

Ampliar o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar

Nº 399
Dezembro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



SUMÁRIO

CONTEXTO	3
SUMÁRIO	5
1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	8
2.2 Tratamento recomendado	12
3. A TECNOLOGIA	15
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	17
4.1 Busca de evidência	17
4.2 Seleção das evidências	19
4.3 Descrição da Evidência Clínica	19
4.4 Estudo incluído na seleção	19
4.5 Qualidade das Evidências	22
4.6 Qualidade dos estudos incluídos seleção	22
4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na busca	23
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	25
6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	26
7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	27
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	29
10. CONSULTA PÚBLICA	30
10.1 Contribuições técnico-científicas	30
10.2 Contribuições sobre experiência e opinião	32
10.3 Avaliação global das contribuições	33
11. RECOMENDAÇÃO FINAL	34
12. DECISÃO	34
13. REFERÊNCIAS	35



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Esquema multidrogaterapia (rifampicina + dapsona + clofazimina)

Indicação: Tratamento de pacientes com hanseníase paucibacilar.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Contexto: O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, a efetividade e a segurança relacionadas ao uso da clofazimina para pacientes com hanseníase paucibacilar.

Pergunta: Ampliar o uso da clofazimina para pacientes com hanseníase paucibacilar é eficaz, efetivo e seguro?

Evidências científicas: Foi incluído um artigo proveniente de um ensaio clínico randomizado, aberto, realizado no Brasil, entre março de 2007 e janeiro de 2015. No estudo, que avaliou a segurança dos medicamentos, foram registrados 10.600 efeitos adversos, sendo pigmentação da pele (21,7%) e xerose (16,9%) os mais frequentes e com a maioria dos casos classificados entre leve e moderado. Efeito adverso grave foi observado em 0,1% dos pacientes e foi relacionado ao uso da dapsona.

Avaliação Econômica e Análise de Impacto Orçamentário: Considerando que a multidrogaterapia disponibilizada para o tratamento da hanseníase no Brasil é fornecido pela OMS, não foi calculado o preço do tratamento proposto pelo demandante. Dessa forma, não foi realizada avaliação econômica e nem calculado o impacto orçamentário.

Experiência Internacional: No *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* e no *Scottish Medicines Consortium (SMC)* não foram encontradas orientações quanto ao acréscimo do uso da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia para pacientes com hanseníase paucibacilar.

Recomendação preliminar: Considerou-se que a unificação do tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar com a clofazimina possibilita equacionar os problemas relacionados ao erro de diagnóstico da condição clínica. Ademais, a clofazimina não é o principal responsável pelas reações adversas graves ao tratamento da hanseníase e a sua adição ao tratamento de paciente paucibacilar provavelmente não ocasionaria problemas adicionais de segurança ao



tratamento. Assim, a CONITEC em 04/10/2018, foi favorável à ampliação do uso da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia para pacientes com hanseníase paucibacilar.

Consulta pública: Foram recebidas 25 contribuições técnico-científicas e 33 contribuições de experiência ou opinião, sendo 62% discordante totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC. Destacaram-se as considerações quanto a redução do tempo de tratamento no esquema de multidrogaterapia para o tratamento dos pacientes com hanseníase multibacilar e os efeitos adversos relacionados ao uso da clofazimina. Com relação ao tempo de tratamento, ressalta-se que este relatório se referiu apenas a adição da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia para pacientes paucibacilar, e ao que se refere a pigmentação da pele provocada pela utilização da clofazimina e o seu potencial estigmatizante, considerou-se a reversibilidade desta pigmentação, as evidências científicas encontradas e as contribuições de especialistas no tratamento da hanseníase. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC em 08/11/2018 deliberaram por unanimidade recomendar a ampliação de uso da clofazimina para tratamento da hanseníase paucibacilar, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 387/2018.

Decisão: Ampliar o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 71, publicada no DOU nº 238, seção 1, página 71, em 11 de dezembro de 2018.



