

Boletim Epidemiológico

15

Volume 54 | 7 nov. 2023

Detecção de mutações genéticas de *M. leprae* associadas à resistência aos antimicrobianos no Brasil

SUMÁRIO

- 1 Introdução
- 5 Métodos
- 6 Resultados
- 13 Considerações finais

A hanseníase é uma doença infecciosa, transmissível e de caráter crônico que tem como agentes etiológicos o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) e o *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*).¹ No Brasil há alta carga da doença, e quando comparado a outros países tem o segundo maior número de casos novos e o maior em casos de recidiva.^{2,3}

Atualmente, o tratamento farmacológico da hanseníase é realizado por uma combinação de medicamentos chamada de poliquimioterapia única (PQT-U), composta por três antimicrobianos: rifampicina, clofazimina e dapsona, com duração de seis meses para hanseníase paucibacilar e 12 meses para hanseníase multibacilar.⁴ A rifampicina, administrada a cada 28 dias, tem atividade bactericida contra micobactérias e é o principal medicamento da PQT-U. Dapsona e clofazimina são bacteriostáticos que devem ser administrados diariamente. A PQT-U tem como objetivos a eliminação do agente infeccioso, a prevenção da propagação de bacilos resistentes e a redução do risco de recidivas.⁵

A resistência aos antimicrobianos (RAM) é definida como a capacidade de um microrganismo impedir a ação de um medicamento antimicrobiano. Nas doenças bacterianas, cepas do patógeno capazes de sobreviver à exposição de um determinado antimicrobiano continuam a crescer e a se multiplicar no organismo do hospedeiro. Além da evolução natural das bactérias, sabe-se que o contato prévio com os antimicrobianos de maneira inadequada é atualmente a principal causa do desenvolvimento da RAM.⁶

Recentes publicações relataram pacientes de hanseníase em áreas endêmicas infectados com *M. leprae* resistente a antimicrobianos.^{7,8,9} No Brasil, estudos mostraram 5% de resistência a rifampicina e 2% de resistência a multidrogas (MDR, sigla em inglês).^{10,11} No entanto, a real magnitude da RAM na hanseníase ainda é desconhecida e não se sabe o quanto afeta a manutenção da carga da doença, principalmente nos países endêmicos.

Ministério da Saúde

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
SRTVN Quadra 702, Via W5 – Lote D,
Edifício PO700, 7º andar
CEP: 70.719-040 – Brasília/DF
E-mail: svsa@saude.gov.br
Site: www.saude.gov.br

O surgimento de resistência do *M. leprae* aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento da hanseníase representa uma grande ameaça, uma vez que a PQT-U é a principal estratégia de controle da doença e as alternativas terapêuticas são escassas. Por isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) promove, desde 2006, discussões e recomendações para o monitoramento da AMR na hanseníase, com ênfase na rifampicina.¹² Assim, em 2016 recomendou a vigilância da RAM como uma das intervenções inovadoras para combater a hanseníase e suas complicações.¹³

As atuais diretrizes de vigilância da OMS estão mais direcionadas para a investigação da RAM nos casos de retratamento da hanseníase, uma vez que esses são os casos com maior probabilidade de portar micobactérias (*M. leprae*) resistentes devido a possíveis irregularidades no tratamento e/ou à necessidade de prolongar o tempo de uso dos medicamentos.¹⁴

Embora desde 2009 o Ministério da Saúde (MS) recomende a investigação da RAM na hanseníase,¹⁵ até a metade do ano de 2018 a maioria dos casos com *M. leprae* resistente foi identificada por meio de projetos de pesquisa desenvolvidos em centros de referência, não representando o verdadeiro cenário epidemiológico nacional.¹⁶

Ademais, o MS, no seu Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022 (PAN-BR), estabeleceu atividades estratégicas com relação à hanseníase a fim de apoiar a ampliação da vigilância.¹⁷ Diante disso, foi implementada no País no final de 2018 a vigilância da resistência aos antimicrobianos utilizados no tratamento da hanseníase.¹⁸

Sistema de Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos da Hanseníase no Brasil

Atualmente, a rede de vigilância para a resistência antimicrobiana em hanseníase no Brasil é composta por unidades sentinelas, Laboratórios Centrais de Saúde Pública (Lacens) e Laboratórios de Referência. As unidades sentinelas são unidades de referência para a hanseníase nos âmbitos municipal, regional e estadual selecionadas pela Coordenação Estadual de Hanseníase conforme critérios definidos pelo MS na Nota Técnica nº 8/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS. Os Lacens são os laboratórios estaduais responsáveis pelo controle de qualidade das amostras e pelo envio para os Laboratórios de Referência, sendo estes os responsáveis pela realização das análises por sequenciamento direto de DNA.¹⁹

A vigilância tem como propósito: (1) investigação da RAM nos casos de hanseníase para detecção de resistência à rifampicina e à dapsona, fármacos do esquema padrão, e à quinolona, fármaco de segunda escolha para os casos de intolerância e resistência; (2) investigação epidemiológica dos casos resistentes; (3) indicação do tratamento específico e acompanhamento adequado dos casos resistentes; (4) investigação e monitoramento dos contatos dos casos resistentes; (5) notificação dos casos com investigação sobre RAM e dos casos resistentes; (6) monitoramento e análise da situação da resistência aos antimicrobianos.¹⁹

Para essa vigilância foi considerada resistência primária aquela observada em pacientes nunca tratados para hanseníase que possivelmente foram infectados por bacilos já resistentes, e resistência secundária identificada em pacientes que fizeram uso prévio dos fármacos supostamente de forma inadequada.¹⁹

A detecção de genes associados à RAM é efetuada em três Laboratórios de Referência por meio de sequenciamento genético pelo método de sanger. Esse método consiste na amplificação de fragmentos de DNA de *M. leprae* por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR, sigla em inglês) retirados do material biológico (biópsia de pele) do paciente obtido da borda de uma lesão. Conforme a OMS, considera-se resistência antimicrobiana para hanseníase, na vigilância do Brasil, a identificação de mutações específicas no genoma do *M. leprae* do gene *folP1* – resistência à dapsona; e/ou mutação no gene *rpoB* – resistência à rifampicina; e/ou mutação no gene *gyrA* – resistência à quinolona por meio do teste molecular. Isso porque, de acordo com a literatura, atualmente apenas essas mutações estão relacionadas com a RAM na hanseníase.^{14,19}

Em consonância com o Guia da OMS,¹⁴ o MS recomenda a investigação da resistência primária em uma amostra de 10% dos casos novos multibacilares com Índice Baciloscópico $\geq 2,0$. Além desses, investiga-se a resistência secundária em todo caso de hanseníase classificado como recidiva e como suspeita de falência terapêutica, sem qualquer restrição relacionada ao Índice Baciloscópico.¹⁹ A classificação dos casos de hanseníase para a investigação da RAM é feita pelos profissionais clínicos que os atendem nas unidades sentinelas de acordo com as definições descritas nas diretrizes nacionais. O Brasil adotou a terminologia "suspeita de falência terapêutica" nas situações em que o paciente, ao final do primeiro ciclo de tratamento adequado para a hanseníase, ainda apresentar sinais de atividade da doença, como reações hanseníicas reentrantes e formas anérgicas de hanseníase.²⁰

A biópsia de pele é realizada nas unidades sentinelas e enviada ao Lacen, que encaminha as amostras clínicas ao Laboratório de Referência Nacional que assiste à sua UF. Cada um dos Laboratórios de Referência Nacional é responsável pela avaliação das amostras biológicas das seguintes UFs:¹⁸

- **Laboratório do Instituto Lauro Souza Lima (Bauru-SP):** Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal, Tocantins, Pará e Acre.
- **Laboratório da Fiocruz (Rio de Janeiro-RJ):** Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Ceará e Piauí.
- **Laboratório da Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (Manaus-AM):** Amazonas, Rondônia, Roraima, Amapá e Maranhão.

