



Relatório técnico e posição do Departamento de Hanseníase da SBD sobre o esquema único de tratamento da hanseníase U-MDT

O Brasil ainda apresenta números expressivos de hanseníase, e acabar com a doença deve ter como base – fundamentalmente – a promoção do diagnóstico e tratamento precoces dos doentes para interrupção da cadeia de transmissão, assim como a contínua e cuidadosa avaliação dos contatos. Além disso, a introdução da multidrogaterapia (MDT), em 1981, foi um grande progresso nos programas de hanseníase, em todo o mundo.

Em 2018, o Ministério da Saúde (MS) pretende implantar um regime único de tratamento para a hanseníase, no Brasil. O esquema utiliza as três drogas (rifampicina, dapsona e clofazimina, tal qual o tratamento atual de multibacilares) por um período de apenas seis meses, independentemente da classificação operacional (paucibacilar ou multibacilar).

A intenção do MS é aumentar a adesão ao tratamento mais curto (para multibacilares), reduzir os efeitos adversos decorrentes do uso prolongado das drogas e reduzir falhas decorrentes da classificação operacional baseada no número de lesões.

Segue um arrazoado técnico relacionado à eficácia e segurança desse novo regime, assim como algumas ressalvas que devem ser cautelosamente observadas.

No início da implantação da MDT, os pacientes multibacilares eram tratados até a baciloscopia se tornar negativa. Em 1994, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou um regime de doses fixas com 24 doses, independentemente da negativação da baciloscopia, porque após esse tempo de tratamento os bacilos encontrados não eram viáveis e eram progressivamente eliminados numa escala logarítmica de 0.66/ano da sua carga bacilar inicial. Essa teoria só foi confirmada anos após essa medida ter sido implementada.^{1,2}

Em 1998, a OMS recomendou a redução do tempo de tratamento dos pacientes multibacilares para 12 meses. Neste caso, também somente após a implementação, foi observada eficácia similar entre os regimes de 12 e 24 doses.^{3,4} Essas duas mudanças de tempo de tratamento foram baseadas em dados epidemiológicos de observações clínicas: pacientes multibacilares que abandonaram o tratamento retornaram depois de algum tempo e se encontravam curados e houve queda do percentual dos pacientes multibacilares com alta carga bacilar.

Apesar do sucesso da MDT, a dificuldade na classificação correta do caso, o tempo de tratamento prolongado e a dificuldade na adesão do paciente, motivaram o



Comitê Técnico Consultivo da OMS já em 2002 a discutir a necessidade de regimes mais simples de tratamento. A OMS chegou a recomendar a adoção de esquema único MB para todos os pacientes. Esta não foi adotada pelo Brasil sem que existissem estudos que demonstrassem ser um esquema aceitável. Nesse encontro recomendou-se a realização de estudos para investigar a viabilidade de um regime uniforme multidroga terapia (U-MDT) para pacientes PB e MB.⁵

Seguindo essa recomendação, um estudo aberto, sem grupo controle, foi iniciado na Índia e China para avaliar a eficácia do esquema U-MDT. Esse esquema terapêutico se baseia num regime único de tratamento para todos os pacientes independentemente da classificação clínica, e é composto por uma dose mensal supervisionada de rifampicina, dapsona e clofazimina e diária autoadministrada de dapsona e clofazimina durante seis meses. Essa pesquisa incluiu 2091 pacientes PB e 1298 pacientes MB e todos receberam o mesmo esquema terapêutico: rifampicina e clofazimina em doses mensais e clofazimina e dapsona diariamente por 6 meses. Foi concluído que o esquema UMDT foi eficaz nos grupos PB e MB, com 2 recidivas no grupo PB e 4 recidivas no grupo MB, no seguimento de 5 anos.⁶

Estudo da China acompanhou 144 pacientes MB com baciloscopia positiva (média de IB=3 e mais de 18% com IB médio maior ou igual a 4) e obteve seguimento de 8 anos em 72 pacientes. Os autores verificaram uma frequência aceitável de reações e apenas uma recidiva com estimativa de 1.3% ou 0.035 por 100 pacientes-ano. Todos negativaram a baciloscopia ao final de 8 anos de seguimento.⁷