2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A hanseníase é uma doença infecciosa causada por uma bactéria chamada *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen) (BRASIL, 2017a; 2018; CDC, 2017; SBD, 2018). A sua transmissão ocorre principalmente pelas vias aéreas superiores, por meio das secreções e do ar (BRASIL, 2018; CDC, 2017; FISCHER, 2017; SBD, 2018), e não por objetos utilizados pelo paciente (BRASIL, 2018; CDC, 2017). Contudo, além da imunocompetência de uma pessoa infectada, que é determinante para o desenvolvimento da infecção clínica após a transmissão (FISCHER, 2017), o contato próximo e prolongado de uma pessoa suscetível (com maior probabilidade de adoecer) com uma pessoa doente, com alta carga bacteriana e sem tratamento, também se faz necessário (BRASIL, 2018; CDC, 2017; FISCHER, 2017; SBD, 2018). A doença acomete principalmente os nervos superficiais da pele e troncos nervosos periféricos, mas também pode afetar olhos, mucosas e órgãos internos (BRASIL, 2017a; CDC, 2017). A variabilidade clínica da hanseníase é essencialmente determinada pelo tropismo do microrganismo com a pele e com o tecido nervoso periférico e pela suscetibilidade geneticamente determinada e individualmente variável do paciente ao patógeno (FISCHER, 2017). 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 (BRASIL, 2016; 2017b). O diagnóstico também pode ser subsidiado por meio de exames bacterioscópico, sorológico e histopatológico em amostras biológicas (FISCHER, 2017). 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 (BRASIL, 2017a). Esta classificação também auxilia quanto à compreensão da transmissibilidade da hanseníase, pois os indivíduos PB não são considerados como importantes fontes de transmissão da doença devido à baixa carga bacilar. Já os doentes MB constituem o grupo contagiante, se mantendo como fonte de infecção enquanto o tratamento específico não for iniciado (BRASIL, 2017b).



Em 2016, houveram 214.783 novos casos de hanseníase registrados em 143 países e territórios, de acordo com o Boletim Mundial Epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BRASIL, 2018), estimando uma taxa de prevalência que corresponde a 0,29/10.000 indivíduos (WHO, 2018). No Brasil, entre 2012 e 2016, foram diagnosticados 151.764 casos novos de hanseníase, o que equivale a uma taxa média de detecção de 14,97 casos novos para cada 100 mil habitantes. Entre estes, 84.447 casos novos ocorreram no sexo masculino, correspondendo a 55,6% do total. Nesse período, observou-se que a taxa de detecção por 100 mil habitantes na população masculina foi maior que na população feminina em todas as faixas etárias, sobretudo a partir dos 15 anos de idade (BRASIL, 2018b). Ainda de acordo com a OMS, em 2016, o Brasil ocupou a segunda posição em número de casos novos de hanseníase, com 25.218, correspondendo a 11,7% do número de casos novos no mundo, perfazendo uma taxa de detecção geral de 12,23 por 100.000 habitantes (alta endemicidade). Do total de casos novos registrados, 1.696 (6,72%) foram diagnosticados em menores de 15 anos, sinalizando focos de infecção ativos e transmissão recente (BRASIL, 2018).

A *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório e se multiplica lentamente, podendo levar até 20 anos para desenvolver sinais de infecção (CDC, 2017). 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 (BRASIL, 2017b; 2018a):

Hanseníase Indeterminada: forma inicial, evolui espontaneamente para a cura na maioria dos casos ou evolui para as chamadas formas polarizadas, em cerca de 25% dos casos, o que pode ocorrer em três a cinco anos. Geralmente, encontra-se apenas uma lesão, de cor mais clara que a pele normal, com distúrbio da sensibilidade, ou áreas circunscritas de pele com aspecto normal e com distúrbio de sensibilidade, podendo ser acompanhadas de alopecia e/ou anidrose. Mais comum em crianças (BRASIL, 2017b).

Hanseníase Tuberculóide: forma mais benigna e localizada, ocorre em pessoas com alta resistência ao bacilo. As lesões são poucas (ou única), de limites bem definidos e um pouco elevados e com ausência de sensibilidade (dormência). Ocorre comprometimento simétrico de troncos nervosos, podendo causar dor, fraqueza e atrofia muscular. Próximo às lesões em placa, podem ser encontrados filetes nervosos espessados. Nas lesões e/ou trajetos de nervos, pode haver perda total da sensibilidade térmica, tátil e dolorosa, ausência de sudorese e/ou alopecia. Pode ocorrer a forma nodular infantil, que acomete crianças de um a quatro anos, quando há



um foco MB no domicílio. A clínica é caracterizada por lesões papulosas ou nodulares, únicas ou em pequeno número, principalmente na face (BRASIL, 2017b).