As coordenações dos Programas de Controle Estadual e Nacional têm como atribuições organizar e gerir toda a rede de vigilância, como também monitorar e analisar os dados, disseminar as informações e implementar as ações de vigilância.

A Figura 1 apresenta o fluxograma do sistema de vigilância da resistência aos antimicrobianos da hanseníase no Brasil.

No momento há, no País, 208 unidades de saúde cadastradas e ativas na rede de vigilância, distribuídas em 150 municípios brasileiros, com pelo menos uma unidade sediada em cada UF, conforme registro no sistema de informação da vigilância (Figura 2). Destas, 44 (21,15%) são da atenção primária à saúde, 131 (62,98%), da atenção secundária e 32 (15,38%), da atenção terciária, segundo dados do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (Cnes) disponíveis no link <https://cnes.datasus.gov.br/pages/estabelecimentos/consulta.jsp>.

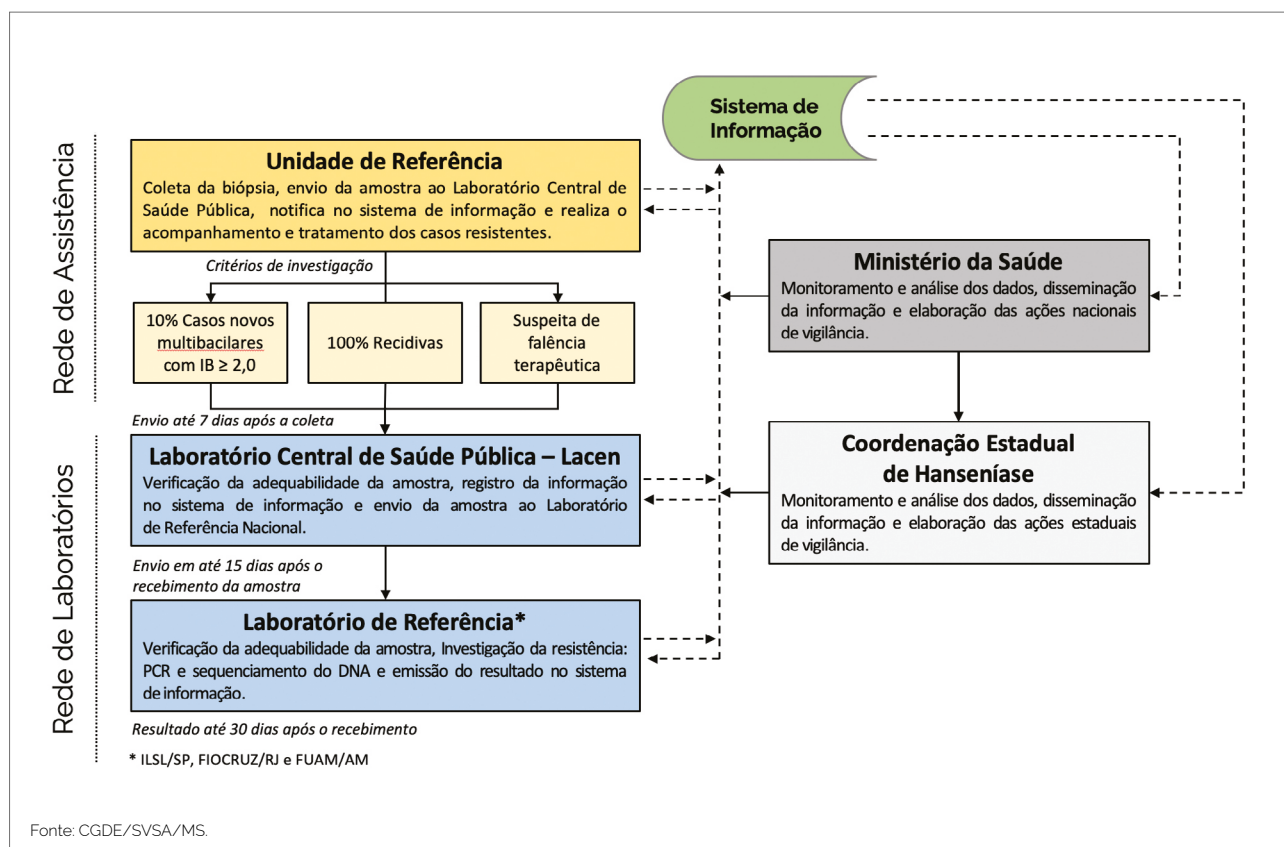


FIGURA 1 Sistema de vigilância da RAM em hanseníase no Brasil

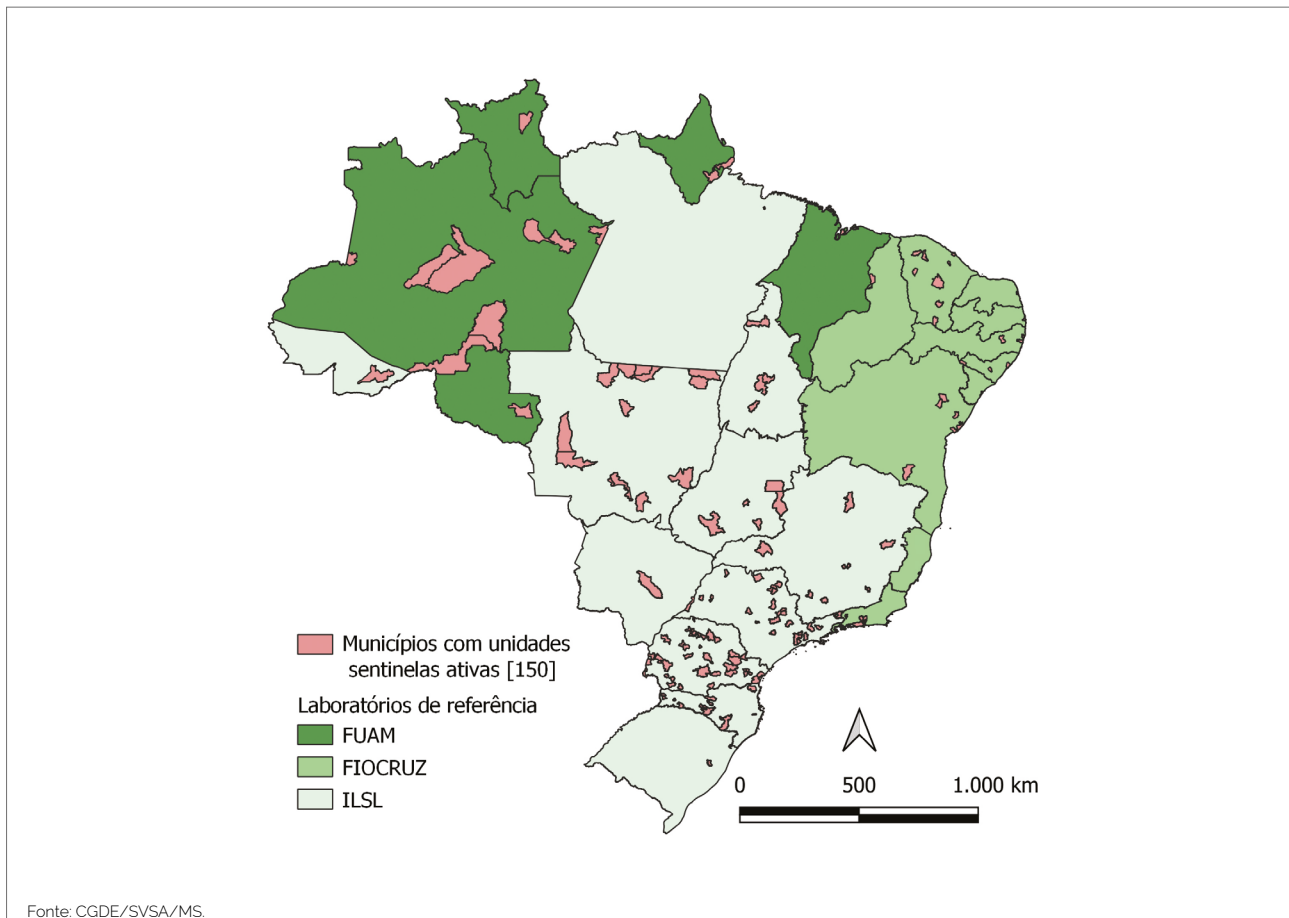


FIGURA 2 Distribuição das unidades de referência e área de abrangência dos Laboratórios de Referência no Brasil

Para o registro dos dados da vigilância foi desenvolvido um sistema de informação on-line que permite a notificação dos casos de hanseníase selecionados para a investigação da RAM, o registro dos resultados laboratoriais e o acompanhamento dos casos resistentes, disponibilizando a informação em tempo real. Reitera-se que o registro do caso de hanseníase nesse sistema não dispensa sua notificação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).

