

**Exclusão da rifampicina para
quimioprofilaxia de contatos de
pacientes com hanseníase**

Fevereiro/2020



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**Exclusão da rifampicina para
quimioprevenção de contatos de
pacientes com hanseníase**

2020 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.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração Geral

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE –
CMATS/CGGTS/DGITS/SCTIE/MS



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 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 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.



Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/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, está estipulado no Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	2
2.	APRESENTAÇÃO	4
3.	CONTEXTUALIZAÇÃO	4
4.	SOLICITAÇÃO DE EXCLUSÃO	5
5.	A DOENÇA.....	6
6.	PROJETO PEP-HANS BRASIL.....	7
7.	TRATAMENTO	10
8.	JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO	11
9.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	12
10.	REFERÊNCIAS	13



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: rifampicina 300mg, cápsula e 20mg/ml, suspensão oral.

Indicação: quimioprofilaxia de contatos de pacientes com hanseníase.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS).

Contextualização: O termo mais amplamente utilizado para a quimioprofilaxia e/ou imunoprofilaxia é “profilaxia pós-exposição (PEP)”. A PEP pode ser usada para expressar quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia, ou ainda, para ambas. Embora a intervenção seja simples, a administração de uma única dose de rifampicina aos contatos de um caso índice de hanseníase, como mais uma ferramenta de redução da transmissão da doença, depende de planejamento para sua operacionalização, de modo a não causar danos às pessoas afetadas, cujos contatos deverão receber a PEP. Além disso, a PEP nunca havia sido instituída na rotina de serviços de hanseníase no Brasil.

Doença: A hanseníase é uma doença infecciosa causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen) (6), (7), (8). A sua transmissão ocorre principalmente pelas vias aéreas superiores, por meio das secreções e do ar (7), (8), (9), e não por objetos utilizados pelo paciente (1), (8). A doença acomete principalmente os nervos superficiais da pele e troncos nervosos periféricos, mas também pode afetar olhos, mucosas e órgãos internos (6), (8).

Projeto PEP-Hans: Por meio da Portaria SCTIE/MS nº 32, de 30/06/2015, a rifampicina dose única foi incorporada no SUS para a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase para realização do referido estudo. A pesquisa foi realizada entre os anos de 2016 a 2018, em municípios selecionados dos estados do Mato Grosso, Pernambuco e Tocantins, uma vez que tais estados configuram importantes áreas endêmicas no país e os municípios atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo.

Tratamento: O protocolo de tratamento consistiu em rifampicina 600mg (2 comprimidos de 300mg) em dose única, administrado no segundo mês de tratamento do caso índice (aproximadamente 4 semanas do início do tratamento do caso índice); em crianças acima de 5 anos de idade, a administração seria de 450mg rifampicina e, em crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg, a recomendação foi administrar rifampicina 10 a 20mg/kg.



Justificativa de exclusão: a área demandante avaliou que a tecnologia deveria ser desincorporada, uma vez que o projeto de pesquisa foi concluído em 2018, conforme relatório final do projeto PEP-Hans. Para ampliação de uso da rifampicina para a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase no âmbito do Sistema Único de Saúde, há necessidade de condução de outros estudos sobre o assunto. A CGDE/SVS/MS está encaminhando duas propostas ao DECIT/SCTIE/MS: um estudo multicêntrico de quimioprofilaxia pós-exposição para contatos e um estudo de avaliação e monitoramento dos contatos que foram submetidos à quimioprofilaxia pelo PEP-Hans.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o plenário da Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou, por unanimidade, a exclusão no SUS da rifampicina 300mg e 20mg/ml para quimioprofilaxia de contatos de pacientes com hanseníase.



2. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à solicitação, pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, de exclusão da rifampicina 300mg e rifampicina 20mg/ml utilizada para quimioprofilaxia de contatos de pacientes com hanseníase.

