

Cenário atual do abastecimento dos medicamentos antileishmania no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)

Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV/DEIDT/SVS).*

Contextualização

O tratamento das leishmanioses no âmbito do SUS baseia-se nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e na disponibilização, à rede pública de saúde, dos medicamentos: Antimoniato de Meglumina, Desoxicolato de Anfotericina B, Anfotericina B Lipossomal, Isetionato de Pentamidina, Pentoxifilina e Miltefosina. Os documentos que norteiam as estratégias de tratamento recomendadas são o *Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar* (2017) e o documento *Leishmaniose Visceral: Recomendações clínicas para a redução da letalidade* (2011), disponíveis no Portal do Ministério da Saúde (MS): <https://bit.ly/3aifw9>.

As leishmanioses, são consideradas enfermidades zoonóticas e de transmissão vetorial e constituem um problema de saúde pública. Possuem um complexo ciclo biológico com diferentes espécies de reservatórios, de vetores e de parasitos, os quais causam, no ser humano infectado, um conjunto de manifestações clínicas que podem comprometer a pele e as mucosas, no caso da leishmaniose tegumentar (LT), e as vísceras, no caso da leishmaniose visceral (LV).

Estima-se que cerca de 350 milhões de indivíduos vivam em regiões e condições de suscetibilidade à infecção pelas leishmanioses. Registra-se 1,3 milhão de novos casos e 200.000 a 300.000 mortes por ano. O Brasil é o país das Américas com o maior número de casos de LT e LV.

Cerca de 90% da carga global de LV está concentrada no Brasil, Índia, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Quênia. Entre 2001 a 2017 foram registrados 59.769 casos de LV, o que equivale a uma média de 3.516 casos/ano. No contexto das Américas, o Brasil, em 2017, foi o país com maior número de casos reportados para a doença (4.239), seguido da Venezuela (40), Paraguai (31) e Colômbia (29).

Em relação à LT, 95% dos casos ocorrem no continente Americano, no Mediterrâneo, na Ásia Central e no Oriente Médio. Por sua vez, a LT na forma mucosa, ocorre principalmente nas Américas sendo a Bolívia, Brasil e Peru os países com maior registro dessa forma clínica.

Medicamentos antileishmania no âmbito do SUS

No Brasil, o tratamento medicamentoso recomendado para as leishmanioses é garantido no âmbito do SUS. O elenco terapêutico disponível (Quadro 1), compõe o Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), competindo ao MS, por intermédio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf), o seu financiamento, aquisição e distribuição às Unidades Federadas.

O MS previu para o ano de 2020, por meio do Plano Anual de Contratações (Pac), o investimento de R\$ 17.591.612,00 para a compra dos medicamentos antileishmania no âmbito do SUS. Esse investimento representa aproximadamente 5% do orçamento aprovado para o Cesaf no mesmo período.

QUADRO 1 Elenco terapêutico das leishmanioses no âmbito do SUS

Denominação comum brasileira	Apresentação
Antimoniato de meglumina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Solução injetável ■ Ampola contendo 5 mL de solução aquosa a 300 mg/mL ■ Caixa com 50 ampolas
Anfotericina B lipossomal	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pó liofilizado estéril para infusão intravenosa ■ Frasco-ampola contendo 50 mg de anfotericina B encapsulado em lipossomas ■ Caixa com 10 frascos-ampola com 10 filtros de 5 micra descartáveis estéreis
Desoxicolato de anfotericina B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pó líofilo Injetável ■ Frasco-ampola contendo 50 mg de pó líofilo + solução diluente (10 ml) ■ Caixa com 1 frasco-ampola
Isetionato de pentamidina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pó liofilizado injetável ■ Ampola contendo 300 mg de isetionato de pentamidina ■ Caixa com 5 ampolas
Pentoxifilina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comprimido revestido de liberação prolongada contendo 400 mg de pentoxifilina ■ Caixa com 20 comprimidos
Miltefosina	<ul style="list-style-type: none"> ■ Embalagem original: <ul style="list-style-type: none"> - Cápsula contendo 50 mg de miltefosina - Caixa com 56 cápsulas (8 blister com 7 comprimidos cada) ■ Reembalagem (Ministério da Saúde): <ul style="list-style-type: none"> - Cápsula contendo 50 mg de miltefosina - Caixa com 42 cápsulas (6 blister com 7 comprimidos cada)

Fonte: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), 2020.