Todos os dados da vigilância são originários do preenchimento de variáveis dispostas por blocos de informação, conforme disposto no Quadro 1. O objetivo dessas informações é subsidiar o conhecimento e o monitoramento do padrão de resistência antimicrobiana identificado pelas unidades sentinelas e pelos programas de hanseníase, bem como definir ações que deverão ser direcionadas para o tratamento e a prevenção.²²

A qualificação do banco de dados depende diretamente do preenchimento das variáveis dispostas nos blocos de informações. O MS recomenda que seja feita regularmente uma análise de qualidade dos dados (completude e consistência) por todos que utilizam o sistema de informação a fim de gerar informações que os apoiem na tomada de decisão da vigilância.²²

Diante da descrição do sistema de vigilância da RAM na hanseníase e visando à publicação dos resultados da investigação dos primeiros anos, este estudo tem como objetivo caracterizar o perfil clínico-epidemiológico dos casos com *M. leprae* resistentes aos antimicrobianos no Brasil no período de outubro de 2018 a setembro de 2022.

QUADRO 1 Blocos de informações e variáveis do Sistema de Investigação da Resistência Antimicrobiana em Hanseníase no Brasil

	Blocos	Variáveis
Unidade sentinela	I – Dados da Investigação da Resistência	Identificação da unidade sentinela, identificação do paciente, informações clínicas do paciente, identificação do médico responsável pela investigação.
	IV – Dados da Investigação Epidemiológica e Tratamento do Caso Resistente	Identificação do caso índice, investigação dos contatos, investigação do tratamento anterior com o uso do fármaco que deu resistência, esquema terapêutico atual para resistência e tipo de encerramento.
Lacen	II – Recebimento da amostra pelo Lacen	Adequabilidade da amostra biológica e envio para o Laboratório de Referência.
Laboratório de referência	III – Recebimento da amostra pelo laboratório	Adequabilidade da amostra e investigação da resistência dos antimicrobianos.

Fonte: CGDE/SVSA/MS

■ MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo dos casos de RAM em hanseníase notificados no período de 1º de outubro de 2018 a 30 de setembro de 2022.

A fonte utilizada para a descrição dos casos resistentes foi o banco de dados da vigilância da RAM para hanseníase, constante no Sistema de Investigação da Resistência Antimicrobiana na Hanseníase (SIRH). A gestão central, a assistência técnica e o aperfeiçoamento do SIRH são de responsabilidade da Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE), da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA) do Ministério da Saúde (MS).

Para fins de vigilância, tem-se definido como caso de RAM em hanseníase "aquele que apresenta resistência a pelo menos um dos antimicrobianos utilizados no tratamento da doença (dapsona, rifampicina e quinolona)".¹⁹

Foram excluídos pacientes sem resultado laboratorial da investigação molecular no sistema de informação da vigilância.

Foram analisadas as seguintes variáveis: critérios de investigação, região e Unidade Federativa (UF) da investigação, sexo, idade, forma clínica, Índice Baciloscópico (IB), tratamento medicamentoso, fármaco resistente. Foram calculadas as frequências absolutas e relativas.

A proporção de RAM na hanseníase foi calculada com o número total de casos resistentes dividido pelo número total de casos investigados para RAM multiplicado por 100, conforme recomendado pela OMS.²³

Para o processamento e a análise dos dados, foi utilizado o programa Microsoft Excel® versão 2016. Para a construção dos mapas temáticos foi utilizado o programa QGIS Geographic Information System (Open-Source Geospatial Foundation Project. <http://qgis.osgeo.org> versão 3.28).

Sobre a confidencialidade dos dados, foram respeitadas as questões éticas propostas pela Lei nº 14.289, de 3 janeiro de 2022, que trata do sigilo das informações de pessoas vivendo com infecção pelos vírus da imunodeficiência humana e das hepatites crônicas e de pessoa com hanseníase e com tuberculose, bem como a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 dezembro de 2012, que dispõe sobre a confidencialidade nas pesquisas envolvendo seres humanos. Dessa forma, foi dispensada a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

■ RESULTADOS

No período de outubro de 2018 a setembro de 2022 houve 2.522 notificações de casos de hanseníase com investigação sobre RAM no sistema de vigilância. Desses, 2.463 (97,6%) foram inseridos no estudo por apresentarem resultados laboratoriais. No sequenciamento genético, dez casos apresentaram mutações que conferem *M. leprae* resistente para rifampicina, 24 para dapsona e 31 para quinolona (Figura 3).

Dos casos inseridos no estudo, 630 (25,6%) foram classificados como casos novos multibacilares, 660 (26,8%) como casos de recidiva e 1.173 (47,6%) casos suspeitos de falência terapêutica.

A Região Sudeste foi responsável por 1.084 (44,0%) casos de hanseníase com investigação sobre RAM no período descrito, seguida da Região Norte, que investigou 447 casos (18,1%). A Tabela 1 apresenta os detalhes dos casos de hanseníase com investigação sobre RAM no País.