Hanseníase Dimorfa (ou Borderline): forma intermediária, que é resultado de uma imunidade também intermediária, com características clínicas e laboratoriais que podem se aproximar do pólo tuberculóide ou lepromatoso. O número de lesões cutâneas é maior e apresentam-se como placas, nódulos eritemato-acastanhadas, em grande número, com tendência à simetria. As lesões mais características nesta forma clínica são denominadas lesões pré-faveolares ou faveolares, sobre-elevadas ou não, com áreas centrais deprimidas e aspecto de pele normal, com limites internos nítidos e externos difusos. O acometimento dos nervos é mais extenso, podendo ocorrer neurites agudas de grave prognóstico (BRASIL, 2017b).

Hanseníase Lepromatosa (ou Virchowiana): nestes casos, a imunidade celular é nula e o bacilo se multiplica muito, levando a um quadro mais grave, com anestesia dos pés e mãos, favorecendo os traumatismos e as feridas, que podem causar deformidades, atrofia muscular, inchaço das pernas e surgimento de lesões elevadas na pele (nódulos). As lesões cutâneas caracterizam-se por placas infiltradas e nódulos (hansenomas), de coloração eritemato-acastanhada ou ferruginosa, que podem se instalar também na mucosa oral. Pode ocorrer infiltração facial com madarose superciliar e ciliar, hansenomas nos pavilhões auriculares, espessamento e acentuação dos sulcos cutâneos. Pode ainda ocorrer acometimento da laringe, com quadro de rouquidão, e de órgãos internos (fígado, baço, suprarrenais e testículos), bem como, a hanseníase históide, com predominância de hansenomas com aspecto de queloides ou fibromas, com grande número de bacilos. Ocorre comprometimento de maior número de troncos nervosos de forma simétrica (BRASIL, 2017b).

A hanseníase pode apresentar períodos de alterações imunes, os estados reacionais. Na hanseníase dimorfa, as lesões tornam-se avermelhadas e os nervos inflamados e doloridos. Na forma Virchowiana surge o eritema nodoso hansênico: lesões nodulares, endurecidas e dolorosas nas pernas, braços e face, que se acompanham de febre, mal-estar, queda do estado geral e inflamação de órgãos internos. Estas reações podem ocorrer mesmo em pacientes que já terminaram o tratamento, o que não significa que a doença não foi curada (BRASIL, 2018a).

Reações hansênicas

Os estados reacionais ou reações hansênicas (Tipo 1 e 2) se exteriorizam como manifestações inflamatórias agudas e subagudas, que podem ocorrer mais frequentemente nos casos MB.



Estas reações podem ocorrer antes do diagnóstico da doença; durante ou depois do tratamento com multidrogaterapia (MDT) e caracterizam-se por (BRASIL, 2016):

Reação Tipo 1 ou reação reversa (RR) – aparecimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas, com ou sem espessamento e dor de nervos periféricos (neurite) (BRASIL, 2016).

Reação Tipo 2 ou reação de eritema nodoso hansênico (ENH) – aparecimento de nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhados ou não de febre, dores articulares e mal-estar generalizado, com ou sem espessamento e dor nos nervos periféricos (neurite) (BRASIL, 2016).

Os estados reacionais são a principal causa de lesões dos nervos e de incapacidades provocadas pela hanseníase. Portanto, é importante que o diagnóstico das reações seja feito precocemente, para início imediato do tratamento, visando prevenir essas incapacidades (BRASIL, 2017b).

Complicações

As complicações da hanseníase, muitas vezes, confundem-se com a evolução do seu próprio quadro clínico. Muitas delas dependem da resposta imune dos indivíduos acometidos, outras estão relacionadas à presença do patógeno nos tecidos e algumas decorrem das lesões neurais características da doença (BRASIL, 2017b).

As complicações diretas são decorrentes da presença do bacilo na pele e outros tecidos, principalmente em quantidades maciças, como é o caso dos pacientes MB. Estas complicações estão relacionadas com a ulceração da mucosa septal nasal, levando à exposição da cartilagem até a sua necrose e a destruição dos ossos nasais; comprometimento do palato, da úvula, da língua e da arcada dental superior, com a possível perda dos dentes (BRASIL, 2017b).

As complicações devidas à lesão neural estão relacionadas com a perda da extensão de dedos e punho, causando deformidade em “mão caída”, e com a perda de sensibilidade da região plantar, podendo levar a úlceras plantares e à impossibilidade de elevar o pé, com marcada alteração da dinâmica normal da marcha, “pé caído”. Na face, complicações devido à lesão neural do ramo zigomático causa paralisia da musculatura orbicular, com consequente impossibilidade de oclusão das pálpebras, levando ao lagoftalmo. No aparelho ocular, os estados reacionais hansênicos podem levar a complicações específicas, como as esclerites, uveítes, irites, iridocilites e até mesmo a cegueira (BRASIL, 2017b).