Em Bangladesh, um estudo comparou 918 pacientes em U-MDT com 694 com regime de 12 doses e constatou que a queda do IB foi semelhante nos dois grupos. O estudo avaliou pacientes MB, incluindo os que foram considerados positivos na baciloscopia, sendo 56% (n=380) classificados como positivos altos, se tinham pelo menos um local com 4+ ou mais. Com seguimento de 8 anos (previsão de 10 anos), e seguimento médio de 7 anos nos dois grupos (25 % dos pacientes foram seguidos por 9 anos e 7% por 10 anos), não houve recidivas nem diferenças nos dois grupos quanto a proporção de negatificação baciloscópica e nem na taxa de queda. Todos casos (exceto 2) negativaram em até 8 anos. Não houve randomização, mas não houve diferença para sexo, idade e proporção de IB positivo.⁸

Diante da necessidade de estudo considerando a realidade epidemiológica brasileira, em março de 2007, um grupo de pesquisadores brasileiros iniciou um estudo randomizado, controlado, que acompanhou os pacientes até janeiro de 2015. Esse estudo foi realizado em dois centros de referência: Fundação Alfredo da Matta (FUAM) em Manaus e Centro de Dermatologia Dona Libânia (CDERM) em Fortaleza. Um total de 613 pacientes multibacilares foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de tratamento 323 fizeram esquema de 6 doses (U-MDT) e 290 fizeram o



esquema regular com 12 doses (R-MDT). Destes, 439 (71,7%) completaram o acompanhamento de 5 anos (239 U-MDT e 200 R-MDT). Durante todo o seguimento foram avaliadas as frequências de recidivas e de reações hansênicas, a evolução do IB e a progressão de incapacidades. Não houve diferenças entre os grupos estudados para frequência de reações e incapacidades e diminuição do IB. Análises considerando os pacientes com IB alto não mostraram diferenças entre os grupos. O IB estudado não foi por média, utilizaram análise individual de cada paciente do estudo. Esse estudo encontrou uma taxa mais elevada de recaídas no grupo U-MDT, mas sem diferença estatisticamente significativa em comparação com R-MDT (com limite superior do intervalo de confiança inferior a 1%).

Durante o período de seguimento ativo, foram 4 recaídas no grupo de 6 doses e nenhum no de 12 doses. Após o período ativo de seguimento, reportaram mais 3 recaídas no grupo de 6 doses e 1 recaída no grupo de 12 doses. Os autores estimaram que a taxa de recaída em 10 anos seria 4,4% em uma análise sensitiva superestimada, considerando que o tempo de acompanhamento passivo não permite definir uma taxa.⁹

Três casos de recaída tiveram seu genoma completo estudado, e nesse estudo, os autores colocam a reinfecção como uma forte possibilidade de causa de recaídas¹⁰. As recaídas tardias com bastante tempo após o fim de tratamento vem sendo citada em diversos trabalhos. Isso é uma grande possibilidade em áreas hiperendêmicas e com contatos doentes próximos ao paciente tratado, independentemente do esquema utilizado.

Essa pesquisa contou com um comitê científico independente de *experts*, composto por: *Celina Turchi, Diana Lockwood, Euzenir Sarno, Ji Bahun, Maria Leide de Oliveira, Paulo Machado, Sinésio Talhari e V. Pannikar*, que não foram autores de nenhum dos manuscritos para evitar conflito de interesse.

