-HCG deve ser repetida mensalmente nesse período;

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

- **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. 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.

- 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, ou até no mesmo dia da entrega do medicamento. Fora desse prazo, o resultado poderá ser considerado inoportuno e, visando a segurança do paciente, este deverá ser repetido.**

2. PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS:

Pela escassez de estudos do uso da Miltefosina em pessoas, essa substância não deve ser utilizada como droga de primeira escolha nessa população.

3. AMAMENTAÇÃO

Em relação a amamentação, não há evidências científicas disponíveis acerca da excreção da Miltefosina no leite, assim, recomenda-se que esse medicamento não seja utilizado por nutrizes. Nos casos em que for feita a opção de interrupção da amamentação, e necessário garantir que não seja retomado o aleitamento até 5 (cinco) meses após o término ou interrupção do tratamento.

4. PACIENTE PEDIÁTRICO

Recomenda-se que o medicamento à base de Miltefosina seja utilizada **por pacientes com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal a partir de 30 kg.**

CONTRA INDICAÇÕES

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.

ORIENTAÇÕES SOBRE A PRESCRIÇÃO

1. Os medicamentos à base de Miltefosina podem ser prescritos para as seguintes indicações:

- Leishmaniose Cutânea – CID-10: B55.1
- Leishmaniose Mucosa – CID-10: B55.2

1. A prescrição de medicamentos à base da Miltefosina somente poderá ser realizada, por profissionais médicos inscritos no Conselho Regional de Medicina (CRM), por meio do Receituário de controle especial (**Anexo 1**), válido em todo território nacional, por 30 dias, em duas vias;
2. Cada receituário especial de Miltefosina deve ser acompanhado obrigatoriamente do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, considerando as seguintes situações:

a) Para mulheres com mais de 55 anos de idade ou homens de qualquer idade (**Anexo 2**);

b) Para pacientes do sexo feminino, menores de 55 anos de idade (**anexo 3**);

c) O Termo de Responsabilidade/ Esclarecimento deve ser preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente em 3 (três) vias, devendo a primeira via permanecer no prontuário do paciente, a segunda via deve ser arquivada na unidade pública dispensadora do medicamento e a terceira via deve ser mantida com o paciente.

3. Cabe ressaltar que os receituários de controle especial devem conter: identificação do emitente; identificação do usuário; nome do medicamento ou da substância prescrita sob a forma de Denominação Comum Brasileira (DCB), dosagem ou concentração, forma farmacêutica, quantidade e posologia; data da emissão e assinatura do prescritor com carimbo, constado a inscrição no CRM.
4. Cada prescrição de Miltefosina deve ser acompanhada da ficha de notificação de Leishmaniose Tegumentar do paciente, totalmente preenchida e com número de notificação do Sistema de Notificação de Agravos (anexo4). Caso o paciente já esteja notificado no SINAN, é obrigatório informar o número de notificação da ficha no sistema.
5. Levando em consideração as indicações de uso e posologia do medicamento, deve ser feito relatório médico o qual deve constar, diagnóstico para LT, CID 10 da doença, peso do paciente e informação sobre coinfeção LT/HIV. Essas informações são campos obrigatórios no sistema de acompanhamento do Ministério da Saúde (RedCAP) que será lançado pela farmácia dispensadora.
6. Cabe ao prescritor alertar ao paciente de que o medicamento é intransferível, e explicar os possíveis eventos adversos, precauções a serem tomadas e restrições de uso.

ORIENTAÇÕES SOBRE A DISPENSAÇÃO

1. 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, (Anexo 2 ou 3) devidamente preenchidos e legíveis;

2. A primeira via do Receituário especial de prescrição de Miltefosina deve ser carimbada como comprovante da dispensação do medicamento e devolvida ao paciente, e a segunda via ficará retida pela unidade pública dispensadora.
3. 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 (Anexo5)
4. 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.
5. Todas as dispensações de Miltefosina, realizadas na rede pública de saúde, devem ser obrigatoriamente registradas em formulário próprio "Formulário para Registro de Dispensação da Miltefosina", o qual estará disponível em: <https://redcap.saude.gov.br/surveys/index.php?s=PC8PFWA8LX>.
6. 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.
7. O farmacêutico deve ter em mãos: dados da instituição dispensadora (CNPJ, nome completo), do médico prescritor do paciente e CRM, do medicamento dispensado e da ficha de notificação do SINAN e laudo do exame que diagnosticou Leishmaniose Tegumentar. Na inviabilidade de laudo diagnóstico para Leishmaniose Tegumentar, o relatório médico com essas informações é suficiente.