3. CONTEXTUALIZAÇÃO

Para a vigilância epidemiológica da hanseníase ressalta-se o exame de contatos como principal atividade em razão da insuficiência da detecção de casos por demanda espontânea (1). A quimioprofilaxia, oferecida aos contatos de casos diagnosticados, tem sido testada em vários protocolos, como uma intervenção para a redução da incidência da hanseníase (2). Além disso, a quimioprofilaxia pode ser considerada uma intervenção adicional para a redução da transmissão da hanseníase.

A evidência científica mais robusta da eficácia da quimioprofilaxia com rifampicina é proveniente de estudo randomizado, controlado e duplo cego em área de alta endemicidade em Bangladesh. O estudo foi denominado “*Contact Leprosy Patient*” (COLEP) (3), (4). Este estudo mostrou que a dose única de rifampicina na quimioprofilaxia reduz a incidência de hanseníase nos primeiros dois anos em 60%. Embora o benefício da profilaxia não tenha aumentado após dois anos, o efeito foi mantido após 4 e 6 anos. Em meta-análise verificou-se que a quimioprofilaxia com dose única de rifampicina reduz o risco de hanseníase em contatos de pacientes diagnosticados com a doença em 57% após dois anos (5).

O termo mais amplamente utilizado para a quimioprofilaxia e/ou imunoprofilaxia é “profilaxia pós-exposição (PEP)”. A PEP pode ser usada para expressar quimioprofilaxia ou imunoprofilaxia, ou ainda, para ambas. Embora a intervenção seja simples, a administração de uma única dose de rifampicina aos contatos de um caso índice de hanseníase, como mais uma ferramenta de redução da transmissão da doença, depende de planejamento para sua operacionalização, de modo a não causar danos às pessoas afetadas, cujos contatos deverão receber a PEP. Além disso, a PEP nunca havia sido instituída na rotina de serviços de hanseníase no Brasil.



Por esta razão, em 2015 foi proposto um programa piloto de implantação voltado para a avaliação da operacionalidade da PEP na rotina do programa de hanseníase em áreas definidas para estudo. Trata-se do projeto piloto de profilaxia pós-exposição aos contatos de doentes de hanseníase (PEP-Hans). Essa estratégia baseou-se essencialmente na ampliação da cobertura de exame de contatos intradomiciliares, de vizinhança e sociais ou comunitários de áreas territoriais de alto risco de transmissão da doença, com vistas à melhoria da qualidade dos registros dos exames de contatos, administração de vacina BCG e de quimioprofilaxia com rifampicina em dose única.

Por meio da Portaria SCTIE/MS nº 32, de 30/06/2015, a rifampicina dose única foi incorporada no SUS para a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase para realização do referido estudo. O protocolo de tratamento consistiu em rifampicina 600mg (2 comprimidos de 300mg) em dose única, administrado no segundo mês de tratamento do caso índice (aproximadamente 4 semanas do início do tratamento do caso índice); em crianças acima de 5 anos de idade, a administração seria de 450mg rifampicina e, em crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg, a recomendação foi administrar rifampicina 10 a 20mg/kg.

A pesquisa foi realizada entre os anos de 2016 a 2018, em municípios selecionados dos estados do Mato Grosso, Pernambuco e Tocantins, uma vez que tais estados configuram importantes áreas endêmicas no país e os municípios atenderam aos critérios de elegibilidade do estudo. Coube ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, o fornecimento da rifampicina 300mg e a rifampicina 20mg/ml para o tratamento dos contatos de hanseníase nos três anos de execução do estudo.

4. SOLICITAÇÃO DE EXCLUSÃO

Demandante: Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação vinculada ao Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (Nota Técnica nº 14/2019-CGDE/DCCI/SVS/MS, constante no processo número 25000.146506/2019-11).

Nome das tecnologias: Rifampicina 300mg, cápsula e Rifampicina 20mg/ml, suspensão oral.