Um possível questionamento desses resultados se refere ao tempo relativamente curto de seguimento, que não permitiria a detecção de casos de recidivas tardias. No entanto, estudos anteriores relataram uma taxa mais elevada de recaídas precoces do que tardias. Um estudo com tamanho de amostra adequado mostrou que o risco de recaídas precoces, definidas como observadas antes de 5 anos após a conclusão do tratamento, é maior do que o risco de recaídas tardias.¹¹ Um estudo recente acompanhou 2183 pacientes (41%MB), a taxa de recidiva foi de 6,1 /1000 pacientes/ano; 72% das recidivas ocorreram nos primeiros 3 anos após o tratamento e 95% dentro dos 5 anos após.¹² Com base nessas evidências, pode-se considerar que esse tempo de seguimento foi suficiente para detectar recaídas precoces, que, de acordo com estudos publicados, podem representar a maioria



desses eventos. Considerando a hipótese de que esses pacientes estariam tratados de forma insuficiente, a recorrência da doença é esperada de forma mais rápida.

A metodologia robusta empregada no estudo brasileiro com randomização e recrutamento longo, grupo controle, acompanhamento bem estabelecido e análise epidemiológica de alto nível, o tornam um marco na avaliação de esquemas terapêuticos da hanseníase. Este estudo deu origem a 14 publicações, alguns abordando aspectos sorológicos e genômicos. Dentre os mais de 800 pacientes recrutados, quase 60% tinham IB positivo¹³ e destes 65% tinham IB igual ou acima de 3+.

Recentemente, a OMS recomendou a aplicação do U-MDT em documento que define as estratégias globais da hanseníase no quadriênio 2017/2020.¹⁴

“Key tenets of the Global Leprosy Strategy for the next five years (2016–2020) will include early detection of all patients before they develop disabilities, prompt treatment with a uniform MDT regimen with shortened duration (in the case of MB), inclusion of persons affected by leprosy, enhancing of research especially in the area of prevention, new diagnostics and stigma reduction, and promotion of wider partnerships.”

Em novembro de 2017, foi criado um Comitê Técnico Assessor de hanseníase da secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CTA-Hanseníase/SVS/MS). Este comitê se reuniu em dezembro de 2017 para discutir a opção do MS na adoção desse esquema no Brasil e a maioria foi a favor do novo esquema. As entidades que se manifestaram contrariamente não apresentaram dados publicados que pudessem contrariar a decisão. Esse comitê é consultivo, não tendo caráter decisório. O Ministério da Saúde, após ouvir todas as considerações, definiu as suas diretrizes.

A OMS recentemente divulgou um sumário executivo adotando o esquema único de 6 doses para PB (posteriormente ao MS) e, ainda, mantendo 12 doses para MB. O documento completo de diretrizes ainda não foi publicado e, portanto, não se tem acesso às discussões realizadas. A entrada da clofazimina no esquema PB pode auxiliar em casos duvidosos de classificação, os estudos existentes não demonstram que a pigmentação como efeito adverso é um problema para adesão, e ainda pode auxiliar na melhoria do esquema como ação imunomoduladora dentro do macrófago¹⁵. As evidências dos estudos internacionais e brasileiro suportam essa mudança.

O arsenal terapêutico da hanseníase é limitado e ainda não há novas drogas mais eficazes disponíveis. Até o momento, não existe nada a curto e médio prazos para substituir a MDT, que obrigatoriamente deve estar acessível ao maior número de pacientes possível. Os dados atuais parecem indicar que o U-MDT pode ser



implantado, não existindo evidências contrárias à redução da duração do esquema terapêutico para seis meses. A Diretoria da SBD convidou o investigador principal do estudo brasileiro, Gerson Penna, e o presidente da Sociedade Brasileira de Hansenologia (SBH), Claudio Salgado, para debater o tema, mas nessa reunião não foram apresentadas evidências científicas além das já relatadas. Dessa forma, o Departamento de Hanseníase da SBD entende que a decisão do Ministério da Saúde em implantar o esquema U-MDT é pertinente pelas evidências científicas existentes. Em nenhuma das mudanças anteriores de encurtamento do regime terapêutico havia evidências científicas que sustentassem a mudança, ao contrário do que temos hoje.