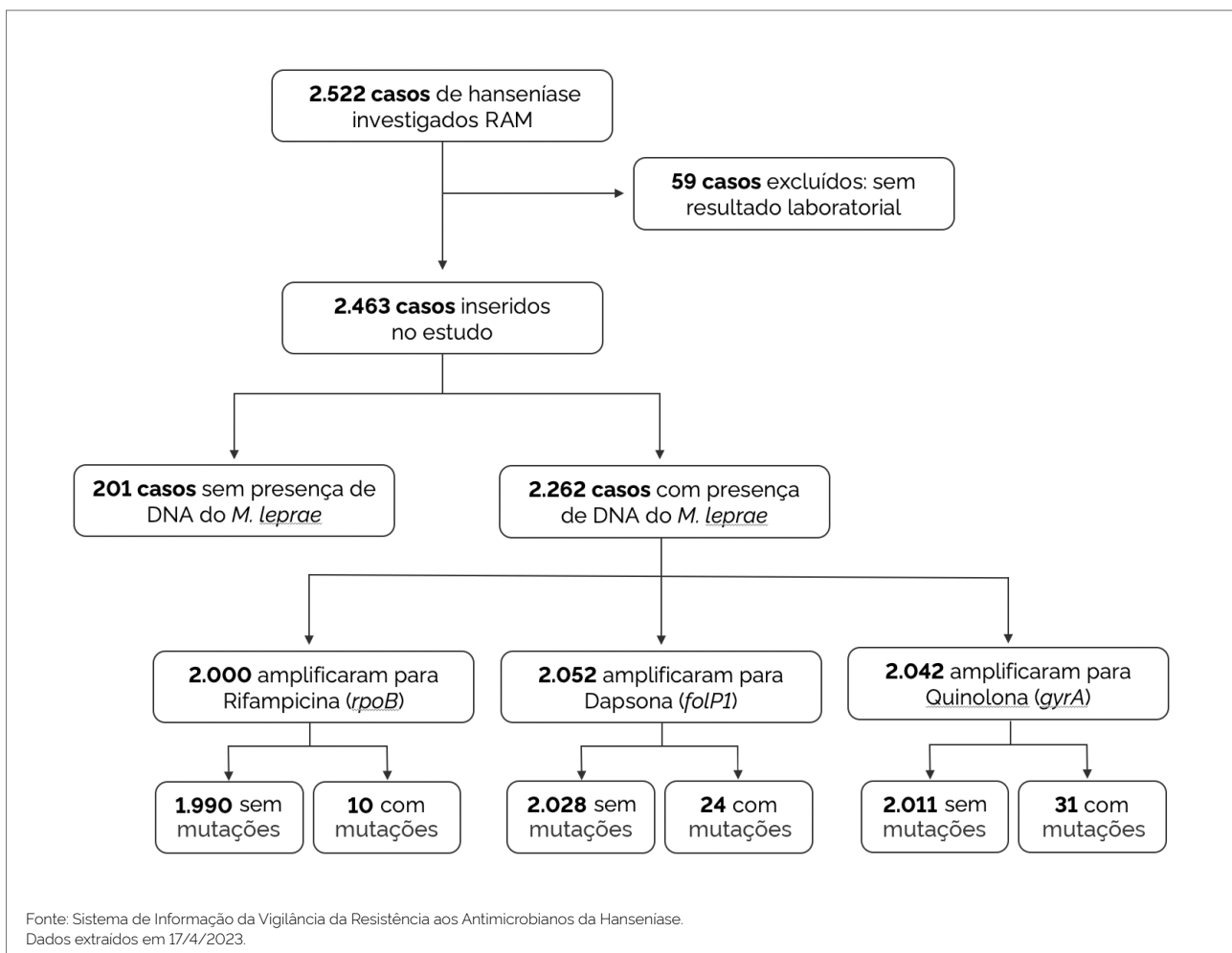


FIGURA 3 Fluxo dos casos de hanseníase investigados para RAM – outubro de 2008 a setembro de 2022

TABELA 1 Número e percentual de casos de hanseníase com investigação sobre RAM segundo o critério de investigação por região e UF – Brasil, outubro de 2018 a setembro de 2022

Região/UF	Critério de investigação						Total
	Caso novo multibacilar		Recidiva		Suspeita falência terapêutica		
	N	%	N	%	N	%	
Norte	122	27,2	124	27,7	201	44,9	447
Rondônia	7	12,2	34	59,6	16	28,0	57
Acre	28	66,6	6	14,2	8	19,0	42
Amazonas	36	33,6	29	27,1	42	39,2	107
Roraima	7	38,8	9	50,0	2	11,1	18
Pará	18	20,0	17	18,8	55	61,1	90
Amapá	21	42,8	19	38,7	9	18,3	49
Tocantins	5	5,9	10	11,9	69	82,1	84
Nordeste	129	33,3	85	21,9	173	44,7	387
Maranhão	64	45,0	7	4,9	71	50,0	142
Piauí	13	43,3	8	26,6	9	30,0	30
Ceará	22	44,0	25	50,0	3	6,0	50
Rio Grande do Norte	10	55,5	4	22,2	4	22,2	18
Paraíba	6	28,5	12	57,1	3	14,2	21
Pernambuco	11	16,1	16	23,5	41	60,2	68
Alagoas	0	0,0	1	8,3	11	91,6	12
Sergipe	0	0,0	5	20,0	20	80,0	25
Bahia	3	14,2	7	33,3	11	52,3	21
Sudeste	260	23,9	312	28,7	512	47,2	1.084
Minas Gerais	16	5,8	93	33,9	165	60,2	274
Espírito Santo	9	17,6	36	70,5	6	11,7	51
Rio de Janeiro	173	51,3	89	26,4	75	22,2	337
São Paulo	62	14,6	94	22,2	266	63,0	422
Sul	49	21,2	87	37,6	95	41,1	231
Paraná	29	16,5	67	38,2	79	45,1	175
Santa Catarina	20	42,5	18	38,3	9	19,1	47
Rio Grande do Sul	0	0,0	2	22,2	7	77,7	9
Centro-Oeste	70	22,2	52	16,5	192	61,1	314
Mato Grosso do Sul	2	9,5	1	4,7	18	85,7	21
Mato Grosso	39	17,9	31	14,2	147	67,7	217
Goiás	15	48,3	6	19,3	10	32,2	31
Distrito Federal	14	31,1	14	31,1	17	37,7	45
Brasil	630	25,5	660	26,8	1173	47,6	2.463

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos da Hanseníase. Dados extraídos em 17/4/2023.

Na análise das metas de investigação recomendadas pelo MS, 10% dos casos novos multibacilares e 100% dos casos de recidiva diagnosticados no ano, o percentual de investigação no País apresentou valores muito abaixo daquelas preconizadas, tendo investigado 0,9% dos casos

novos multibacilares e 12,3% dos casos de recidiva. No período do estudo, apenas o Estado do Amapá atingiu a meta de investigação para os casos novos multibacilares. No entanto, nenhum estado atingiu a meta de investigação para os casos de recidiva (Figuras 4 e 5).

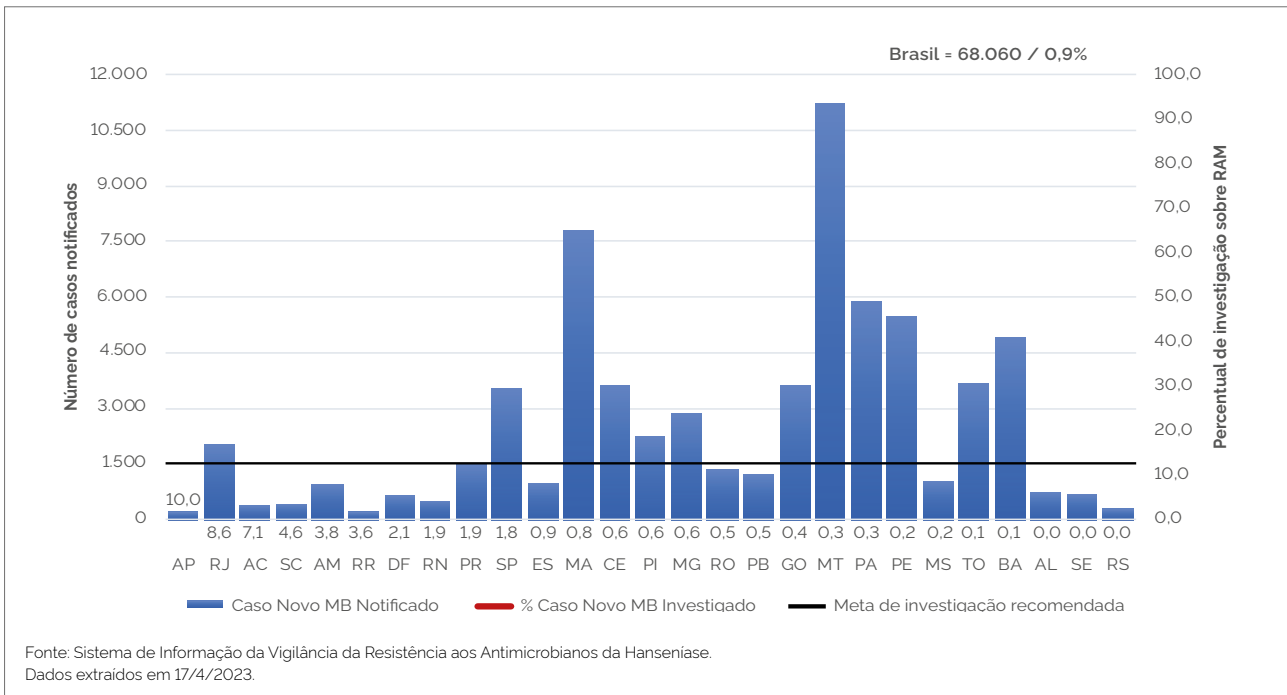


FIGURA 4 Número de casos novos multibacilares de hanseníase notificados e percentual de investigação sobre RAM por UF – outubro de 2018 a setembro de 2022

