

Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar

Nº 365

Outubro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DEMANDA.....	4
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
3.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	5
3.2.	Excepcionalidade da doença.....	5
3.3.	Tratamento recomendado.....	6
4.	A TECNOLOGIA	8
5.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	11
5.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	11
5.2.	Análise de Impacto Orçamentário	16
6.	IMPLEMENTAÇÃO.....	22
7.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	23
8.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	24
9.	CONSULTA PÚBLICA.....	25
9.1.	Contribuições técnico-científicas.....	25
9.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião	26
10.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	27
11.	DECISÃO.....	28
12.	REFERÊNCIAS.....	29



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Miltefosina

Indicação: Leishmaniose Tegumentar

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Contexto: A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa e não contagiosa, que acomete pele e mucosas, e é causada por protozoários do gênero *Leshmania*. A doença apresenta baixa letalidade, mas pode causar graves deformidades que impactam na autoestima dos pacientes. É considerada uma doença negligenciada por acometer principalmente populações de baixa renda e permanece como relevante problema de saúde pública, com consideráveis taxas de incidência e prevalência no País. Os medicamentos atualmente preconizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da LT são todos de uso sistêmico e apresentam um potencial hepato, cardio e nefrotóxico, sendo o antimoniato de meglumina, o tratamento de primeira escolha. A maior parte dos casos de LT ocorre em áreas de difícil acesso, o que dificulta tanto a aplicação parenteral da droga, como o monitoramento de seus efeitos colaterais. A miltefosina é um medicamento de uso oral e eficaz no tratamento da LT, mas ainda não é disponibilizada no SUS. A disponibilização de um medicamento de uso oral e efetivo contra a leishmaniose aumentaria a adesão ao tratamento nas áreas mais pobres e remotas do Brasil.

Pergunta: O uso da miltefosina é eficaz e seguro no tratamento da leishmaniose tegumentar quando comparado ao uso do medicamento recomendado como primeira linha de tratamento pelo Ministério da Saúde, o antimoniato de meglumina?

Evidências científicas: O Parecer Técnico Científico (PTC) da Fiocruz “Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança” foi utilizado como base das evidências científicas. Na busca realizada nesse PTC, foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados comparando a miltefosina via oral com o antimoniato de meglumina via parenteral. Os estudos mostraram taxas similares de cura em 6 meses com os 2 medicamentos e eventos adversos de menor gravidade com a miltefosina.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Estima-se que impacto orçamentário anual com a incorporação da miltefosina varie de R\$ 561.863,89 a R\$ 2.809.319,45, no primeiro ano, e de R\$ 8.427.958,35 a R\$ 19.665.236,16, ao longo dos próximos cinco anos. O cálculo do impacto orçamentário não levou em conta os custos que seriam economizados com a incorporação da



miltefosina: custos diretos, relacionados à administração parenteral dos medicamentos, e os indiretos, relacionados ao deslocamento diário do paciente, sozinho ou acompanhado de cuidadores ou outros membros da família, de sua residência até uma unidade de saúde para receber a administração parenteral dos medicamentos. Como a maioria desses pacientes residem em áreas rurais com difícil acesso aos serviços de saúde, esse deslocamento resulta em perda de trabalho.

Recomendação preliminar: A CONITEC, em 10/11/2016 recomendou a incorporação no SUS de miltefosina para o tratamento de pacientes com leishmaniose tegumentar.

Consulta pública: O tema foi colocado em consulta pública nº 40, realizada entre os dias 30/11/16 a 19/12/2016. Foram recebidas 06 contribuições de cunho técnico-científico e 3 contribuições de experiência ou opinião. Foram feitas alterações de texto e nenhuma argumentação foi considerada suficiente para alterar a recomendação preliminar.

Recomendação final: Os membros da CONITEC em 09/05/2018 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS de miltefosina para o tratamento de leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento.

Decisão: Incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 60 de 31 de outubro de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 210, de 31 de outubro de 2018, seção 1, página 40.



2. A DEMANDA

A Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT) do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) solicitou a avaliação da incorporação do medicamento miltefosina no tratamento de pacientes com a leishmaniose tegumentar no SUS.

Em 2010, a antiga CITEC (Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde) deliberou a incorporação da miltefosina na lista dos medicamentos estratégicos para a saúde. Entretanto, a decisão de incorporação do medicamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não foi implementada e o medicamento não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Ademais, até o momento, o medicamento não possui registro na Anvisa.

De acordo com a Lei nº 12.401/2011, Decretos nº 7.646/2011 e nº 7.797/2012, as solicitações por incorporação de tecnologias em saúde no SUS são analisadas pelo DGITS e submetidas à CONITEC que, a partir das evidências científicas apresentadas acerca da eficácia, acurácia, efetividade, segurança e avaliações econômicas, fará a recomendação pela incorporação ou não da tecnologia.

A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária e dá outras providências, em seu §5º do Art. 8º regulamenta que a Agência poderá dispensar de registro os imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não contagiosa, que acomete pele e mucosas e geralmente apresenta evolução crônica. A infecção é causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e é primariamente zoonótica, se manifestando principalmente em animais, mas pode afetar secundariamente os seres humanos¹.

A doença é transmitida ao homem através da picada de um inseto hematófago infectado, que inocula o parasita *Leishmania* na pele e, a partir daí, ocorre a formação de uma lesão cutânea típica².

A LT é classificada nas seguintes formas clínicas: cutânea e mucosa¹. A forma cutânea é a apresentação mais comum de leishmaniose, responsável por mais de 90% dos casos³. Os principais agentes causadores da doença no Brasil são *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*⁴.