A hanseníase é curável, contudo, se não tratada na forma inicial, a doença quase sempre evolui, de forma lenta e progressiva, tornando-se transmissível e podendo levar a danos físicos



irreversíveis (BRASIL, 2017a), pois o poder imunogênico do *M. leprae* está diretamente relacionado com o alto potencial incapacitante da doença, caracterizando a hanseníase como um importante problema de saúde pública (BRASIL, 2018).

2.2 Tratamento recomendado

O tratamento da hanseníase é eminentemente ambulatorial, utilizando-se os esquemas terapêuticos padronizados, considerando a classificação operacional da hanseníase, e está disponível nas unidades públicas de saúde definidas pelos municípios para o tratamento do indivíduo. A multidrogaterapia (MDT) ou poliquimioterapia (PQT) é uma associação de rifampicina, dapsona e clofazimina, que evita a evolução da doença, levando o paciente à cura. Logo no início do tratamento, com a eliminação do bacilo, a transmissão da hanseníase é interrompida e, se o tratamento é realizado de forma completa e correta, a cura é garantida (BRASIL, 2017b).

Quadro 1. Esquemas terapêuticos utilizados para paucibacilar (PB)

Adulto	Rifampicina: dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada
	Dapsona: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada
Criança	Rifampicina: dose mensal de 450mg (1 cápsula de 150mg e 1 cápsula de 300mg) com administração supervisionada
	Dapsona: dose mensal de 50mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada
Duração: 6 doses. Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada. Critério de alta: o tratamento estará concluído com 6 doses supervisionadas em até 9 meses; na 6ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física, antes de receber alta por cura.	

Fonte: Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços - CGDES/SVS/MS

Quadro 2. Esquemas terapêuticos utilizados para multibacilar (MB)

Adulto	Rifampicina: dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada
	Dapsona: dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada



	Clofazimina: dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada
Criança	Rifampicina: dose mensal de 450mg (1 cápsula de 150mg e 1 cápsula de 300mg) com administração supervisionada
	Dapsona: dose mensal de 50mg supervisionada e uma dose diária de 50mg autoadministrada
	Clofazimina: dose mensal de 150mg (3 cápsulas de 50mg) com administração supervisionada e uma dose de 50mg autoadministrada em dias alternados
Duração: 12 doses. Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada. Critério de alta: o tratamento estará concluído com 12 doses supervisionadas em até 18 meses. Na 12ª dose, os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física, antes de receberem alta por cura. Os pacientes MB que, excepcionalmente, não mostrarem melhora clínica, apresentando lesões ativas da doença ao final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas), deverão ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional), para se verificar a conduta mais adequada para o caso.	

Fonte: Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços - CGDES/SVS/MS

No tratamento de crianças com hanseníase, deve-se considerar o peso corporal como fator mais importante do que a idade, seguindo as orientações a seguir (BRASIL, 2017b):

- Crianças com peso superior a 50kg - deve-se utilizar o mesmo tratamento prescrito para adultos;
- Crianças com peso entre 30 e 50kg - deve-se utilizar cartelas infantis (específicas);
- Crianças com menos de 30kg - deve-se fazer os ajustes de doses conforme Quadro 3.

No caso de pessoas com intolerância grave ou contraindicação a uma ou mais drogas da MDT da OMS, são indicados esquemas substitutivos, que estão disponíveis nos serviços especializados, ambulatorial e/ou hospitalar. Estes esquemas substitutivos são compostos por ajustes das doses ou da posologia dos medicamentos da MDT e até mesmo da substituição destes medicamentos por minociclina e/ou ofloxacina (BRASIL, 2016).

Quadro 3. Esquemas terapêuticos utilizados para crianças ou adultos com peso inferior a 30kg

Medicamento	Posologia MDT	Dose (mg/kg)
Rifampicina em suspensão	Mensal	10 a 20
Dapsona	Diária	1 a 2*



	Mensal	1 a 2*
Clofazimina	Diária	1
	Mensal	5

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS

*A dose total máxima não deve ultrapassar 50mg/dia

Por fim, a alta por cura apenas é dada após a administração do número de doses preconizado pelo esquema terapêutico, dentro do prazo recomendado. Com relação aos contatos familiares, a administração da vacina BCG deverá ser aplicada naqueles indivíduos sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da avaliação, independentemente de serem contatos de casos PB ou MB, conforme critérios preconizados. (BRASIL, 2017b).