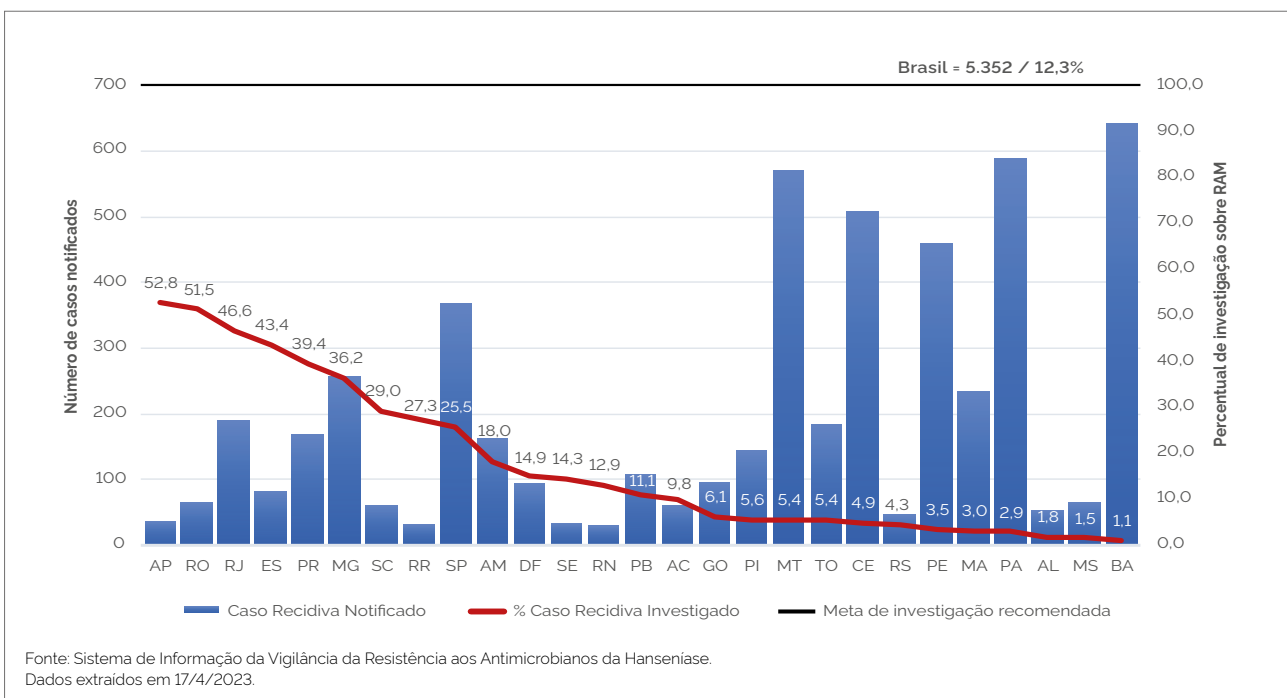


FIGURA 5 Número de casos de recidiva de hanseníase notificados e percentual de investigação sobre RAM por UF – outubro de 2018 a setembro de 2022

No período de quatro anos do estudo, foram confirmados 61 casos de hanseníase com resistência aos antimicrobianos. A Figura 6 mostra que a maioria das cepas com *M. leprae* resistentes foi encontrada em casos de hanseníase classificados como suspeita de falência terapêutica (31/61; 50,81%). No entanto, na análise por grupo, a maior frequência de resistência antimicrobiana está nos casos de recidiva (21/660; 3,18%).

Na análise das características dos casos resistentes, houve predomínio do sexo masculino (40; 65,6%), da faixa etária com 60 anos ou mais (21; 34,4%), da forma clínica dimorfa (31; 50,8%) e do tratamento com PQT-U (45; 73,8%) (Tabela 2).

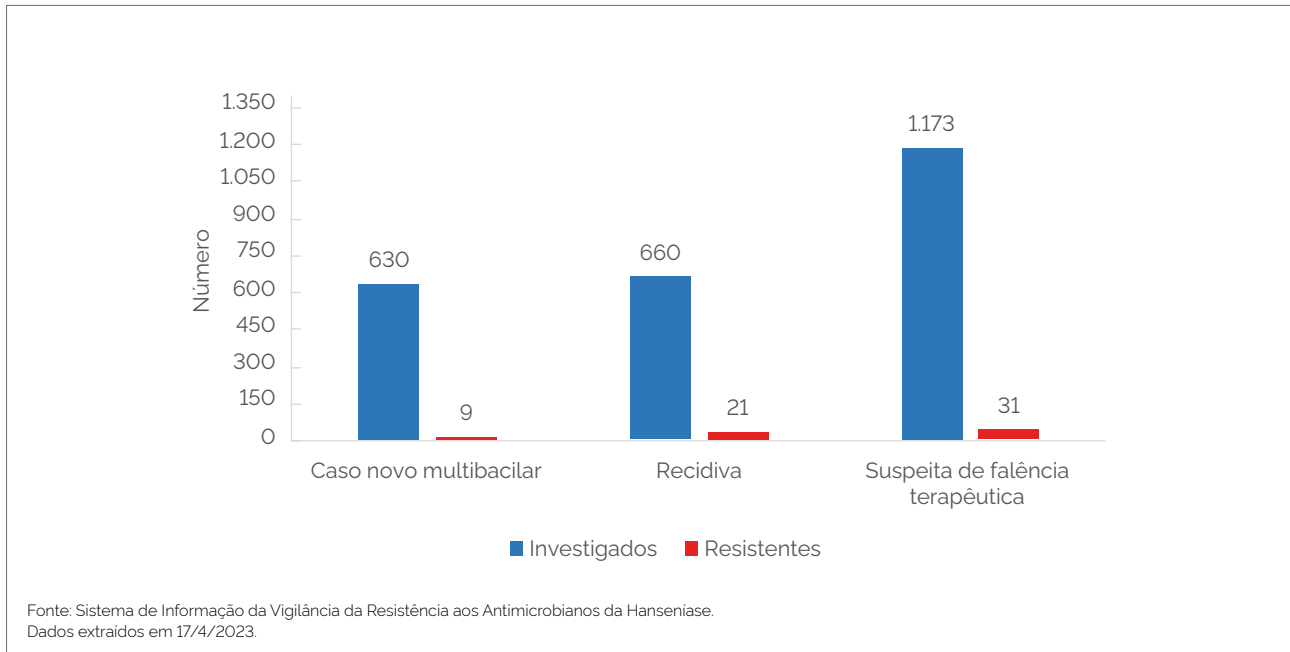


FIGURA 6 Número de casos de hanseníase com investigação sobre RAM e confirmação de RAM segundo o critério de investigação – outubro de 2018 a setembro de 2022

TABELA 2 Características dos casos de hanseníase com *M. leprae* resistente aos antimicrobianos – outubro de 2018 a setembro de 2022 – Brasil (n = 61)

Características	n	%
Faixa etária (em anos)		
< 15 anos	0	0,00
15 a 19 anos	1	1,59
20 a 29 anos	5	7,94
30 a 39 anos	5	7,94
40 a 49 anos	11	17,46
50 a 59 anos	15	23,81
≥ 60 anos	21	33,33
Sem informação	3	4,76
Sexo		
Masculino	40	63,49
Feminino	21	33,33
Região		
Sudeste	22	34,92
Sul	7	11,11
Centro-Oeste	16	25,40
Norte	14	22,22
Nordeste	2	3,17
Forma clínica		
Indeterminada	4	6,35
Tuberculoide	1	1,59
Dimorfa	31	49,21
Virchowiana	25	39,68
Valor do IB		
Sim	40	63,49
≤ 2	16	
> 2	24	
Não	21	33,33
Tratamento		
PQT-U	45	71,43
Substitutivo	14	22,22
Sem informação	2	3,17

Legenda: IB – Índice Baciloscópico; PQT-U – Poliquimioterapia; Substitutivo – Esquemas terapêuticos de segunda linha.
 Fonte: Sistema de Informação da Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos da Hanseníase.
 Dados extraídos em 17/4/2023.