A doença apresenta baixa letalidade, no entanto, pode causar graves deformidades que impactam na autoestima dos pacientes, com envolvimento psicológico devido ao estigma social⁵.

No período de 2015 a 2017 foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), em média, 16.537 casos/ano, distribuídos em todas as Unidades Federadas do País.

Apesar de a LT ser uma doença benigna, existem relatos de óbitos em decorrência da doença ou da toxicidade dos medicamentos utilizados para seu tratamento, especialmente o antimoniato de meglumina. Gomes et al. (2006) observaram uma letalidade de 0,5% em pacientes com LT registrados no Sinan no ano de 2003⁶. Cechinel (2009) encontrou uma letalidade de 1,1% para Região Sudeste em um estudo que analisou os casos registrados no Sinan no período de 2002 a 2006⁷.

3.2. Excepcionalidade da doença

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças tropicais negligenciadas (DTN) compreendem um grupo diverso de doenças transmissíveis que ocorrem principalmente em ambientes tropicais e afetam principalmente populações que vivem na pobreza⁸.



Por atingirem contextos empobrecidos, as DTN apresentam pouca visibilidade e não despertam o interesse das indústrias farmacêuticas para o investimento e desenvolvimento de novos e melhores tratamentos. Além disso, a pobreza dos acometidos por essas doenças limita o seu acesso aos tratamentos e serviços de saúde.

No Brasil, a LT é uma das doenças infecciosas que merece maior atenção, especialmente devido a sua alta magnitude. É considerada uma doença negligenciada por acometer principalmente populações de baixa renda. Apresenta coeficiente de detecção entre os indígenas e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior que o apresentado para a raça/cor branca (SINAN, 2013)⁹.

A leishmaniose tegumentar é uma doença relacionada com a pobreza. Ela afeta os mais pobres entre os pobres e está associada à desnutrição, deslocamento, condições precárias de habitação, analfabetismo, discriminação de gênero, deficiência do sistema imunológico e falta de recursos. Também está ligada a mudanças ambientais, como o desmatamento, construção de barragens, novos esquemas de irrigação e urbanização e migração de acompanhamento de pessoas não imunes a áreas endêmicas¹⁰.

Tal como acontece com muitas doenças da pobreza que causam alta morbidade, mas baixa mortalidade, o verdadeiro peso da LT permanece em grande parte invisível, pois os mais afetados vivem em áreas remotas e o estigma social associado com as deformidades e cicatrizes desfigurantes causadas pela doença mantém os pacientes escondidos. As incapacidades relacionadas impõem um grande fardo social e reduzem a produtividade econômica¹⁰.

No que se refere ao tratamento da doença, o potencial hepato, cardio e nefrotóxico das drogas disponíveis atualmente, associado ao uso exclusivo parenteral, é um grande desafio a ser enfrentado em busca de um tratamento adequado e acessível. É importante considerar que a maior parte dos casos ocorre em áreas de difícil acesso, em meio à floresta, o que dificulta tanto a aplicação parenteral da droga como o monitoramento de seus efeitos colaterais. Nesse sentido a incorporação de tecnologias mais seguras e acessíveis que facilitem o acesso ao tratamento dos pacientes com LT devem ser priorizadas¹¹.

3.3. Tratamento recomendado

As drogas atualmente preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS) para o tratamento da LT são as seguintes: antimoniato de meglumina, isetionato de pentamidina e anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), todas de uso sistêmico¹. Além dessas drogas, recentemente foi



incorporada a pentoxifilina como opção terapêutica para os casos de LM, em associação ao antimoniato, conforme Portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS).

Atualmente, no Brasil, a droga de primeira escolha para o tratamento da LT é o antimoniato de meglumina. Ela é considerada eficaz, apesar de sua toxicidade e das queixas de desconforto na administração. Outras drogas têm sido usadas no tratamento da LT, mas na maioria dos casos são consideradas de segunda escolha¹².

Todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da LT são de uso exclusivamente parenteral, além de apresentarem fatores limitantes, a saber: a necessidade de acompanhamento especializado durante o uso do antimoniato, pois esta droga pode causar disfunções renal, hepática, pancreática ou cardíaca; em alguns casos, a necessidade hospitalização com controle laboratorial rigoroso, em função das toxicidades cardíaca e renal associadas à anfotericina B e dada a ocorrência de hipoglicemia e hipotensão relacionada à utilização do isetionato de pentamidina, podendo desencadear diabetes insulínica¹.

Outro medicamento existente para o tratamento da LT, mas que ainda não é disponibilizado pelo MS é a miltefosina (hexadecilfosfolina), de uso oral. Este medicamento foi originalmente desenvolvido para tratamento de metástases cutâneas em carcinomas mamários e posteriormente, em estudos realizados na Índia, descobriu-se a eficácia terapêutica no tratamento das leishmanioses¹³.

A importância de uma droga de uso oral e efetiva contra a leishmaniose se destaca pelo fato de ser essa doença mais prevalente em regiões mais pobres e de difícil acesso no Brasil, tais como regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste onde seria de imensa valia e aumentaria enormemente a adesão ao tratamento¹⁴.