Fabricante: o medicamento rifampicina, 300mg cápsula dura é fabricado pelo Laboratório Químico Farmacêutico do Exército (LQFEx) e a rifampicina 20mg/ml, suspensão oral é fabricada pela Fundação para o Remédio Popular (FURP).

Registro ANVISA: rifampicina, 300mg cápsula dura (Registro 1120800260011, validade: 11/2029). Rifampicina 20mg/ml, suspensão oral (Registro 1103900160078, validade: 09/2027), conforme consulta realizada no site da agência em 24 de janeiro de 2020 (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/?substancia=8020&situacaoRegistro=V>).

Atualmente, a rifampicina faz parte do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020, indicada para tratamento da hanseníase, tuberculose, brucelose e meningite.

5. A DOENÇA

A hanseníase é uma doença infecciosa causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen) (6), (7), (8). A sua transmissão ocorre principalmente pelas vias aéreas superiores, por meio das secreções e do ar (7), (8), (9), e não por objetos utilizados pelo paciente (1), (8).

A doença acomete principalmente os nervos superficiais da pele e troncos nervosos periféricos, mas também pode afetar olhos, mucosas e órgãos internos (6), (8). A variabilidade clínica da hanseníase é essencialmente determinada pelo tropismo do microrganismo com a pele e com o tecido nervoso periférico e pela susceptibilidade geneticamente determinada e individualmente variável do paciente ao patógeno (9). O diagnóstico da hanseníase é essencialmente epidemiológico e clínico, realizado por meio da análise histórica e das condições de vida do paciente e dos exames geral e dermatoneurológico, para identificar manchas, lesões ou áreas da pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos, com alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas (1). O diagnóstico também pode ser subsidiado por meio de exames bacterioscópico, sorológico e histopatológico em amostras biológicas (9). Para fins operacionais do tratamento, os indivíduos diagnosticados com hanseníase são classificados em paucibacilar (PB), com presença de até cinco lesões de pele, com baciloscopia de raspado intradérmico negativo, quando disponível, apresentando a doença



localizada em uma região anatômica e/ou um tronco nervoso comprometido, ou multibacilar (MB), com presença de seis ou mais lesões de pele ou baciloscopia de raspado intradérmico positiva, doença disseminada em várias regiões anatômicas e/ou mais de um tronco nervoso comprometido (6).

O bacilo *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório e se multiplica lentamente, podendo levar até 20 anos para desenvolver sinais de infecção (8). O tempo médio de incubação da hanseníase é de dois a sete anos, mas também há referências com períodos mais curtos, de sete meses. As manifestações clínicas da doença estão diretamente relacionadas ao tipo de resposta ao patógeno e se caracterizam nas seguintes formas: indeterminada, tuberculóide, dimorfa, lepromatosa (1), (7).

6. PROJETO PEP-HANS BRASIL

O projeto piloto de Profilaxia Pós-Exposição aos contatos de doentes de hanseníase (PEP-Hans), foi realizado no Brasil no período de 2016 a 2018 com a manutenção da imunoprofilaxia com vacina BCG e a adoção da quimioprofilaxia com dose única de rifampicina por meio das abordagens de contatos mistos que inclui os contatos domiciliares, de vizinhança e sociais ou comunitários, com triagem acompanhada de visita domiciliar de profissional de saúde em áreas adstritas das unidades básicas de saúde. Para tanto, foram selecionadas áreas específicas pertencentes aos Estados de Pernambuco, Mato Grosso e Tocantins. Tais estados configuram importantes áreas endêmicas no Brasil e os municípios selecionados possuem rede de saúde estruturada, bem como, condições geográficas e logísticas que possibilitam o alcance dos objetivos. Em Pernambuco foram incluídos na estratégia piloto os sete municípios que compõem a VIII Regional de Saúde com sede em Petrolina; em Mato Grosso foram selecionados 6 municípios que compõem a Regional de Saúde de Alta Floresta e o município de Rondonópolis; e no Tocantins os municípios de Colinas e Araguaína. Para cada caso novo recomendou-se a busca ativa de cerca de 20 contatos, sejam eles domiciliares, de vizinhança e/ou sociais. Após 3 anos de pesquisa operacional verificou-se que a PEP para contatos de hanseníase motivou o fortalecimento do programa de hanseníase; que a estratégia se mostrou operacional nos serviços públicos de saúde e apresentou as mesmas demandas para o bom funcionamento do programa de hanseníase, e que, a cobertura da “rifampicina dose única” (RDU) aos contatos de