Programação e distribuição dos medicamentos antileishmania no âmbito do SUS

Em novembro de 2019 foi realizada, em Brasília, a 1ª Oficina Anual de Programação dos Medicamentos para Leishmanioses. Durante esse evento foi pactuado

entre a gestão federal e estaduais da Vigilância Epidemiológica das Leishmanioses e da Assistência Farmacêutica a programação de medicamentos baseada em dados de histórico de consumo, periodicidade de distribuição das pautas, bem como a forma e período para o monitoramento do consumo dos medicamentos distribuídos (prestação de contas) (Tabelas 1 e 2).

TABELA 1 Calendário de distribuição dos medicamentos antileishmania no âmbito do SUS

Pauta	Autorização de envio	Entrega	Período de cobertura
1º	2ª quinzena de dezembro	Janeiro	Janeiro a março
2º	2ª quinzena de março	Abril	Abril a junho
3º	2ª quinzena de junho	Julho	Julho a setembro
4º	2ª quinzena de setembro	Outubro	Outubro a dezembro

Fonte: Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV).

TABELA 2 Calendário para monitoramento do consumo dos medicamentos antileishmania no âmbito do SUS

	Apresentação da prestação de contas	Período de prestação de contas
1	1ª quinzena de dezembro	Setembro a novembro
2	1ª quinzena de março	Dezembro a fevereiro
3	1ª quinzena de junho	Março a maio
4	1ª quinzena de setembro	Junho a agosto

Fonte: Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV).

Cenário de abastecimento dos medicamentos antileishmania no âmbito do SUS

Antimoniato de Meglumina

O Antimoniato de Meglumina é um antimonial pentavalente indicado para o tratamento de todas as formas clínicas da LT e da LV. O MS adquire, anualmente, uma média de 1,7 milhão de ampolas do medicamento, as quais são distribuídas em pautas trimestrais às Unidades Federadas ao longo do ano.

O estoque central do MS conta, atualmente, com cobertura para abastecimento de aproximadamente três meses. Há em curso nova aquisição visando manter a disponibilidade do medicamento à rede pública de saúde no período de abril de 2020 a abril de 2021, com a primeira entrega prevista para março de 2020.

Anfotericina B lipossomal

A anfotericina B lipossomal é um antibiótico antifúngico, macrocíclico e poliênico, indicado ao tratamento da LV e LT. A distribuição desse medicamento às Unidades Federadas ocorre trimestralmente, com base na Programação Anual de Medicamentos. No que concerne à dispensação do medicamento, o MS recomenda que a solicitação seja registrada em formulário digital, disponível na plataforma FormSUS, podendo ser acessado

por meio do seguinte link: <https://bit.ly/2QG4xss>. No formulário deve constar informações como a identificação do solicitante, do paciente, dados clínicos, doenças associadas, tratamento prévio, exames laboratoriais, critério para a indicação do uso, bem como os dados posológicos.

Em razão de cooperação internacional para o controle das leishmanioses em regiões endêmicas, o MS adquire esse medicamento via excepcionalidade de importação intermediada pela Organização Pan-americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), mediante apresentação da Declaração do Detentor da Regularização do Produto (DDR) no Brasil. Anualmente são adquiridos cerca de 120 mil frascos/ampola do medicamento.

O medicamento recebido pelo MS via importação excepcional é o mesmo com registro no Brasil. Nos últimos anos, em razão da demanda global para o medicamento, o fornecimento da anfotericina B lipossomal ao país passou a ser racionalizado, as aquisições com estimativa de entrega única precisaram ser revistas, considerando a capacidade produtiva do fabricante, sendo executadas em mais de uma parcela de entrega.

Esse formato de execução contratual, atrelado ao aumento da demanda brasileira pelo medicamento (Figura 1), culminou em período de indisponibilidade do medicamento na rede pública de saúde, vivenciado em 2019 e agravado em 2020. No ano de 2019 a alternativa à falta do medicamento foi o uso temporário e excepcional do complexo lipídico de anfotericina B, para os casos de LV.