No continente americano, ensaios clínicos realizados no Brasil e na Colômbia comparando a miltefosina com o antimoniato de meglumina para *Leishmania braziliensis* mostram resultados distintos, com taxas de cura em seis meses da miltefosina variando entre 58,6%¹⁵ e 75%¹⁶. Uma metanálise realizada por Reveiz et al. (2013) mostrou que não há diferença significativa entre os grupos tratados com o antimoniato de meglumina e a miltefosina. Quanto à infecção pela *L. guyanensis*, revisões sistemáticas evidenciam que a miltefosina é mais eficaz que o antimoniato de meglumina para o desfecho taxa de cura em seis meses^{17,18}.



4. A TECNOLOGIA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Miltefosina.

A miltefosina constitui o único tratamento oral disponível para tratamento da leishmaniose, o que facilitaria o acesso e a adesão ao tratamento da doença, visto que o doente poderia ser tratado em sua própria residência e o medicamento poderia ser dispensado para o paciente logo após o diagnóstico.

Apresentações disponíveis e aspectos regulatórios:

A miltefosina é formulada em cápsulas e comercializada em duas apresentações: 10mg e 50mg do fármaco. Atualmente, o medicamento não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Entretanto, em 2010, a antiga Citec deliberou a incorporação da miltefosina no SUS, como já explicitado neste relatório, apesar da decisão não ter sido implementada. Ainda em 2010, a Organização Mundial de Saúde (OMS) indicou a inclusão da miltefosina na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais. Em 2013, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), no documento “Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento” a recomendou como umas das opções de primeira escolha para o tratamento da LT. Em 2014, a Food and Drug Administration (FDA) registrou o medicamento para o tratamento de LT nos Estados Unidos. Em 2015, a miltefosina foi incorporada à lista de medicamentos do Fundo Estratégico da OPAS.

Neste contexto, a não existência de registro sanitário no país para a aquisição de medicamentos de interesse público possibilita a utilização do disposto no § 5º do art. 8º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, conforme se destaca a seguir:

§ 5º. A Agência (Anvisa) poderá dispensar de registro os imunobiológicos, inseticidas, medicamentos e outros insumos estratégicos quando adquiridos por intermédio de organismos multilaterais internacionais, para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas.

Demandante: Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis (CGDT)/ Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (DEVIT)/ Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS)



Data da solicitação: 15/07/2016

Indicação proposta pelo demandante: Tratamento de pacientes com diagnóstico confirmado de leishmaniose tegumentar. Critérios de exclusão: Gestação; lactação; hipersensibilidade à miltefosina; pacientes portadores da síndrome de Sjögren-Larsson; comorbidades hepática e renal.

Posologia e Forma de Administração: No tratamento de LT com miltefosina, a dose preconizada para adultos é de 2,5 mg/kg/dia, dose máxima de 150 mg/dia por via oral, durante 28 dias¹⁶. O medicamento deve ser ingerido juntamente com alimentos para minimizar a irritação gástrica¹⁹.

Preço proposto para incorporação:

Segundo consulta realizada em novembro de 2015 à OPAS, o custo da miltefosina vendida pelo Fundo Estratégico é de U\$3,78 / comprimido de 50mg. Esse valor corresponde à compra a partir de 130 mil comprimidos, que seria o caso do Brasil.

APRESENTAÇÃO	Valor de venda, em dólar, pelo fundo estratégico da OPAS
Miltefosina comprimido de 50mg	U\$3,78

Contraindicações: o medicamento não deve ser utilizado em casos de:

- Gravidez, pois há risco de dano ao feto;
- Hipersensibilidade à miltefosina ou a qualquer componente da fórmula;
- Síndrome de Sjögren-Larsson¹⁹.

Precauções: a miltefosina pode provocar danos ao feto, incluindo morte fetal em animais; portanto, não deve ser utilizada por gestantes. Antes do uso do medicamento por mulheres, deve ser realizado teste de gravidez. Mulheres em idade fértil e com potencial de engravidar devem usar métodos anticoncepcionais efetivos durante o tratamento e por 5 meses após o término do tratamento com a miltefosina¹⁹.

A miltefosina é classificada pela agência americana FDA na Categoria D de risco à gravidez, ou seja, estudos adequados observacionais ou controlados, em mulheres grávidas, mostraram risco para o feto. Entretanto, os benefícios do tratamento podem se sobrepor aos riscos potenciais¹⁹.



Reações adversas: As reações adversas geralmente restringem-se ao trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia e, normalmente, não acarretam em interrupções da terapia. Devido a isso, a miltefosina é considerada um fármaco seguro, que apresenta efeitos adversos mais brandos, com melhor adesão por ser enteral, não necessitando de internação¹⁶. Entretanto, um evento adverso que deve ser considerado é o potencial efeito teratogênico da miltefosina, devendo por isso, ser usada com muita cautela em mulheres em idade fértil, necessitando sempre de uso concomitante de método anticoncepcional¹⁴.



5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

5.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela SVS sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da miltefosina, para tratamento da leishmaniose tegumentar, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Em 2015, o Programa de Evidências em Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS/Fiocruz) elaborou o Parecer Técnico Científico (PTC) “Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança”²⁰, com o objetivo de revisar as evidências para a eficácia e segurança da miltefosina em monoterapia, ou em associação medicamentosa para tratamento da LT.

Esse PTC foi utilizado pela SVS como base das evidências científicas apresentadas.

Os autores do PTC construíram a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1: Pergunta estruturada PICOT do Parecer Técnico-Científico

População	Portadores de Leishmaniose Tegumentar Americana
Intervenção	Miltefosina em monoterapia ou associada com outras drogas
Comparação	Antimoniato de meglumina
Outcome (Desfecho)	Taxa de cura em seis meses; taxa de cura em três meses; eventos adversos moderados; eventos adversos graves;
Tipo de estudos	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais com grupo controle.