hanseníase expressa a aceitabilidade do protocolo pela população e pelos profissionais de saúde das áreas em que o projeto foi implementado.

No Brasil, o projeto PEP-Hans Brasil teve como coordenador nacional a Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT), que gerenciou o projeto, com apoio de coordenadores regionais do PEP-Hans, nos municípios destacados:

- a) Mato Grosso: Alta Floresta, Apiacás, Carlinda, Nova Bandeirantes, Nova Monte Verde, Paranaíta, Rondonópolis;
- b) Pernambuco: Afrânio, Cabrobó, Dormentes, Lagoa Grande, Orocó, Petrolina, Santa Maria da Boa Vista;
- c) Tocantins: Araguaína, Colinas do Tocantins.

O coordenador nacional do projeto PEP-Hans Brasil, apoiado por um supervisor, assegurou por meio de contato frequente e visitas regulares de supervisão, que as atividades fossem realizadas de acordo com o protocolo aprovado e o cronograma do estabelecido em consulta aos municípios. Os coordenadores regionais do PEP-Hans atuaram como pontos focais que organizaram as capacitações e supervisão local, coordenaram a distribuição de rifampicina e a coleta de formulários preenchidos, e acompanharam as unidades básicas de saúde onde as atividades estavam em andamento. As atividades foram ainda apoiadas pela coordenação do programa de hanseníase dos três estados envolvidos no projeto.

No Brasil, tanto retrospectiva (a partir de 1º de janeiro de 2015) quanto prospectivamente (2016-2018), os casos novos com hanseníase e seus contatos foram elegíveis para inclusão no estudo. A implementação do estudo foi conduzida nos municípios em unidades básicas de saúde (UBS) onde os enfermeiros programaram o recrutamento de casos índices de hanseníase com a ajuda de agentes comunitários de saúde que visitaram as residências para rastrear e examinar os contatos.

O projeto PEP-Hans visou incluir os contatos domiciliares, de vizinhança e sociais com idade de 2 anos ou mais, buscando recrutar 20 contatos por paciente-índice. Os contatos assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) confirmando sua disposição em participar do estudo. Dependendo das condições e preferências locais, o rastreamento de contatos e a administração de rifampicina dose única (RDU) foram realizados na casa ou na UBS, ou ainda, na escola ou qualquer outra instituição e até em empresa. A confirmação do diagnóstico, por meio de exame clínico, ocorreu em UBS ou, em caso de dúvida, por um médico de especialista



em um centro de referência. Quando devidamente capacitado, o agente comunitário de saúde também participou na triagem e na administração da RDU sob a supervisão do enfermeiro.

A vacinação com BCG foi fornecida aos participantes não vacinados por enfermeiros qualificados por um treinamento específico para administração da vacina BCG, de acordo com o protocolo nacional de vigilância da hanseníase. No entanto, a falta de doses de vacina BCG e a distância das residências em relação aos centros de vacinação fizeram com que muitos participantes elegíveis não fossem vacinados.

A documentação específica do PEP-Hans consistiu no TCLE, formulário de lista de contatos por caso índice, formulário individual de *check list* dos critérios de exclusão e registro da PEP, prescrição de BCG para contatos (se necessário), formulário de autoimagem, formulário de registro de eventos adversos e formulário de encaminhamento para exame médico para casos suspeitos.