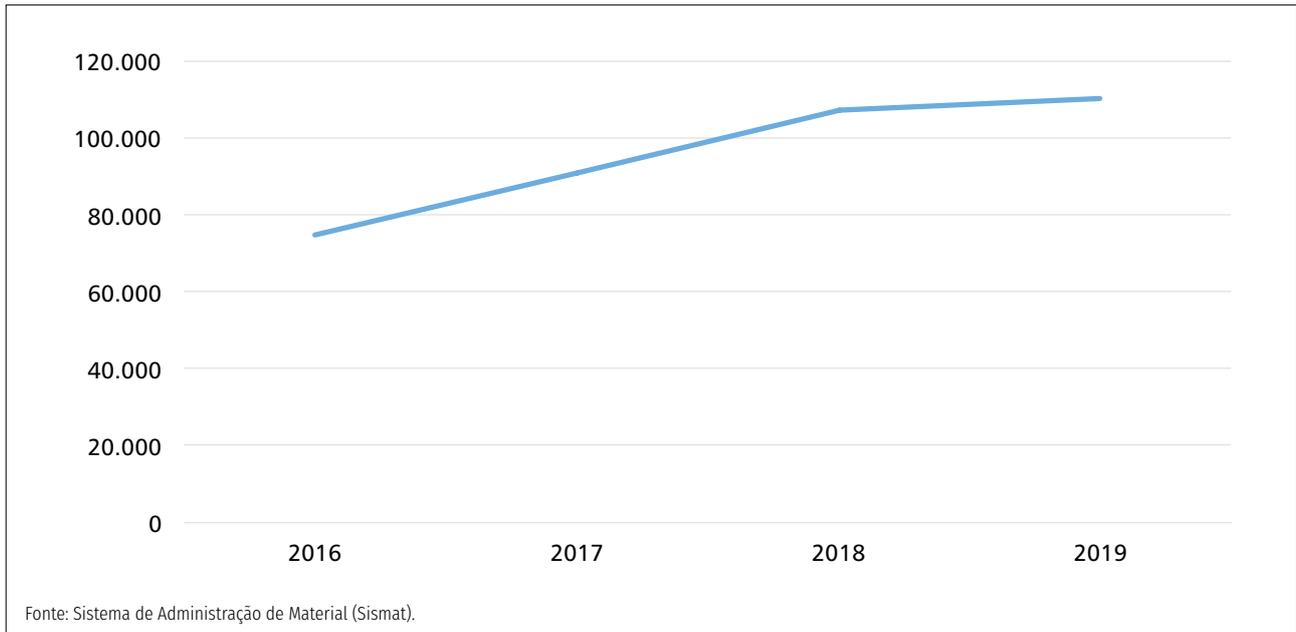


FIGURA 1 Histórico de distribuição da anfotericina B lipossomal (2016 a 2019)

O MS aguarda a entrega de 60.320 frascos-ampola do medicamento, cuja execução esteve inicialmente prevista para novembro de 2019 (30.320 frascos-ampola) e fevereiro de 2020 (30.000 frascos-ampola). Ademais, está em curso uma nova aquisição do medicamento planejada para o atendimento das demandas do segundo semestre de 2020 e primeiro semestre de 2021, com a entrega do quantitativo pretendida para junho de 2020. Atualmente, o MS conta com cobertura de abastecimento para o estoque central, inferior a um mês.

Desoxicolato de anfotericina B

O desoxicolato de anfotericina B é um fungistático ou fungicida indicado para o tratamento da LT, sendo distribuído às Unidades Federadas trimestralmente, mediante programação anual prévia.

Nota-se, nos últimos anos, uma queda no quantitativo de distribuição do medicamento (Figura 2), que pode estar atrelada às atualizações do manejo terapêutico dos pacientes com LV, com a retirada da recomendação de uso do desoxicolato de anfotericina b para esse grupo, e a ampliação dos critérios de indicação de uso da anfotericina B lipossomal.

O estoque central do MS para esse medicamento corresponde a aproximadamente 6 meses de cobertura de abastecimento, havendo, ainda, em relação ao Contrato em execução, 3.400 frascos/ampola do medicamento a serem recebidos em junho de 2020 (1.600 frascos-ampola) e agosto/2020 (1.800 frascos-ampola), para garantia da cobertura do exercício de 2020.