Nesse íterim, é importante salientar que as pesquisas que embasam cientificamente a decisão do MS foram conduzidas em centros de referência, com supervisão dos doentes que não corresponde à realidade das extremidades do Sistema Único de Saúde (SUS), em que a maior parte dos doentes é seguida por profissionais não dermatologistas, e às vezes, sequer médicos. A operacionalização pragmática desse novo regime deve ser monitorada com cautela, buscando a possibilidade de desfechos menos favoráveis que os encontrados nos ensaios clínicos.

De fato, resultados de pesquisas, quando implantadas no campo, sofrem outros fatores operacionais e epidemiológicos, principalmente locais, a introdução do novo regime terapêutico deve ser efetivamente monitorada pelas coordenações nacional e estaduais. A sua viabilidade e manutenção no sistema, deverá considerar a possibilidade de prorrogação, reintrodução e ou substituição dos fármacos conforme diretrizes já estabelecidas, nos casos que requeiram uma estratégia diferenciada e prolongada.

Esse alerta deve ser salientado, especialmente, para casos multibacilares, com grande infiltração cutâneo/neural e índice baciloscópico alto, cujo *clearance* bacilar é sabidamente mais lento, e sua importância na cadeia de transmissão é maior. Os estudos de 12 e 24 doses demonstraram que mesmo com redução do tempo de tratamento, a melhora clínica e a redução do IB continuavam ocorrendo. Os estudos de 6 doses obtiveram mesmo resultado, porém a mesma recomendação de prolongamento de tratamento já existente para 12 doses deve permanecer.

Em reunião do Comitê Técnico Assessor, ocorrida em abril de 2018, o Ministério da Saúde apresentou e discutiu sistema de vigilância pós-tratamento com acompanhamento anual clínico e baciloscópico. Também foram discutidas possibilidades de realização de ciclo adicional de 6 doses MB para tais casos mais avançados em pacientes muito infiltrados ou em que exista resposta insuficiente, além dos esquemas substitutivos para efeitos adversos em que a droga seja suspensa.

No cronograma apresentado pela Gerência Nacional do Ministério da Saúde, a proposta seria submetida à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS



(CONITEC), e seriam feitas reuniões macrorregionais e videoconferências com as coordenações estaduais. Ainda foram abordados o sistema de vigilância e esquemas de tratamento para casos de resistência medicamentosa, complementando as ações de controle que o ministério já vem incentivando com projetos de busca ativa e diagnóstico precoce de casos.

DIANTE DESSES FATOS, O DEPARTAMENTO DE HANSENÍASE DA SBD ESCLARECE QUE:

- 1- A SBD entende que acabar com a hanseníase no Brasil depende de uma ostensiva busca pelo diagnóstico precoce e reavaliação ativa e contínua dos contatos;**
- 2- A decisão em implantar o esquema U-MDT é do Ministério da Saúde e não da SBD;**
- 3- A decisão do Ministério da Saúde em implantar o esquema U-MDT é pertinente pelas evidências científicas existentes até o momento;**
- 4- Embora confiemos (SBD) nos estudos que embasaram a mudança, acompanharemos com cautela e vigilância o desfecho do esquema U-MDT, especialmente nos casos multibacilares;**
- 5- Uma vez que resultados de pesquisas implantadas no campo sofrem outros fatores operacionais e epidemiológicos, a introdução do novo regime terapêutico deve ser efetivamente monitorada pelas coordenações nacional e estaduais;**
- 6- A SBD deve auxiliar o monitoramento por meio dos seus Serviços Credenciados e acompanhará casos MB com alto IB quanto à resposta terapêutica;**
- 7- O Comitê Técnico Assessor do MS, em reunião ocorrida em abril de 2018, discutiu a possibilidade de realização de ciclo adicional ao de 6 doses MB para casos mais avançados em pacientes muito infiltrados ou em que exista resposta insuficiente – a critério do médico avaliador;**
- 8- A SBD poderá propor discussões sobre o U-MDT com experts da área aberto aos associados, de acordo com as decisões do Ministério da Saúde.**
- 9- A SBD acompanha com cautela a implantação do novo esquema U-MDT.**
- 10- A SBD entende ser fundamental a discussão com os estados e, principalmente, passar pelo processo de aprovação da CONITEC.**