Os casos de hanseníase associados à RAM foram diagnosticados em 15 UFs, com maior número de diagnóstico em três deles: São Paulo, Mato Grosso e Paraná. A resistência isolada à quinolona foi a mais frequentemente observada, seguida pela resistência isolada à dapsona e à rifampicina (Tabela 3 e Figura 7).

TABELA 3 Número de casos de hanseníase associados à RAM no Brasil conforme a Unidade da Federação e os genes dos fármacos – outubro de 2018 a setembro de 2022

UF	Rifampicina	Dapsona	Quinolona	Dupla	Total
SP	2	4	7	4	17
MT	1	5	8		14
PR			5		5
AM		4			4
PA		4			4
TO	1		3		4
MG			3		3
DF	1	1			2
RJ	1		1		2
AP			1		1
MA		1			1
PI			1		1
RR			1		1
RS			1		1
SC		1			1
TOTAL	6	20	31	4	61

Fonte: Sistema de Informação da Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos da Hanseníase. Dados extraídos em 17/4/2023.

A Tabela 4 mostra o padrão de resistência dos antimicrobianos investigados nos quatros anos do estudo. A proporção de resistência primária e secundária em hanseníase foi de 1,43% e 2,84%, respectivamente. Na tabela observa-se também o aumento expressivo do número de casos resistentes à quinolona nos últimos dois anos da rede de vigilância entre outubro de 2020 e setembro de 2022.

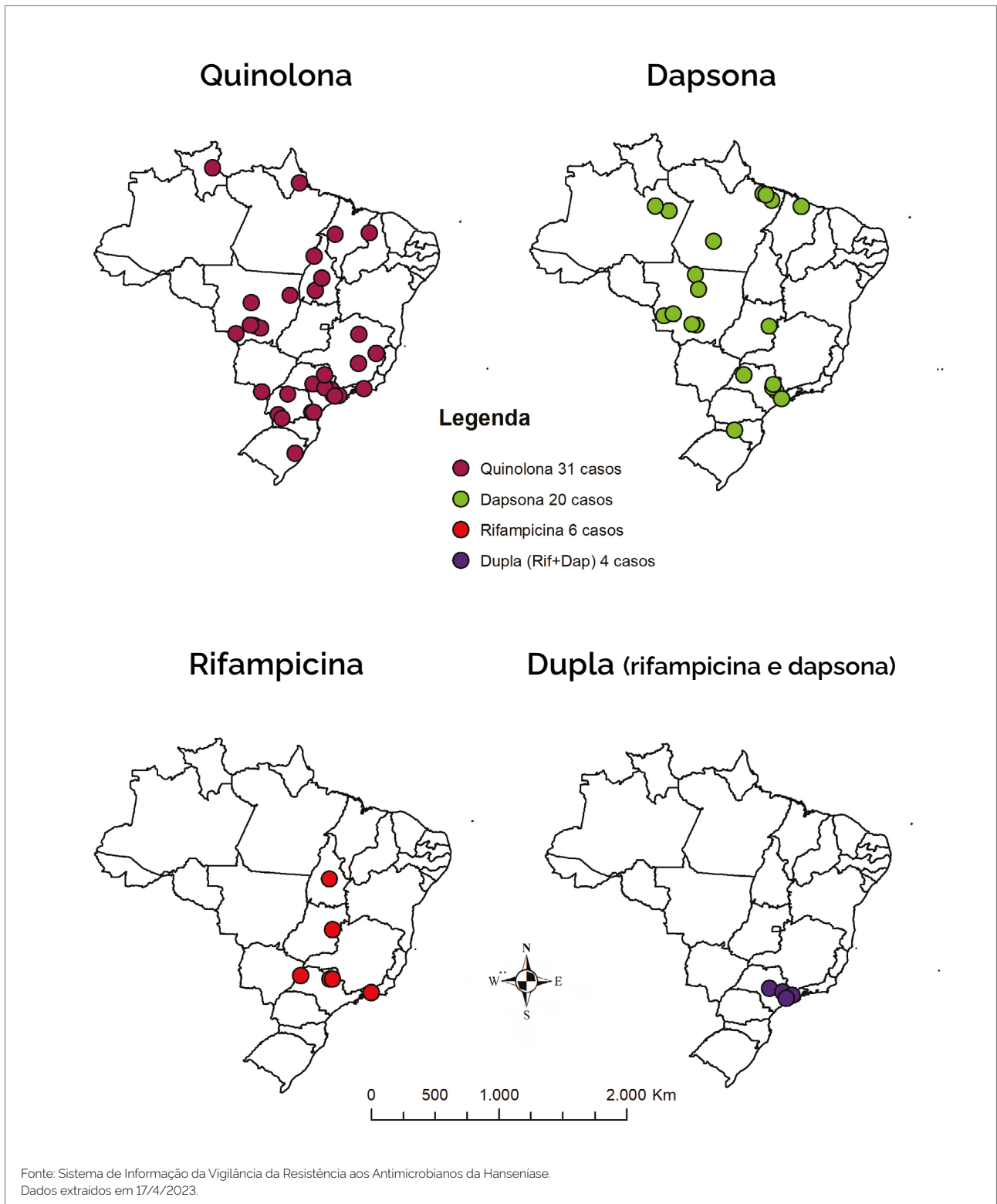


FIGURA 7 Distribuição dos casos de hanseníase associados à RAM – outubro de 2018 a setembro de 2022

TABELA 4 Proporção de resistência antimicrobiana primária e secundária em hanseníase — outubro de 2018 a setembro de 2022

Variáveis	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	Total
Resistência primária					
Investigados	172	177	127	154	630
Resistentes	0	1	4	4	9
%	0,00	0,56	3,15	2,60	1,43
Fármacos					
Dapsona	0	1	2	1	4
Rifampicina	0	0	0	0	0
Quinolona	0	0	2	3	5
Rifampicina + Dapsona	0	0	0	0	0
Resistência secundária					
Investigados	605	441	384	403	1833
Resistentes	10	6	5	31	52
%	1,65	1,36	1,30	7,69	2,84
Fármacos					
Dapsona	5	6	1	4	16
Rifampicina	1	0	1	4	6
Quinolona	1	0	2	23	26
Rifampicina + Dapsona	3	0	1	0	4
Resistência total					
Investigados	777	618	511	557	2.463
Resistentes	10	7	9	35	61
%	1,29	1,13	1,76	6,28	2,48
Fármacos					
Dapsona	5	7	3	5	20
Rifampicina	1	0	1	4	6
Quinolona	1	0	4	26	31
Rifampicina + Dapsona	3	0	1	0	4

1º ano - outubro/2018 a setembro/2019; 2º ano - outubro/2019 a setembro/2020; 3º ano - outubro/2020 a setembro/2021; 4º ano - outubro/2021 a setembro/2022.
 Fonte: Sistema de Informação da Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos da Hanseníase.
 Dados extraídos em 17/4/2023.