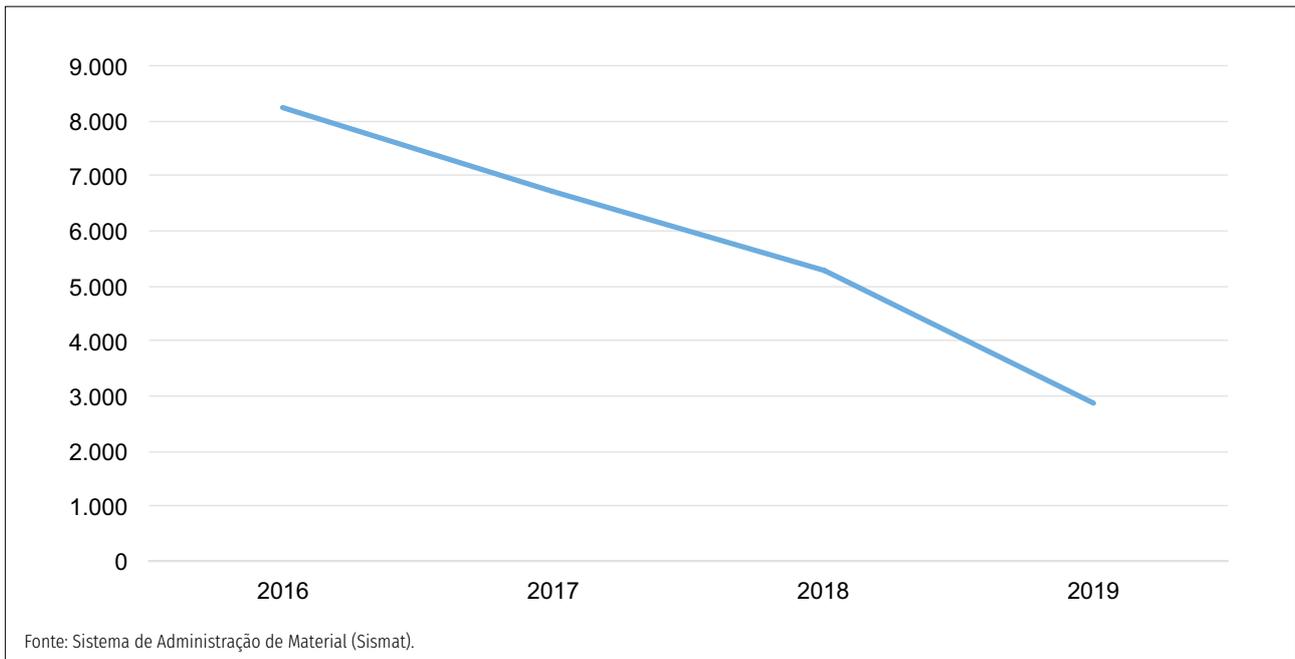


FIGURA 2 Histórico de distribuição do desoxicolato de anfotericina B (2016 a 2019)

Isetionato de pentamidina

As pentamidinas são pertencentes à classe das diamidinas aromáticas e podem ser usadas no tratamento da LT em áreas endêmicas dos continentes americano, asiático e africano. Indicada pelo MS para o tratamento da doença causada por *Leishmania guyanensis*, esse medicamento tem uso restrito a algumas Unidades Federadas do país.

O isetionato de pentamidina não possui registro sanitário ativo/vigente no Brasil, razão pela qual, o MS o adquire via excepcionalidade de importação com fulcro na Resolução – RDC nº 203/2017. Atualmente, o MS conta com cobertura de estoque central suficiente para o atendimento das demandas estimadas para o ano de 2020.

Pentoxifilina

Classificada como uma droga vasodilatadora periférica com propriedades hemorreológicas e atividade imunomoduladora, é indicada como medicamento adjuvante no tratamento da LT na forma mucosa. O seu uso isolado não é recomendado, devendo ser administrada concomitantemente com o antimonial de meglumina, objetivando a redução da toxicidade do antimonial e otimização do tempo de cura, o que busca evitar a exposição do usuário a um segundo ciclo de tratamento.

Na Programação de Medicamentos Anual 2020 foi estimado o consumo nacional de aproximadamente 50.000 comprimidos de pentoxifilina para atendimento da demanda nacional no exercício corrente, dessa forma, o quantitativo disponível atualmente no estoque central do MS é suficiente para garantir o abastecimento da rede pública de saúde para o período programado.

Miltefosina

A Portaria GM nº 56, de 30 de outubro de 2018 tornou pública a decisão de incorporar a miltefosina para o tratamento da LT em primeira linha de tratamento no âmbito do SUS. Atualmente esse medicamento representa a única alternativa de tratamento oral da LT no Brasil.

A miltefosina, como medicamento antileishmania, foi originalmente desenvolvido em parceria com a Aeterna Zentaris e o Programa Especial de Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da OMS (TDR). Ela foi registrada na Índia em 2002 para o tratamento da LV e atualmente é regulamentada também na Alemanha e Estados Unidos da América. No Brasil, esse medicamento não possui registro sanitário ativo/vigente pela Anvisa, razão pela qual o MS conduz uma aquisição internacional via OPAS/OMS. Nesse momento aguarda-se o deferimento da licença de importação pela Anvisa para embarque da primeira parcela da importação em curso.