1 de junho de 2018

Departamento de Hanseníase da SBD

Egon Daxbacher, Ewalda Stahlke e Sandra Durães





REFERÊNCIAS

- 1- WHO study Group on Chemotherapy. Chemotherapy of Leprosy: Report of a Study Group. WHO Technical Report Series, 847. Geneva; 1994.
- 2- World Health Organization. Enhanced global strategy for further reduce the disease burden due to leprosy (plan period 2011-2015). Regional Office for South-East Asia, New Delhi, 2009.
- 3- Dogra S, Kumaran MS, Narang T, Radotra BD, Kumar B. Clinical characteristics and outcome in multibacillary (MB) leprosy patients treated with 12 months WHO MDT-MBR: a retrospective analysis of 730 patients from a leprosy clinic at a tertiary care hospital of Northern India. *Lepr Rev.* 2013; 84:65-75.
- 4- Rao PN, Suneetha S, Pratap DV. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev.* 2009;80:143-55.
- 5- WHO Leprosy Elimination Project: Status Report 2002. WHO/CDS/CPE/CEE, 2003.
- 6- Manickam P, Mehendale SM, Nagaraju B, Katoch K, Jamesh A, Kutaiyan R, Jianping S, Mugudalabetta S, Jadhav V, Rajkumar P, Padma J, Kaliaperumal K, Pannikar V, Krishnamurthy P, Gupte MD. International open trial of uniform multidrug therapy regimen for leprosy patients: Findings & implications for national leprosy programmes. *Indian J Med Res.* 2016;144(4):525-35.
- 7- Yan L, Shen J, Yu M, Zhang G, Li J, Yu X. Result of eight years follow up among multibacillary patients treated with Uniform Multidrug Therapy in China. *Lepr Rev.* 2016 ;87:314-21.
- 8- Butlin CR, Pahan D, MaugAkJ, Withington S, Nicholls P, Alam K, et al. Outcome of 6 months MB-MDT in MB patients in Bangladesh - Preliminary results. *Lepr Rev.* 2016; 87:171-82.
- 9- Penna, GO.; Bühner-sékula S; Kerr, LRFs; Stefani MMA; Rodrigues I C; Araujo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (u-mdt/ct-br): results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005725. doi: 10.1371/journal.pntd.0005725.
- 10- Stefani MMA, Avanzi C, Bühner-Sékula S, Benjak A, Loiseau C, Singh P, Pontes MAA, Gonçalves HS, Hungria EM, Busso P, Piton J, Silveira MIS, Cruz R, Schetinni A, Costa MB, Virmond MCL, Diorio SM, Dias-Baptista IMF, Rosa PS, Matsuoka M, Penna MLF, Cole ST, Penna GO. Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jun 15;11(6):e0005598.
- 11- Kurz XM, Declercq EE, Vellut CM. Rate and time distribution of relapses in multibacillary leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1989; 57: 599–606.
- 12- Prabu R, Manickam P, Mahalingam VN, Jayasree P, Selvaraj V, Mehendale SM. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. *Lepr Rev.* 2015 Dec;86(4):345-55.
- 13- Moura, RS; Penna GO; Cardoso L; Andrade Pontes MA; CRUZ R; Gonçalves H; et al. Description of leprosy classification at baseline among patients enrolled at the uniform multidrug therapy clinical trial for leprosy patients in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1280-4. doi: 10.4269/ajtmh.14-0049.
- 14- World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016 - 2020: Accelerating Towards a Leprosy-Free World. World Health Organization, Regional Office for South-East Asia, WHO; 2016. <http://www.who.int/lep/resources/9789290225256/en/>
- 15- Yoon GS, Keswani RK, Sud S, Rzczycki PM, Murashov MD, Koehn TA, et al. Clofazimine biocrystal accumulation in macrophages upregulates interleukin 1 receptor antagonist production to induce a systemic anti-inflammatory state. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(6):3470-9. doi: 10.1128/AAC.00265-16.