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

Pergunta: O uso da miltefosina é eficaz e seguro no tratamento da leishmaniose tegumentar quando comparado ao uso do antimoniato de meglumina?

As bases de dados, as estratégias de busca e o número de estudos encontrados encontram-se na Tabela 2 abaixo.



Tabela 2: Estratégia de busca por bases de dados

Fonte de Informação	Termos de busca	Registros encontrados
PubMed	"Leishmaniasis, Cutaneous" [Mesh] AND (("miltefosine" [Supplementary Concept]) AND ("meglumine" [Mesh]))	23
BVS	(mh:("leishmaniasis cutanea")) AND (tw:("miltefosina")) AND (tw:("meglumina"))	2
Cochrane Library	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND ("miltefosine" AND "meglumine")	9
Cochrane via BVS	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND "miltefosine" AND "meglumine"	13
Science Direct	"Leishmaniasis, Cutaneous" AND miltefosine AND meglumine	30
CRD	"Leishmaniasis, Cutaneous"	11

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

Os autores consideraram apenas estudos que compararam a miltefosina com a meglumina no tratamento da *Leishmania* em humanos, sendo caracterizado como "Leishmaniose Cutânea", "Mucosa" ou "Mucocutânea" do "Novo Mundo". Foram excluídos os estudos de leishmaniose no "Velho Mundo". As buscas foram realizadas em agosto e setembro de 2015 e não foram aplicados critérios de exclusão relacionados à idade ou ao ano de publicação²⁰.

Dos 88 estudos encontrados nas buscas realizadas, foram selecionados 6 ensaios clínicos randomizados comparando a miltefosina via oral com a meglumina via parenteral (intramuscular ou intravenosa): Soto et al. 2008²¹; Machado et al. 2010¹⁶; Vélez et al. 2010¹⁵; Chrusciak-Talhari et al. 2011²²; Rubiano et al. 2012²³; e Garcia et al. 2014²⁴. Os estudos incluíram pacientes com as seguintes espécies de *Leishmania*: *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* e *L. amazonensis*. Na Tabela 3 abaixo se encontram algumas características dos estudos²⁰.



Tabela 3: Características dos estudos incluídos

	N (MI/ME)	Esquema terapêutico	Desfechos
Soto et al (2008)	62 (44/18)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME IM- 20 mg/kg/d por 20d	Taxa de cura em um mês Taxa de cura em seis meses
Machado et al (2010)	90 (60/30)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME IV - 20 mg Sb/kg/d por 20d	Taxa de cura em seis meses < 12 anos > 12 anos
Vélez et al (2010)	228 (145/143)	MI - cápsula de 50 mg três vezes ao dia por 28d ME - 20 mg/kg/dia por 20d	Taxa de cura em 3 meses Taxa de cura em 6 meses
Chrusciak- Talhari et al (2011)	90 (60/30)	MI - 2,5 mg/kg/d por 28d ME parental - 15-20 mg/Sb/kg/d por 20d	Taxa de cura em seis meses < 12 anos > 12 anos
Rubiano et al (2012)	116 (58/58)	MI - 1,8-2,5 mg/kg/d por 28d ME IM - 20 mg Sb/kg/d por 20d	Taxa de falha clínica Taxa de cura em 26 semanas < 7 anos > 7 anos
García Bustos et al (2014)	19 (10/9)	MI - 2,5-3,3 mg/kg/d por 28-35d ME IM - 10-20 mg/kg/d por 28-35d	↓ Score de gravidade + 90% 50-90% N médio de feridas afetas

Fonte: elaboração própria

Nota: MI – miltefosina; ME – meglumina; IM - intramuscular; IV – intravenosa

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

A avaliação da qualidade da evidência foi feita através da ferramenta de Risco de Viés da Cochrane. (Tabela 4)



Tabela 4: Avaliação de qualidade segundo Risco de Viés Cochrane

Dimensão	Soto	Vélez	Machado	Chrusciak-Talhari	Rubiano	García Bustos
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	●	●	●	●	●	●
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	●	●	●	●	●	●
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	●	●	●	●	●	●
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	●	●	●	●	●	●
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	●	●	●	●	●	●
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	●	●	●	●	●	●
Outras fontes de viés	●	●	●	●	●	●

Fonte: elaboração própria

● baixo risco de viés ● risco de viés incerto ● alto risco de viés

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

Os ensaios clínicos que avaliaram o desfecho “taxa de cura em seis meses” mostraram resultados que variaram de 59% a 83%, no grupo de tratamento com miltefosina, e de 53% a 83%, no grupo de tratamento com antimoniato de meglumina²⁰. (Tabela 5 e 6)



Tabela 5: Cura em seis meses, segundo estudos selecionados

	Miltefosina			Meglumina		
	Sim	Não	Total	Sim	Não	Total
Soto <i>et al.</i> 2008	36	8	44	15	3	18
Machado <i>et al.</i> 2010	45	15	60	16	14	30
Vélez <i>et al.</i> 2010	85	60	145	103	40	143
Chrusciak-Talhari <i>et al.</i> 2011	41	19	60	16	14	30
Rubiano <i>et al.</i> (2012)	48	10	58	40	18	58
Total	255	112	367	190	89	279