Um sistema de informação *on-line* denominado 'SISPEP' foi desenvolvido para o propósito do projeto. Os dados foram armazenados em um servidor para facilitar o acesso remoto e somente os digitadores cadastrados tinham acesso a inclusão de dados. A edição dos dados inseridos foi restrita e só foi possível antes da validação e do fechamento dos dados relacionados a um determinado caso do índice. Formulários foram coletados periodicamente de UBS por funcionários da Secretaria Municipal de Saúde ou durante visitas de monitoramento pelos pontos focais. Os dados foram então digitados por um funcionário de entrada de dados na secretaria municipal de saúde ou no caso de Alta floresta e Petrolina nos escritórios regionais de saúde. Em caso de perguntas ou formulários incompletos, o digitador informava o respectivo enfermeiro na UBS ou o ponto focal da PEP-Hans para tentar obter informações completas e precisas.

O trabalho de campo relacionado ao projeto PEP-Hans no Brasil começou em maio-junho de 2016 em todos os 16 municípios. O progresso do projeto diminuiu consideravelmente no final de 2016 e início de 2017, quando grande número de médicos e enfermeiros das UBS foram demitidos ou realocados em razão das eleições municipais. Em Petrolina/PE e Rondonópolis/MT as demissões atingiram quase 100% das equipes da UBS. Em Alta Floresta/MT e Araguaína/TO, os profissionais foram demitidos e recontratados cerca de 3 a 4 meses após o distrato. Após o recrutamento de novos profissionais de saúde e sua capacitação, o trabalho de campo acelerou novamente com conclusão no final de 2018.



A entrada de dados foi finalizada no primeiro trimestre de 2019. A partir de abril de 2018 houve início do trabalho de checagem e preparação dos dados para análise. Os contatos diagnosticados com hanseníase (contatos co-prevalentes) foram notificados como casos novos no SINAN. Os contatos que desenvolveram hanseníase após a RDU também foram incluídos no SINAN como casos novos de hanseníase. Para preparação dos dados para análise realizou-se o *linkage* dos casos novos de hanseníase inseridos no SINAN pelos municípios em estudo e dos nomes inseridos na lista de contatos inseridos na base de dados do 'SISPEP'. Aqueles que tinham recebido RDU antes da data do diagnóstico foram considerados casos incidentes e aqueles suspeitos que tiveram o diagnóstico confirmado foram considerados prevalentes.

7. TRATAMENTO

De acordo com o guia prático sobre a Hanseníase (6), o tratamento da doença é realizado através da associação de medicamentos (poliquimioterapia – PQT) conhecidos como rifampicina, dapsona e clofazimina. Deve-se iniciar o tratamento já na primeira consulta, após a definição do diagnóstico, se não houver contraindicações formais (alergia à sulfas ou à rifampicina).

O doente deve ser classificado em Paucibacilar ou Multibacilar pelos seguintes critérios:

- Paucibacilar (PB) – Hanseníase Tuberculóide ou Indeterminada (doença localizada em uma região anatômica e/ou um tronco nervoso comprometido).
- Multibacilar (MB) – Hanseníase Dimorfa ou Virchowiana (doença disseminada em várias regiões anatômicas e/ou mais de um tronco nervoso comprometido).

O paciente PB receberá uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina, e tomará 100 mg de dapsona diariamente (em casa). O tempo de tratamento é de 6 meses (6 cartelas).

O paciente MB receberá uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina, 100 mg de dapsona e de 300 mg de clofazimina. Em casa, o paciente tomará 100mg de dapsona e 50 mg de clofazimina diariamente. O tempo de tratamento é de 12 meses (12 cartelas).

Nos casos em que há contraindicação a um ou mais medicamentos do esquema padrão de PQT, estão disponíveis nos serviços especializados, ambulatorial e/ou hospitalar, esquemas terapêuticos substitutivos que associam os medicamentos do tratamento padrão ao ofloxacino 400mg e/ou minociclina 100mg (10).