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação da vigilância da RAM em hanseníase no Brasil no final de 2018 e sua efetivação nos anos subsequentes ampliaram a investigação e melhoraram a detecção da RAM. O conhecimento da magnitude da RAM e dos fatores que possam contribuir para sua ocorrência e disseminação são determinantes para subsidiar ações de controle da doença no País.

Como mostrado no estudo, foram detectadas mutações associadas à RAM para os três genes de fármacos utilizados no tratamento da hanseníase, reforçando a importância da detecção e da vigilância.²⁴

Apesar de a literatura apontar maior frequência de casos de resistência entre os casos de recidiva dentre o número total de pacientes avaliados no estudo, os casos associados à RAM ocorreram com maior frequência nos pacientes com suspeita de falência terapêutica da doença seguido do grupo de recidiva. Esses grupos possivelmente apresentam maiores riscos de desenvolverem RAM devido às possíveis irregularidades no tratamento, à perda de seguimento, aos regimes de tratamento inadequados e aos períodos prolongados dos tratamentos anteriores.²⁵ É imprescindível, portanto, um olhar mais atento para esses grupos, buscando melhorar a vigilância e a investigação da resistência secundária nesses casos.

A ocorrência de casos de hanseníase com resistência primária no País ratifica a relevância da investigação da RAM nos casos novos. Configura-se uma estratégia de vigilância sentinela importante no enfrentamento da doença, principalmente em regiões de grande endemicidade.

Dentre os fármacos de segunda linha usados no tratamento da hanseníase temos o ofloxacino, um importante antibiótico pertencente à classe das quinolonas com atividade bactericida para o *M. leprae*.²⁶ Diante do aumento do número de casos de resistência a esse fármaco no último ano do estudo, é prudente fortalecer as ações de vigilância da resistência primária e, ainda, certificar-se de que o paciente é sensível ao fármaco. Para isso, o MS publicou em agosto de 2023 a Nota Técnica nº 20/2023-CGDE/DEDT/SVSA/MS, que alerta para o aumento na detecção de casos de *M. leprae* resistente a quinolonas (hanseníase resistente a ofloxacino) e reforça que a resistência ao ofloxacino pode ser uma ameaça ao tratamento de segunda linha para a hanseníase.²⁷ O uso indiscriminado e irregular desse medicamento, inclusive para tratamento de outros quadros infecciosos, pode ser uma das principais causas de resistência em cepas de *M. leprae*.

Outro ponto importante para o monitoramento da resistência à quinolona na hanseníase é o uso de tratamento farmacológico de segunda linha de forma precoce ou indevida, o que vai contra as diretrizes do MS.^{20,28} De acordo com os dados do Sinan disponíveis no link http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinannet/hanseníase/hans_indicadores.htm, no período do estudo, 1.690 casos de hanseníase (1.383 casos novos e 307 de recidiva) iniciaram o tratamento com esquemas de segunda linha. Esse dado requer uma investigação mais apurada no intuito de analisar se há utilização desses antimicrobianos de forma indiscriminada. Ressalta-se que o aumento da resistência à quinolona pode impactar também no aumento de AMR a outros fármacos do grupo, como o levofloxacino e o moxifloxacino, cujo uso tem sido recentemente incentivado na rede.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da hanseníase, publicado pelo MS em 2022, traz novos critérios para a investigação da RAM e esquemas de tratamento específicos para cada perfil de resistência ao antimicrobiano. Com este novo documento visa-se à evolução do sistema de vigilância e à consolidação da estrutura de assistência dos casos resistentes.²⁸

Os dados da vigilância ainda não são representativos para a elaboração de um cenário nacional, uma vez que no Brasil o total dos casos de hanseníase com investigação

sobre a RAM no período do estudo foi menor que as metas preconizadas pelo MS. Além disso, observou-se uma redução no número de investigação no terceiro e no quarto ano da vigilância, provavelmente impactados pela pandemia da covid-19, assim como ocorreu também nas notificações de hanseníase.²⁹

Um dos maiores desafios da rede de vigilância é ampliar o número de amostras rastreadas. A incorporação do novo teste diagnóstico para RAM na hanseníase no Sistema Único de Saúde possibilitará aumentar o número de casos com investigação sobre RAM, uma vez que o teste será executado na rotina dos Lacens, que passarão a realizar a investigação de suscetibilidade do *M. leprae* aos antimicrobianos. A nova tecnologia permitirá uma investigação mais ampla, rápida e próxima da unidade sentinela, fortalecendo assim a rede de vigilância no país.³⁰ Neste novo formato da rede de vigilância, caberá aos Laboratórios de Referência o apoio aos casos inconclusivos com a realização do sequenciamento genético e a execução de pesquisa para novas mutações, novos alvos e mecanismos de resistência.

Duas limitações foram observadas neste estudo. A primeira foi um problema inerente à utilização de dados secundários: a má qualidade de alguns dos registros no sistema de vigilância, que dificultou a análise de variáveis importantes. A segunda limitação foi a ausência de notificação dos casos com suspeita de falência terapêutica na ficha de notificação/investigação do Sinan, uma vez que essa condição é questionamento clínico do médico da assistência. Esse grupo representa o maior percentual de casos encaminhados à rede de vigilância, demonstrando a necessidade de maior atenção e rastreamento desse dado. A ausência de informação comprometeu o cálculo do percentual de casos investigados nesse grupo.

Por fim, conclui-se que o aperfeiçoamento do sistema de vigilância no Brasil irá contribuir ainda mais com informações que permitam melhorar nosso conhecimento sobre a RAM na hanseníase e auxiliem no desenho de estratégias para controle da doença no País. A descrição do perfil dos casos de hanseníase resistentes apresentados neste boletim permitiu-nos evidenciar que o aumento da resistência à quinolona para hanseníase é motivo de preocupação, visto que se trata de uma classe de medicamentos de segunda linha do esquema terapêutico, o que restringe ainda mais o arsenal terapêutico disponível para tratamento da doença no País. A resistência aos demais fármacos que compõem a PQT-U tem se mantido estável ao longo dos anos, com uma frequência considerada baixa, entretanto os dados indicam a necessidade de ampliação do número de amostras rastreadas.

Para isso, o Ministério da Saúde recomenda as seguintes ações para as coordenações estaduais e municipais:

- fortalecer e manter ativa a vigilância da RAM nos casos de hanseníase;
- ampliar o número de municípios com unidades sentinelas a fim de aumentar a investigação da RAM;
- fortalecer a rede laboratorial para ampliar a oferta e o acesso ao exame de baciloscopia do raspado intradérmico;
- garantir o tratamento e o acompanhamento do caso resistente na unidade sentinela;
- realizar a investigação de todos os contatos do caso resistente;
- capacitar a rede para o cumprimento dos documentos técnicos elaborados pelo Ministério da Saúde e pelas Coordenações Estaduais atentando para os critérios de indicação para a investigação da resistência antimicrobiana; e
- capacitar a rede para o uso do SIRH, atentando às especificidades de cada bloco, com ênfase no bloco de acompanhamento dos casos resistentes.