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

Tabela 6: Medidas de associação para taxa de cura em seis meses

	R(MI)	R(ME)	RR	IC
Soto <i>et al.</i> 2008	0,81818	0,83333	0,98182	0,806-1,377
Machado <i>et al.</i> 2010	0,75000	0,53333	1,40625	0,982-2,125
Vélez <i>et al.</i> 2010	0,58621	0,72028	0,81386	0,684-0,974
Chrusciak-Talhari <i>et al.</i> 2011	0,68333	0,53333	1,28125	0,881-1,992
Rubiano <i>et al.</i> 2012	0,82759	0,68966	1,20000	0,955-1,464

Fonte: elaboração própria

Notas: RR - risco relativo; R(MI) – risco miltefosina; R(ME) – risco meglumina

Negrito – estudos com baixo risco de viés, segundo avaliação

Cálculo realizado com a ferramenta “Calculator EBEM”

Fonte: Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico. 2015²⁰

Dois estudos avaliaram o desfecho “taxa de cura em seis meses” em pacientes com idade entre 2 e 12 anos e não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os



grupos miltefosina e meglumina. As taxas de cura encontradas no estudo de Chrusciak-Talhari et al. (2011)²² foram de 63,15% (12/19) no grupo miltefosina versus 55,55% (5/9) no grupo meglumina ($p=0,65$). Machado et al. (2010)¹⁶ encontraram taxas de cura de 68,2% no grupo da miltefosina versus 70% no grupo da meglumina ($p=1,0$)²⁰.

No estudo de Rubiano et al. (2012)²³, o desfecho “cura definitiva” foi estratificado por idade. A miltefosina mostrou taxas de curas significativamente maiores do que a meglumina, tanto em pacientes menores de 7 anos (89,9% versus 57,1%, respectivamente, $p = 0,008$) quanto em maiores de 7 anos (80% versus 57,1%, respectivamente, $p = 0,06$)²⁰.

Rubiano *et al.* (2012)²³ relataram o desfecho “falha clínica”. Nesse estudo, a porcentagem de falha clínica foi significativamente menor com a miltefosina, quando comparada à meglumina (17,2% versus 31%, respectivamente; Diferença entre os grupos: 13,8%; IC 98% 4,5-32%)²⁰.

Quanto à segurança, a miltefosina apresentou eventos adversos de menor gravidade quando comparado ao antimoniato de meglumina. Os eventos adversos mais frequentes com a miltefosina foram os sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos e dor abdominal, e com a meglumina foram artralgia, mialgia e febre²⁰.

Uma revisão sistemática com metanálise, Reveiz et al. (2013)¹⁷, incluiu 5 dos 6 estudos considerados no PTC e, por isso, não foi incluída no PTC. De acordo com essa metanálise, a miltefosina não foi diferente da meglumina na taxa de cura completa em 6 meses (RR = 1,12; IC 95% 0,85 a 1,47; 4 ECR; $n = 584$), mas foi significativamente melhor na taxa de cura da doença causada pelas espécies *L. panamensis* e *L. guyanensis*, em 6 meses (RR = 1,22; IC 95% 1,02 a 1,46; 2 ECR; $n = 206$)²⁰.

Os autores do referido PTC recomendaram o uso de miltefosina para o tratamento da LT no Brasil, embasados nos resultados de eficácia e segurança e por ser uma opção de tratamento por via oral, que favoreceria o acesso do tratamento aos pacientes residentes em áreas com maior assimetria de saúde, como os municípios da Amazônia Legal, região mais afetada pela doença²⁰.

5.2. Análise de Impacto Orçamentário



Para fins do cálculo da estimativa do impacto financeiro, foram propostos os seguintes critérios de inclusão e exclusão para o uso da miltefosina, de acordo com a indicação solicitada pelo demandante:

Critério de inclusão: Diagnóstico confirmado de LT

Critério de exclusão: Gravidez; lactação; hipersensibilidade à miltefosina; pacientes portadores da síndrome de Sjögren-Larsson; comorbidades hepática e renal.

Consideraram-se os seguintes esquemas de tratamento para LT com antimoniato de meglumina e miltefosina:

- Antimoniato de meglumina, na dose de 20 mg Sb+5/kg/dia (máximo de 3 ampolas), via endovenosa, durante 20 dias.
- Miltefosina, na dose de 2,5 mg/kg/dia, dose máxima de 150 mg/dia (3 comprimidos) por via oral, durante 28 dias.

No que se refere ao medicamento atualmente recomendado, o antimoniato de meglumina, preconiza-se que todos os pacientes realizem o exame eletrocardiográfico (ECG) uma vez por semana (total de 3 ECGs por paciente) e uma cuidadosa ausculta cardíaca diária durante todo o tratamento, com o objetivo de detectar arritmias, o que exige a presença de um médico. Ademais, a via de administração de tal medicamento é parenteral, o que implica na necessidade de profissional enfermeiro para realização de tal procedimento.

O antimoniato de meglumina é uma droga tóxica e pode causar efeitos adversos graves, inclusive óbito. A droga de segunda escolha para o tratamento da LT é a anfotericina B (desoxicolato e lipossomal). A anfotericina B lipossomal é de uso hospitalar e é indicada como primeira escolha para os pacientes com disfunção renal, hepática e cardíaca. Dessa forma, pacientes que utilizaram antimoniato e desenvolverem alguma das disfunções citadas acima utilizarão a anfotericina B lipossomal. O custo unitário deste medicamento é de R\$ 55,38 (custo total do tratamento é R\$ 1.661,40, com base nos dados de 2016), sem considerar os custos da internação. Apesar da difícil estimativa de custos neste cenário da utilização da anfotericina B lipossomal (por não se ter a média dos pacientes que utilizam anfotericina B lipossomal por conta de reações adversas causadas pelo antimoniato), resta ponderar que custos adicionais estão associados ao tratamento atualmente instituído.