Em nenhuma hipótese o saldo de medicamento devolvido pelo paciente deverá ser disponibilizado para outro usuário. Destaca-se a necessidade de informar ao paciente que o medicamento é de uso exclusivo do mesmo, não devendo ser disponibilizado a outros usuários, em nenhuma hipótese, mesmo que haja diagnóstico de Leishmaniose Tegumentar.

SOBRAS E DEVOUÇÃO

1. Considerando que a miltefosina está sujeita aos critérios da Portaria nº 344/98 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.
2. Para os casos em que a prescrição do tratamento indicar o uso diário de menos de 3 (três) cápsulas/dia, haverá uma sobra de minimamente 14 (quatorze) cápsulas, por etapa de tratamento. Necessita esclarecer que a sobra do medicamento deverá ser devolvida à unidade pública dispensadora para o devido descarte.
3. Quando, na dispensação, for identificada a possibilidade de sobra do medicamento em razão do fator de embalagem, o Termo de Devolução (Anexo 6) 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 tópico sobre dispensação).
4. 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.

ORIENTAÇÕES SOBRE ACESSO AO MEDICAMENTO POR UNIDADES PÚBLICAS

1. Para acesso ao medicamento Miltefosina o gestor do município deve indicar a unidade de saúde que possua farmácia e profissional farmacêutico para a realização da dispensação do referido medicamento;
2. Deve ser informado nome do profissional farmacêutico, número do CRF, email, telefone e endereço da unidade dispensadora para a Regional de Saúde na qual o município está vinculado;
3. A Regional de Saúde deverá compilar os dados da sua região e enviar para os e-mails dasf.afbasica@saude.ba.gov.br e leish.divep@saude.ba.gov.br;
4. O profissional farmacêutico que foi cadastrado receberá as orientações para acesso ao formulário de monitoramento do uso da Miltefosina e sobre a solicitação de medicamentos.
5. O profissional farmacêutico do município deverá encaminhar a solicitação de medicamento, preferencialmente através do SIGAF, para as BRS que realizam atendimento dos municípios via SIGAF, ou através de planilha excel.
6. Todos os pedidos deverão ser acompanhados pela relação de pacientes para os quais os medicamentos estão sendo solicitados;
7. A Regional de Saúde deverá disponibilizar o tratamento completo para a unidade de saúde. Contudo, o farmacêutico irá dispensar o referido medicamento considerando o intervalo entre as etapas de tratamento;
8. A Base Regional de Saúde, de posse das informações do profissional cadastrado e dos pacientes em uso, solicitará o medicamento para a Diretoria de Assistência Farmacêutica.
9. Para os municípios vinculados a Base Regional de Saúde de Salvador o envio das informações sobre o profissional farmacêutico e a solicitação dos medicamentos devem ser enviadas diretamente para a Diretoria de Assistência Farmacêutica, através do email dasf.afbasica@saude.ba.gov.br,
10. É responsabilidade do farmacêutico que realiza a dispensação ao paciente o preenchimento das informações no formulário para Registro de dispensação da Miltefosina através do sistema REDCAP

OBSERVAÇÕES GERAIS:

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>.
2. Até que haja atualização da Ficha do Sinan, com a inclusão da miltefosina, o registro do tratamento deve se dar no campo "Informações complementares e observações" (ex: Miltefosina 50 mg, 3 cápsulas/dia por 14 dias);
3. Seja nos casos de evento adverso, queixa técnica relacionada à qualidade do medicamento, na suspeita de exposição do feto ou ocorrência de gravidez durante o uso de medicamento a base de Miltefosina, a equipe técnica do Ministério da Saúde poderá ser acessada imediatamente, por meio do endereço eletrônico leishmanioses@saude.gov.br, com cópia para equipe técnica da SESAB, por meio do endereço eletrônico leish.divsep@saude.ba.gov.br e dasf.afbasica@saude.ba.gov.br;
4. 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 e Nota informativa 13/2020/SVS/MS.



Documento assinado eletronicamente por **Ana Claudia Fernandes Nunes da Silva, Coordenador**, em 27/07/2021, às 08:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do [Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcia São Pedro Leal Souza, Diretor**, em 27/07/2021, às 14:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do [Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia Letícia Cerqueira de Jesus, Coordenador III**, em 27/07/2021, às 16:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do [Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Mundim Ferreira Martins, Diretor**, em 28/07/2021, às 11:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do [Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014](#).



Documento assinado eletronicamente por **Franciane Souza Guedes, Coordenador II**, em 28/07/2021, às 14:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 13º, Incisos I e II, do [Decreto nº 15.805, de 30 de dezembro de 2014](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://seibahia.ba.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **00033053587** e o código CRC **9EA3C707**.