Para o tratamento de crianças com hanseníase, deve-se considerar o peso corporal como fator mais importante do que a idade, seguindo as seguintes orientações: para crianças com peso superior a 50 kg deve-se utilizar o mesmo tratamento prescrito para adultos; para crianças com peso entre 30 e 50 kg deve-se utilizar as cartelas infantis (marrom/azul); para crianças menores que 30 kg deve-se fazer os ajustes de dose.

Para a quimioprofilaxia dos contatos não doentes de hanseníase no projeto PEP-Hans Brasil, o protocolo de tratamento utilizado foi a dose de rifampicina em dose única (RDU) calculada com base no peso corporal e na idade conforme abaixo:

- Adulto: 600 mg (2 comprimidos de rifampicina em dose única);
- Crianças acima de 05 anos de idade: 450 mg (1 cápsula de 150mg + 1 cápsula de 300mg de rifampicina);
- Crianças ou adultos com peso inferior a 30kg: administrar rifampicina 10 a 20mg/kg.

8. JUSTIFICATIVA DA EXCLUSÃO

De acordo com Nota Técnica nº 14/2019-CGDE/DCCI/SVS/MS, constante no processo número 25000.146506/2019-11, a rifampicina foi analisada pela Conitec por meio do relatório nº 165 de Julho de 2015 e incorporada ao elenco do SUS para a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase em dose única por meio da Portaria SCTIE/MS nº 32, de 30 de junho de 2015.

O projeto piloto PEP-Hans Brasil foi baseado nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2018 que recomendam a profilaxia, em áreas endêmicas, com dose única de rifampicina para adultos e crianças ≥ 2 anos [6]. Vários estudos estão em curso para avaliar o benefício desta prática (11). Em um estudo controlado randomizado em Bangladesh, incluindo 28.092 contatos de 1.037 pacientes com hanseníase recém-diagnosticada, o uso de RDU em adultos (600 mg) e crianças (300 mg) foi associado a uma redução no número de casos novos por um período de dois anos em 57% (intervalo de confiança de 33 a 72%) (3). Após esse tempo, entretanto, o número de casos novos em populações tratadas e o controle foi o mesmo.

Coube ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos, o fornecimento da rifampicina 300mg e a rifampicina 20mg/mL para o tratamento dos contatos de hanseníase nos três anos de execução do estudo.



Ao final de três anos foram enviadas 63.500 cápsulas de rifampicina 300mg, ao valor total de R\$ 22.673,15, e 8.591 frascos de rifampicina 20mg/mL ao valor total de R\$ 10.058,33, para atendimento de 6.091 contatos em 2016, 4.987 contatos em 2017 e 4.189 contatos em 2018.

Conforme consta na nota técnica emitida pela área demandante, para ampliação de uso da rifampicina para a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase no âmbito do Sistema Único de Saúde, há necessidade de condução de outros estudos sobre o assunto. A CGDE/SVS/MS está encaminhando duas propostas ao DECIT/SCTIE/MS: um estudo multicêntrico de quimioprofilaxia pós-exposição para contatos e um estudo de avaliação e monitoramento dos contatos que foram submetidos à quimioprofilaxia pelo PEP-Hans.

Assim, a área demandante avaliou que a tecnologia deveria ser desincorporada, uma vez que o estudo já foi concluído, conforme relatório final do projeto PEP-Hans.