Quanto ao uso da miltefosina, não há recomendações de acompanhamento por meio de exames diagnósticos de média ou alta complexidade e não se exige acompanhamento clínico diário durante o uso do medicamento.

A difusão/implementação de um medicamento no SUS é gradativa, pois depende de fatores como a adesão dos profissionais, pacientes, e também da previsão de um plano de farmacovigilância e de como a tecnologia vai se comportar no mundo real. Nesse contexto, decidiu-se estimar o impacto orçamentário da incorporação da miltefosina por meio de cenários que simulam uma adesão gradativa, no intervalo de cinco anos, com aumento de 10% anualmente. Para isso, realizou-se uma estimativa de custos simplificada comparando a incorporação em um cenário conservador (quadro 3) e em um cenário agressivo (quadro 4). No conservador, estimou-se que no primeiro ano a incorporação alcançaria 10% do pacientes com LT; com um acréscimo de 10% anualmente, no quinto ano o uso da miltefosina seria em 50% dos casos. Já no cenário agressivo, estimou-se que no primeiro ano a incorporação iniciaria com 50% dos casos tratados com miltefosina e no quinto ano 90% dos casos estariam sendo tratados com esta droga.

Assumiu-se que o número de casos ao longo dos próximos cinco anos seria igual à média anual observada entre 2012 e 2014, de 20.681 casos de LT (Fonte: Sinan)⁹. Os quadros abaixo apresentam os custos de tratamento, assim como as estimativas de impacto orçamentário feitas nos cenários conservador e agressivo:

Antimoniato de meglumina	
Nº de ampolas/dia	3
Duração do tratamento (dias)	20
Preço unitário (R\$) da ampola ²	4,73
Custo de ECG por tratamento por paciente ³ (R\$)	15,45
Custo total do tratamento (R\$)/paciente	299,25



Quadro 1- Dados referentes ao custo do tratamento com antimoniato de meglumina no tratamento de leishmaniose tegumentar. ^{2,3} Custo com base no preço praticado em 2016; ³ Fonte: SIH/DATASUS

Miltefosina 50mg	
Nº de comprimidos/dia	3
Duração do tratamento (dia)	28
Preço unitário do comprimido (R\$)	6,77
Custo total do tratamento (R\$)/paciente	568,95

Quadro 2- Dados referentes ao custo do tratamento com miltefosina no tratamento de leishmaniose tegumentar – perspectiva do Ministério da Saúde. (Euro U\$1: R\$4,23 - pesquisa realizada 08/05/2018).

Cenário conservador				
	Antimoniato	Miltefosina	Custo total (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
Atual - 0%	6.188.789,25	0	6.188.789,25	-
Ano 1 - 10%	5.569.910,33	1180742,81	6.750.653,14	561.863,89
Ano 2 - 20%	4.951.031,40	2361485,63	7.312.517,03	1.123.727,78
Ano 3 - 30%	4.332.152,48	3542228,44	7.874.380,92	1.685.591,67
Ano 4 - 40%	3.713.273,55	4722971,25	8.436.244,80	2.247.455,55



Ano 5 - 50%	3.094.394,63	5903714,07	8.998.108,70	2.809.319,45
TOTAL				8.427.958,35

Quadro 3- Estimativa de impacto orçamentário em um cenário conservador, que se inicia com a incorporação de miltefosina a partir de 10% dos pacientes, com aumento anual de 10%, considerando os dados dos quadros 1 e 2 – perspectiva do Ministério da Saúde. (Euro U\$1: R\$4,23 - pesquisa realizada 08/05/2018)

Cenário agressivo				
	Antimoniato	Miltefosina	Custo total (R\$)	Impacto orçamentário
Atual - 0%	6.188.789,25	0	6.188.789,25	-
Ano 1 - 50%	3.094.394,63	5903714,07	8.998.108,70	2.809.319,45
Ano 2 - 60%	2.475.515,70	7084456,88	9.559.972,58	3.371.183,33
Ano 3 - 70%	1.856.636,78	8265199,71	10.121.836,49	3.933.047,24
Ano 4 - 80%	1.237.757,85	9445942,52	10.683.700,37	4.494.911,12
Ano 5 - 90%	618.878,93	10626685,3	11.245.564,27	5.056.775,02
Total				19.665.236,16

Quadro 4- Estimativa de impacto orçamentário em um cenário agressivo, que se inicia com a incorporação de miltefosina a partir de 50% dos pacientes, com aumento anual de 10%, considerando os dados dos quadros 1 e 2 – perspectiva do Ministério da Saúde. ((Euro U\$1: R\$4,23 - pesquisa realizada 08/05/2018)



Com base na previsão de consumo dos medicamentos no cenário conservador (quadro 3) e agressivo (quadro 4), o **impacto orçamentário anual** com a incorporação estima-se que varie de **R\$ 561.863,89 a R\$ 2.809.319,45 no primeiro ano** e de **R\$ 8.427.958,35 a R\$ 19.665.236,16 ao longo dos próximos cinco anos**. Não foram descontados do total os valores gastos pelo SUS com os profissionais envolvidos na atenção ao paciente, bem como os insumos utilizados para a administração parenteral do antimoniato de meglumina e outros medicamentos utilizados no casos de falhas terapêuticas ou reações adversas desenvolvidas pelo uso do antimoniato.