REFERÊNCIAS

1. Han XY, Sizer KC, Thompson EJ, Kabanja J, Li J, Hu P, et al. Comparative sequence analysis of Mycobacterium leprae and the new leprosy-causing Mycobacterium lepromatosis. J Bacteriol [Internet]. 2009 Oct;191(19):6067-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19633074/>
2. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Boletim Epidemiológico Hanseníase 2023 [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim_hansenia-2023_internet_completo.pdf
3. World Health Organization. Global leprosy update, 2021: moving towards interruption of transmission [Internet]. Weekly epidemiological record. Geneva; 2022; 97(36): 429-52. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9736-429-450>
4. World Health Organization. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2018; 1:87.
5. Opromolla DVA. Terapêutica da hanseníase. Medicina, Ribeirão Preto [Internet]. 1997;30(3):345-50. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/1997/vol3On3/terapeutica_hansenia.pdf
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf?sequence=1
7. Singh SK, Kumar A, Nath G, Singh TB, Mishra MN. Resistance to anti leprosy drugs in multi-bacillary leprosy: a cross sectional study from a tertiary care centre in eastern Uttar Pradesh, India. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology [Internet]. 2018; 84(3):275-9. Disponível em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85045611917&doi=10.4103%2FijdvLJJDVL_34_16&partnerID=40&md5=a34e3a6c55a90225a54cad80478e52a5
8. Liu D, Zhang Q, Sun Y, Wang C, Zhang Y, Fu X, et al. Drug resistance in Mycobacterium leprae from patients with leprosy in China. Clinical and Experimental Dermatology [Internet]. 2015; 40(8):908-11. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604540439>
9. Chauffour A, Lecorche E, Reibel F, Mougari F, Raskine L, Aubry A, et al. Prospective study on antimicrobial resistance in leprosy cases diagnosed in France from 2001 to 2015. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. 2018; 24(11):1213.e5-1213.e8.
10. Rocha A, Cunha M da GS, Diniz L, Salgado C, Aires MA, Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among Mycobacterium leprae isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. 2012;50(6):1912-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372169/pdf/zjm1912.pdf>
11. Contreras Mejia MDC, dos Santos MP, da Silva GA v, da Motta Passos I, Naveca FG, Cunha MDGS, et al. Identification of primary drug resistance to rifampin in mycobacterium leprae strains from leprosy patients in Amazonas State, Brazil. Journal of Clinical Microbiology [Internet]. 2014;52(12):4359-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313315/pdf/zjm4359.pdf>
12. World Health Organization. Rifampicin Resistance in Leprosy. Report of an Informal Consultation National JALMA Institute of Leprosy and other Mycobacterial Diseases, Agra, India, 30 November – 1 December, 2006. [Internet]. New Delhi; 2007. Disponível em: <https://www.who.int/lep/resources/Rifampicin-SEAGLP20071.pdf?ua=1>
13. World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world [Internet]. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/208824>
14. World Health Organization. A guide for surveillance of antimicrobial resistance in leprosy [Internet]. New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1137285/retrieve>

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica nº 5 PNCH/Devep/SVS/MS. Monitoramento das recidivas e resistência medicamentosa em hanseníase no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
16. Instituto Lauro de Souza Lima, Coordenadoria de Controle de Doenças S de E da S. Recidiva e resistência em hanseníase [Internet]. Vol. 45, Rev Saúde Pública. 2011 p. 631-3. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v45n3/itss.pdf>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Informativa CGHDE/ CGLAB/ Devit/SVS/MS nº 31, de 31 agosto de 2018. Implantação do protocolo de Investigação da Resistência Medicamentosa em Hanseníase e estabelecimento do fluxo de envio de amostra. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Prevenção+e+o+Controle+da+Resistência+Microbiana+nos+Serviços+de+Saúde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica CGDE/DCCI/SVS/MS nº 8, de 7 de abril de 2020. Vigilância da resistência antimicrobiana em hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <https://www.sau.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseníase-4fev16-web.pdf>
21. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Sistema de Investigação de Resistência Antimicrobiana na Hanseníase (SIRH). Disponível em: <https://sirh.sau.gov.br/seguranca/login.php> (acessado em 15 Fev 2023).
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica CGDE/DCCI/SVS/MS nº 13, de 18 de maio de 2021. Implantação do Sistema de Investigação da Resistência Antimicrobiana na Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
23. World Health Organization. Global Leprosy Strategy 2016-2020. Accelerating towards a leprosy-free world. Monitoring and Evaluation Guide [Internet]. New Delhi: WHO. Regional Office for South-East Asia; 2017.
24. Rosa, PS, Espindula D, Helena RS, Melo ACL, Fontes ANB, Finardi AJ, et al. Emergence and transmission of drug/multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a former leprosy colony in the Brazilian Amazon. *Clinical Infectious Diseases*, v. 570, p. 1, 2019.
25. Andrade, ESN, Brandão, JG, Silva, JS, Coriolano, CRF, Rosa, PS, Moraes, MO, et al. Antimicrobial resistance among Leprosy Patients in Brazil: real-world Data Based on the National Surveillance Plan. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 66, p. 1, 2022.
26. Saito, H, Tomioka, H, Nagashima, K. In vitro and in vivo activities of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* infection induced in mice. *International Journal of Leprosy*, v. 54, n. 4, p. 560-62, 1986.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Nota Técnica CGDE/DEDT/SVSA/MS nº 20, de 17 de agosto de 2023. Alerta: aumento na detecção de casos de *Mycobacterium leprae* resistente a quinolonas (hanseníase resistente a ofloxacino). Brasília: Ministério da Saúde; 2023.
28. Ministério da Saúde do Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 152 p. Disponível em: <https://www.gov.br/sau/pt-br/assuntos/sau-de-a-a-z/h/hanseníase/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-hanseníase-2022>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Saúde Brasil 2020/2021: uma análise da situação de saúde diante da pandemia de covid-19, doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. Ministério da Saúde, 2022. 384 p. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/publicacoes/sau-brasil/sau-brasil-2020-2021-covid-19.pdf>
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Teste qualitativo *in vitro* por amplificação de DNA e hibridização reversa em fita de nitrocelulose para detecção de *Mycobacterium leprae* resistente à rifampicina, dapsona ou ao ofloxacino em pacientes acometidos por hanseníase e com suspeita de resistência a antimicrobianos [Internet]. Brasília; 2021. Disponível em: http://antigo-conitec.sau.gov.br/images/Relatorios/2021/Relatorio_688_teste_resistencia_hanseníase_2021_Final.pdf

Boletim Epidemiológico

ISSN 2358-9450

©1969. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

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

Ministra de Estado da Saúde

Nísia Verônica Trindade Lima

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente

Ethel Leonor Noia Maciel

*Comitê editorial***Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA**

Ethel Leonor Noia Maciel

Departamento de Doenças Transmissíveis – DEDT

Alda Maria da Cruz

Departamento do Programa Nacional de Imunizações – DPNI

Eder Gatti Fernandes

Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis – Daent

Letícia de Oliveira Cardoso

Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – Dsast

Agnes Soares da Silva

Departamento de Emergências em Saúde Pública – Demsp

Márcio Henrique de Oliveira Garcia

Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente – Daevs

Guilherme Loureiro Werneck

Departamento de Hiv/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Dathi

Draurio Barreira Cravo Neto

*Equipe editorial***Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação/Departamento de Doenças Transmissíveis – CGDE/DEDT/SVSA**

Elaine Silva Nascimento Andrade; Alexandre Casimiro de Macedo; Margarida Cristiana Napoleão Rocha; Reagan Nzundu Boigny; Patrícia Pereira Lima Barbosa; Sebastião Alves de Sena Neto; Rodrigo Ramos de Sena; Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues; Patrícia Sammarco Rosa (ILSL/SP); Luiza Hubinger (ILSL/SP); Luciana Raquel Vincenzi Fachin (ILSL/SP); Gislaine Aparecida Querino (ILSL/SP); Cynthia de Oliveira Ferreira (Fuam/AM); Camila Gurgel dos Santos da Silva (Fuham/AM); André Luiz Leturiondo (Fuham/AM); Fernanda Saloum de Neves Manta (Fiocruz/RJ); Gustavo Laine Araújo de Oliveira; Sandra Maria Barbosa Durães

Editoria científica

Paola Barbosa Marchesini

Antonio Ygor Modesto de Oliveira

*Produção***Núcleo de Comunicação – Nucom**

Edgard Rebouças

Editorial Nucom

Fred Lobo

Revisão Nucom

Yana Palankof