REFERÊNCIAS COMPLEMENTARES:

Cruz RCS, Bühner-Sékula S, Penna MLF, Penna GO, Talhari S. Leprosy: current situation, clinical and laboratory aspects, treatment history and perspective of the uniform multidrug therapy for all patients. *An Bras Dermatol.* 2017;92(6): 764-77.

Ferreira IPS; Bühner-Sékula S; De oliveira M R F; Gonçalves H; Pontes MAA.; Penna ML, et al. Patient profile and treatment satisfaction of Brazilian leprosy patients in a clinical trial of uniform six-month multidrug therapy (U-MDT/CT-BR). *Lepr Rev* 2014;85(4):267-74.

Penna MLF; Bühner-Sékula S; Pontes MAA; Cruz R; Gonçalves H; Penna GO. Results from the Clinical Trial of Uniform Multidrug Therapy for Leprosy Patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Decrease in Bacteriological. *Lepr Rev* 2014;85(4):262-6.

Penna GO; Pontes MA; CRUZ R; Gonçalves H; Penna MLF; Bühner-Sékula S. A clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil: rationale and design. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107 (S1): 22-7.

Gonçalves H; Pontes MA; Bühner-Sékula S; Cruz R; Moraes, MEA; Penna GO. Brazilian clinical trial of uniform multidrug therapy for leprosy patients - the correlation between clinical disease types and adverse effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012: 107 (S1):.74-8.

Penna MLF; Bühner-Sékula S; Pontes MA; Cruz R; Penna G O. Primary Results of Clinical Trial for Uniform Multidrug Therapy for Leprosy Patients In Brazil (U-MDT/CT-BR): Reactions Frequency In Multibacillary Patients. *Lepr Rev* 2012;83(3):308-19.

Hungria EM; Oliveira RM; Penna GO; Aderaldo LC; Pontes MA; Cruz R; Gonçalves H; Penna M LF; Kerr LRFS; Stefani MMA; Bühner-Sékula S - Can baseline ML Flow test results predict leprosy reactions? An investigation in a cohort of patients enrolled in the uniform multidrug therapy clinical trial for leprosy patients in Brazil. *Infect Dis Poverty.* 2016;5(1):110.

Hungria EM; Bühner-Sékula S; Oliveira RM; Aderaldo LC; Pontes MAA; Cruz R; Gonçalves H; Penna MLF; Penna GO ; Stefani MMA. - Leprosy Reactions: The Predictive Value of *M. leprae*-Specific Serology Evaluated in a Brazilian Cohort of Leprosy Patients (U-MDT/CT-BR)", *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):e0005396. doi: 10.1371/journal.pntd.0005396.

Benjak A, Avanzi C, Singh P, Loiseau C, Girma S, Busso P, Pontes ANB, Miyamoto Y, Namisato M, Bobosha K, Salgado CG, Silva MB, Bouth RC, Frade MAC, Bernardes Filho F, Barreto JG, Nery JAC, Bühner-Sékula S, Lupien A, Al-Samir, Al-Qubati AR, Alkubati AS, Bretzel G, Vera-Cabrera L, Sakho F, Johnson CR, Kodio M, Fomba A, Sow SO, Gado M, Konaté O, Stefani MMA, Penna GO, Suffys PN, Sarno EN, Moraes MO, Rosa PS, Baptista IMFD, Spencer JS, Aseffa A, Matsuoka M, Kai M & Cole ST. Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*. *Nat Commun.* 2018;9(1):352. doi: 10.1038/s41467-017-02576-z.



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE DERMATOLOGIA**

Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health*. 2008;13(5):594-602. doi: 10.1111/j.1365-3156.2008.02045.x.

Shen J, Yan L, Yu M, Li J, Yu X, et al. Six years' follow-up of multibacillary leprosy patients treated with uniform multi-drug therapy in China. *Int J Dermatol*. 2015;54(3):315-8