Apesar de difícil mensuração, vale destacar os custos indiretos que são experimentados pelo paciente quando este, sozinho ou acompanhado de cuidadores ou outros membros da família, precisa realizar diariamente o deslocamento de sua residência até uma unidade de saúde para receber a administração parenteral dos medicamentos. Como a maioria desses pacientes residem em áreas rurais com difícil acesso aos serviços de saúde, esse deslocamento resulta em perda de trabalho. Em última análise, essas variáveis impactam na perda de rendimentos e produtividade, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade.

O recurso para a aquisição do referido medicamento está previsto no orçamento do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS) para o ano de 2019.



6. IMPLEMENTAÇÃO

O medicamento foi inserido no plano de demandas de 2019 do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE/MS). A estimativa é que esteja disponível em março/2019, a depender da data de incorporação no SUS. Quando efetivamente incorporado, as recomendações para o uso da miltefosina serão divulgadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença, atualmente em elaboração, com previsão de ser publicado no primeiro semestre de 2019.



7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A Leishmaniose Tegumentar é uma doença negligenciada que permanece como relevante problema de saúde pública, ainda com incidência e prevalência consideráveis no País. Considerando o baixo interesse do mercado farmacêutico na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para doenças negligenciadas, a falta de inovação e as escassas alternativas terapêuticas para tratamento da LT, são necessárias novas estratégias que aumentem o acesso ao tratamento e à cura da doença, como a incorporação de novas tecnologias eficazes e seguras no SUS.

A literatura científica atualmente disponível mostrou que a miltefosina apresenta similaridade de eficácia e um melhor perfil de eventos adversos, quando comparada ao antimoniato de meglumina, medicamento atualmente utilizado como primeira linha no tratamento da LT. Além disso, apresenta a vantagem de ser um medicamento de uso oral, com o potencial de melhor perfil de adesão ao tratamento.



8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros da CONITEC, presentes na 50ª reunião ordinária, realizada no dia 10 de novembro de 2016, decidiram, por unanimidade, recomendar a incorporação de miltefosina para o tratamento de pacientes com leishmaniose tegumentar.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável.



9. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 40/2016 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose tegumentar” foi realizada entre os dias 5 e 26 de dezembro de 2016. Foram recebidas 9 contribuições, sendo 6 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

9.1. Contribuições técnico-científicas

Foram seis contribuições técnico-científicas, todas feitas por profissionais de saúde: quatro concordantes com a recomendação preliminar da Conitec e duas discordantes. Uma das contribuições de alteração do conteúdo foi incorporada ao documento, a saber: Na página 9 - Posologia e Forma de Administração, foram feitas as seguintes alterações no texto de: “**...dose máxima de 150 mg...**” para “**...dose máxima de 150 mg/dia...**”. Ademais um dos questionamentos referentes à incorporação gradativa do medicamento motivou alterações na escrita do trecho, para melhor entendimento.

No que se refere à contribuição que alerta sobre o impacto da incorporação da miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar humana no registro do medicamento destinado ao tratamento da leishmaniose visceral canina, cabe os seguintes comentários: Não existem restrições técnico-científicas ou jurídicas para a incorporação da miltefosina para o tratamento de humanos com leishmaniose tegumentar concomitante ao registro da referida droga para uso em cães com leishmaniose visceral. Isso porque o tratamento da leishmaniose visceral em cães não gera risco de seleção de cepas resistentes de parasitas causadores da leishmaniose tegumentar em humanos, pois se tratam de doenças causadas por espécies de *Leishmania spp.* diferentes.

A outra contribuição técnico científica sugeriu a utilização de ferramentas mais sofisticadas disponíveis atualmente como o uso do GRADE e de uma metanálise das medidas de associação. Como consideração, cabe ressaltar que o uso do GRADE certamente traria maior robustez à análise das evidências para a eficácia e segurança da miltefosina no tratamento da leishmaniose tegumentar, no entanto, nessa situação, o Parecer Técnico Científico (PTC) indicou que as informações disponíveis são suficientes, em um primeiro momento, para a tomada de



decisão. Isso porque, dentre os artigos publicados sobre o tema analisados no PTC, identificou-se uma revisão sistemática com meta-análise, recentemente publicada (2013). Dessa forma, entende-se como dispensável a necessidade da realização de uma meta-análise e o uso do GRADE nesta análise de incorporação de tecnologia.

9.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram três contribuições de opinião, sendo 2 realizadas por profissionais de saúde e 1 por paciente: duas concordantes com a recomendação preliminar da Conitec e uma discordante.

A contribuição de opinião discordante reivindica que outros medicamentos estejam disponíveis para os pacientes com LT. Tal contribuição não implicou em alterações no relatório, pois a incorporação da miltefosina não excluirá os medicamentos atualmente recomendados para o tratamento da LT.



10. RECOMENDAÇÃO FINAL

Na 52ª reunião da CONITEC realizada em 01 de fevereiro de 2017, plenária decidiu pela necessidade de encaminhar a demanda para avaliação da Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde antes de deliberar sobre o assunto, visto que o medicamento não possui registro na Anvisa e a lei que dispõe sobre a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS (Lei 12.401/2011) estabelece a vedação de dispensação, pagamento, ressarcimento ou o reembolso de medicamento sem registro na Anvisa. O tema foi retirado pauta para análise do Ministério da Saúde.

Sobre a dispensa de registro na ANVISA para incorporação e possibilidade legal de deliberação pela CONITEC e, de acordo com Parecer nº 00573/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU, não há conflito entre as Leis 9.782/99 e 8.080/90 – incluindo a Lei 12.401/2011, ou seja, o medicamento pode ser adquirido pelo Ministério da Saúde e suas entidades vinculadas, para uso em programas de saúde pública, por intermédio de organismos multilaterais internacionais, havendo, para tanto, a dispensa de registro. Dessa foram, a CONITEC pode analisar e recomendar sobre medicamentos nessas condições.