Adicionalmente, a síntese de evidências conduzida pela OMS no documento de Diretrizes para o Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Hanseníase demonstrou que o efeito protetor dos RDU ocorreu nos primeiros 2 anos, sem efeito adicional após 4 e 6 anos (12). No entanto, o impacto da intervenção permaneceu estatisticamente significativo após 6 anos. Uma análise baseada no estudo COLEP descobriu que a RDU era custo-efetivo, com uma relação custo-efetividade incremental de US\$ 158 por caso adicional de hanseníase evitada (13). Um sub-estudo do COLEP mostrou que o BCG ao nascer parece potencializar o efeito protetor da RDU nos contatos a partir de 57% a 80% (14). Uma revisão sistemática recente não identificou quaisquer dados controlados adicionais sobre eficácia da RDU (15), embora um ensaio de quimioprofilaxia pós-exposição combinada e a imunoprofilaxia esteja atualmente em curso (14). Um relatório publicado por uma reunião de especialistas da OMS encontrou que a RDU não aumenta o risco de *M. tuberculosis* resistente à rifampicina (16). Não obstante, a OMS recomendou que seria prudente excluir a TB antes de administrar RDU a contatos consentidos.

Dessa forma, conclui-se que são necessários mais estudos para avaliar a eficácia da RDU de forma repetida em resultados a longo prazo, uma vez que o COLEP identificou que a eficácia da RDU era maior nos primeiros dois anos do que após 5-6 anos (17).

9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o plenário da Conitec, em sua 85ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de fevereiro de 2020, recomendou, por unanimidade, a exclusão no SUS da rifampicina 300mg e 20mg/ml para quimioprofilaxia de contatos de pacientes com hanseníase.



10. REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde., Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: Volume 2. 1ª Edição. [Internet]. 2017 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_2.pdf
2. Smith CM, Smith WC. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2000 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK68088/>
3. Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH, COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 5 de abril de 2008;336(7647):761–4.
4. Richardus JH, Oskam L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clin Dermatol*. fevereiro de 2015;33(1):19–25.
5. Reveiz L, Buendía JA, Téllez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. outubro de 2009;26(4):341–9.
6. BRASIL, Ministério da Saúde., Secretaria de Vigilância em Saúde., Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a Hanseníase. [Internet]. 2017 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseníase-WEB.pdf>
7. BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Hanseníase. [Internet]. 2018 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseníase>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Hansen's Disease (Leprosy) | CDC [Internet]. 2018 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/leprosy/index.html>
9. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. agosto de 2017;15(8):801–27.
10. Ministério da Saúde., Secretaria de Vigilância em Saúde., Departamento de Vigilância em Doenças Transmissíveis. Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública - Manual técnico-operacional [Internet]. 2016 [citado 3 de fevereiro de 2020]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
11. Gillini L, Cooreman E, Wood T, Pemmaraju VR, Saunderson P. Global practices in regard to implementation of preventive measures for leprosy. *PLoS Negl Trop Dis*. 4 de maio de 2017;11(5):e0005399.
12. Feenstra SG, Pahan D, Moet FJ, Oskam L, Richardus JH. Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. *Lepr Rev*. setembro de 2012;83(3):292–304.
13. Idema WJ, Majer IM, Pahan D, Oskam L, Polinder S, Richardus JH. Cost-effectiveness of a chemoprophylactic intervention with single dose rifampicin in contacts of new leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2 de novembro de 2010;4(11):e874.



14. Richardus RA, Alam K, Pahan D, Feenstra SG, Geluk A, Richardus JH. The combined effect of chemoprophylaxis with single dose rifampicin and immunoprophylaxis with BCG to prevent leprosy in contacts of newly diagnosed leprosy cases: a cluster randomized controlled trial (MALTALÉP study). *BMC Infect Dis.* 3 de outubro de 2013;13:456.
15. Ferreira SMB, Yonekura T, Ignotti E, Oliveira LB de, Takahashi J, Soares CB. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBIC Database Syst Rev Implement Rep.* 2017;15(10):2555–84.
16. Mieras L, Anthony R, van Brakel W, Bratschi MW, van den Broek J, Cambau E, et al. Negligible risk of inducing resistance in *Mycobacterium tuberculosis* with single-dose rifampicin as post-exposure prophylaxis for leprosy. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 8 de junho de 2016 [citado 15 de janeiro de 2020];5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4897814/>
17. Asia WHORO for S-E. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy [Internet]. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018 [citado 23 de janeiro de 2020]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>