Devido ao perfil teratogênico, a miltefosina foi incluída à Lista “C1” da Portaria nº 344/98, a qual aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. A Resolução – RDC nº 337, de 11 de fevereiro de 2020, dispõe sobre os critérios de uso da miltefosina no país, estabelecendo, entre outras coisas, a obrigatoriedade do preenchimento e assinatura, pelo profissional prescritor e usuário, do Termo de Responsabilidade/Esclarecimento para fins de dispensação do medicamento.

Atualmente, o MS tem trabalhado na atualização dos documentos norteadores do tratamento das leishmanioses no âmbito do SUS, visando abordar as recomendações terapêuticas preconizadas para a miltefosina. Ademais, em parceria com laboratório público oficial, têm-se discutido a readequação de bula e embalagem do produto original, visando o atendimento dos critérios de controle estabelecidos pela Portaria nº 344/98 e RDC nº 337/2020.

A disponibilidade do tratamento, assim como as respectivas recomendações sobre a terapêutica preconizada e as medidas de controle do uso do medicamento na rede pública de saúde, estão previstas para o segundo semestre de 2020.

Recomendações

Em face da criticidade do abastecimento para o medicamento anfotericina B lipossomal, o MS informa:

- Em caráter excepcional, o medicamento anfotericina B lipossomal está temporariamente restrito ao tratamento dos casos diagnosticados com LV que atendam os critérios já estabelecidos pelo Programa de Vigilância e Controle da LV (PVC-LV);
- Para o tratamento das formas clínicas de LT deverá ser adotado com prioridade o uso do antimoniato de meglumina, quando possível via intralesional. Estarão disponíveis as outras alternativas terapêuticas para o tratamento da LT (desoxicolato de anfotericina B; isetionato pentamidina; pentoxifilina), cuja indicação de uso deverá atender as condições clínicas do paciente bem como as recomendações de tratamento vigentes (documentos norteadores disponíveis em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z>);

» Considerando a expectativa de aumento do consumo dos medicamentos que suprirão à insuficiência de estoque da anfotericina B lipossomal no tratamento da LT, será acrescido, quando necessário e em função do estoque local disponível, uma margem de segurança de estoque até o limite de 25% do quantitativo programado para 2020.

- Em caso de desabastecimento total de estoque do medicamento anfotericina B lipossomal para o tratamento da LV, o MS disponibilizará o complexo lipídico de anfotericina B como alternativa terapêutica;

Referências

1. Barbeitas M, Sagodira S. Perspectivas para melhorar o acesso a miltefosina; 2018. Drugs for Neglected Diseases Negligenciadas. InfoLEISH: Boletim informativo da redeLEISH – 3ª edição. Disponível em: https://www.dndial.org/wp-content/uploads/2018/07/InfoLeish_2018_PORT.pdf?x86209.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 337, de 11 de fevereiro de 2020. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-337-de-11-de-fevereiro-de-2020-243135104>.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 365: Miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar, Brasília; 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Miltefosina_LeishmanioseTegumentar.pdf.
4. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 199: Pentoxifilina no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Mucosa, Brasília; 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Pentoxifilina_Leishmaniose_final.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020, Brasília; 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>.

6. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Revisão rápida sobre o uso e medidas de controle do uso de miltefosina para o combate à leishmaniose humana, Brasília; 2019. Disponível em: https://sei.saude.gov.br/sei/controlador.php?acao=procedimento_trabalhar&acao_origem=protocolo_pesquisa_rapida&id_protocolo=13345502&infra_sistema=100000100&infra_unidade_atual=110000205&infra_hash=ce9ab5abc93fae47134a4d5c11369a308d7fe2d456b6ca21fb694fc72a76616e.
7. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Leishmaniose Visceral: Recomendações clínicas para redução da letalidade - Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília; 2011. Disponível em: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/14/lv_reducao_letalidade_web_revisado.pdf.
8. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar, Brasília; 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf.
9. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria Executiva. Plano Anual de Contratações: PAC 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/10/PAC2020-UASG250005-novembro-2019.pdf>.
10. Organización Panamericana de la Salud. Manual de Procedimientos para Vigilancia y Control de las Leishmaniasis en las Americas. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

***Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT):** Cristianne Aparecida Costa Haraki, Julio Henrique Rosa Croda. **Coordenação-Geral de Vigilância de Zoonoses e Doenças de Transmissão Vetorial (CGZV/DEIDT/SVS):** Ana Carolina Mota de Faria, Camila Fernanda dos Santos Santana, José Nilton Gomes da Costa, Kathiely Martins dos Santos, Lucas Edel Donato, Marcia Leite de Sousa Gomes, Swamy Lima Palmeira, Francisco Edilson Ferreira de Lima Júnior, Marcelo Yoshito Wada.