Os membros da CONITEC presentes na 66ª Reunião ordinária, no dia 09 de maio de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação no SUS de miltefosina para o tratamento de leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento.

Ressaltou-se ainda que a miltefosina é teratogênica até o quinto mês pós-tratamento e que mulheres com indicação para o uso desse medicamento devem utilizar métodos contraceptivos.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 345/2018.



11. DECISÃO

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.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a miltefosina para o tratamento da leishmaniose tegumentar em primeira linha de tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http:// conitec.gov.br/](http://conitec.gov.br/).

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



12. REFERÊNCIAS

- ¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2 ed. atual. - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 180 p.: il.
- ² Amato VS, Nicodemo AC, Amato JG, *et al.* Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 341–342.
- ³ Amato VS, Rabello A, Rotondo-Silva A, *et al.* Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Trop* 2004; 92:127–132.
- ⁴ Marzochi MC, Marzochi KB. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cad Saude Publica* 1994; 10 (Suppl. 2): 359–375.
- ⁵ Kassi M, Kassi M, Afghan AK, Rehman R, Kasi PM. Marring leishmaniasis: The stigmatization and the impact of cutaneous leishmaniasis in Pakistan and Afghanistan. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(10):1–3.
- ⁶ Gomes, Marcia Leite Sousa; Alves, Waneska A, Elkhoury A. Análise dos óbitos de leishmaniose tegumentar notificados no Sinan, Brasil - 2003. In: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, editor. XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2006.
- ⁷ Cechinel MP. Fatores Associados aos Desfechos Desfavoráveis do Tratamento da Leishmaniose Tegumentar: uma análise de situação na região sudeste, 2002 a 2006. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca; 2009.
- ⁸ World Health Organization. Neglected tropical diseases. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/ (Acesso em 25/10/2016)
- ⁹ Brasil, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Acesso em 24/06/2016: <http://sinan.saude.gov.br/sinan/>
- ¹⁰ World Health Organization. Leishmaniasis: magnitude of the problem. www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/ (Acesso em 26/03/2013).
- ¹¹ Basano Sergio de Almeida, Camargo Luís Marcelo Aranha. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev. bras. epidemiol.* [Internet]. 2004 Set [citado 2016 Out 26]; 7(3): 328-337. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300010&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300010>.
- ¹² Schubach, Armando Oliveira; Conceição-Silva, Fátima. Estado da Arte no Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Leishmanioses no continente americano.* / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 512p:il.;439-2
- ¹³ Campos JFF. Ação leishmanicida in vitro da miltefosine em formas promastigostas de *Leishmania (Leishmania) amazonenses*, *Leishmania (viannia) guyanensis*, *Leishmania (viannia) brasiliensis* e um estudo in vivo da sua eficácia no tratamento da leishmaniose cutânea



experimental [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2008. [Acesso em 15 de março de 2016]. Disponível em: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/1725/1/2008_JacksandraFariasFrancaCampos.pdf

- ¹⁴ Costa Filho, AV; Lucas, IC; Sampaio, RNR. Estudo comparativo entre miltefosina oral e antimoniato de N-metil glucamina parenteral no tratamento da leishmaniose experimental causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 41(4):424-427, jul-ago, 2008.
- ¹⁵ Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra L, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 2010;83(2):351-6.
- ¹⁶ Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villas-Boas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil. A randomized and controlled trial. PLOS Neglect Trop Dis. 2010;4(12):e912.
- ¹⁷ Reveiz L, Maia-Elkhoury AN, Nicholls RS, Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: a systematic review update. PLOS One. 2013;8(4):e61843.
- ¹⁸ OPAS. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, D.C.: OPS, 2013.
- ¹⁹ MICROMEDEX® Solutions. © 2016 Truven Health Analytics Inc. Miltefosine. Acesso via Periódicos Capes em 8/11/2016. Disponível em > www.periodicos.capes.gov.br.
- ²⁰ Ramos, MC & Elias, FTS. Parecer Técnico Científico - Miltefosina para tratamento de leishmaniose tegumentar americana: Evidências de eficácia e segurança. Programa de evidencias para políticas e tecnologias em saúde. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Ministério da Saúde. Brasília, 2015. Disponível em: <http://189.28.128.101/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=840&evento=6&v=true>
- ²¹ SOTO, J. *et al.* Efficacy of miltefosine for Bolivian cutaneous leishmaniasis. American journal of tropical medicine and hygiene, v. 78, p. 210-1, 2008.
- ²² CHRUSCIAK-TALHARI, A. *et al.* Randomized controlled clinical trial to access efficacy and safety of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis Caused by *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Manaus, Brazil. American journal of tropical medicine and hygiene, v. 84, p. 255-60, 2011.
- ²³ RUBIANO, L. C. *et al.* Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. Journal of Infectious Diseases, v. 205, n. 4, p. 684-692, 2012. Disponível em: < <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84856241410&partnerID=40&md5=9a26eb77027c7544db300a264440dd61> >
- ²⁴ GARCIA, B. M. *et al.* [Miltefosine versus meglumine antimoniate in the treatment of mucosal leishmaniasis]. Medicina, v. 74, p. 371-7, 2014.
- ²⁵ Brasil, Sistema de Informação (Tabnet). Acesso em 27/06/2016: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>
- ²⁶ Brasil, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acesso em 27/06/2016: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>