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Clofazimina

Nome comercial, fabricante e indicação aprovada na ANVISA: Atualmente a clofazimina não apresenta registro ativo na ANVISA e não pode ser comercializada, sendo adquirida apenas por meio do SUS (ANVISA, 2018).

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Indicação proposta pelo demandante: Ampliação do uso da clofazimina para pacientes com hanseníase paucibacilar.

Posologia e Forma de Administração: Recomenda-se a administração da clofazimina com leite ou com alimentos. A clofazimina deve ser utilizada preferencialmente em combinação com um ou mais agentes anti-hansênicos a fim de prevenir o surgimento de resistência ao fármaco.

- Para hanseníase dapsona-resistente multibacilar: 50 a 100mg/dia, v.o., associado com um ou mais anti-hansênicos.

- Para hanseníase multibacilar eritematoso, com ameaça de lesão nervosa periférica ou ulceração epidérmica: 100 a 300mg/dia, v.o., em associação com adrenocorticóides (p.ex. 40 a 80 mg/dia de prednisona).

- Para infecções por *Micobacterium avium-intracellulare*: 100mg. v.o., cada 8 horas, associado com 5 ou 6 medicamentos antituberculóticos (NOVARTIS, 2016).

Patente: O medicamento não se encontra sob proteção patentária.

Preço proposto para incorporação: O medicamento atualmente é adquirido por doação da OMS.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao medicamento ou aos excipientes (NOVARTIS, 2016).

Precauções: A clofazimina, na forma de cristais, pode se acumular em vários órgãos, incluindo os linfonodos mesentéricos e os histiócitos da mucosa intestinal, baço e fígado. Essa deposição de cristais na mucosa intestinal pode levar à infecção intestinal e obstrução, que por sua vez podem fazer os pacientes necessitarem de laparotomia exploratória. Assim, pacientes com queixas de dor no abdômen, náusea, vômito ou diarreia devem ser investigados clinicamente e



com possível indicação de redução da dose diária da clofazimina, ou aumento do intervalo de doses ou, até mesmo, descontinuação do tratamento (NOVARTIS, 2016).

Eventos adversos: As reações adversas graves são: obstrução abdominal, reações adversas gastrointestinais, prolongamento do QT, descoloração dos fluidos da pele e do corpo, outras reações da pele e efeitos psicológicos dessa descoloração da pele. As reações adversas com frequência de ocorrência maior que 1% são: pigmentação da pele em tom de rosa a preto acastanhado, iciose, pele seca, erupção cutânea, prurido, dor abdominal epigástrica, diarreia, náusea, vômito, intolerância gastrointestinal, pigmentação conjuntival e corneana devido aos depósitos de cristais de clofazimina nos olhos, olhos secos, irritação e coceira ocular, descoloração da urina e fezes, expectoração, aumento da glicemia, elevada taxa de sedimentação de eritrócitos, entre outros (NOVARTIS, 2016).

Mecanismo de ação: A clofazimina exerce um efeito bactericida lento no *Mycobacterium leprae* (bacilo de Hansen). A clofazimina inibe o crescimento micobacteriano e liga-se preferencialmente ao DNA da micobactéria. A clofazimina também atua na membrana celular micobacteriano, interferindo na cadeia respiratória e nos transportadores de íons, resultando em interferência no metabolismo de energia celular da micobactéria. A clofazimina exerce ainda atividade anti-inflamatória no tratamento das reações do eritema nodoso leproso, principalmente por meio da inibição da ativação e proliferação de linfócitos T. A clofazimina também pode interferir indiretamente na proliferação das células T, promovendo a liberação de prostaglandinas, especialmente de neutrófilos e monócitos. No entanto, seus mecanismos precisos de ação ainda não estão totalmente elucidados (NOVARTIS, 2016).



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

Data da solicitação: 09/05/2018

4.1 Busca de evidência

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a eficácia, a efetividade e a segurança relacionadas ao uso da clofazimina para pacientes com hanseníase paucibacilar. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no Quadro 04.

Quadro 04. Pergunta estruturada utilizada para elaboração do relatório.

P	População	Pacientes com hanseníase paucibacilar
I	Intervenção	Adição da clofazimina à multidrogaterapia de pacientes com hanseníase paucibacilar.
C	Comparadores	Tratamento com dapsona e rifampicina para pacientes paucibacilar.
O	(Outcomes) Desfechos	Cura, eventos adversos, recidiva, redução do IB.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais.

Pergunta: Ampliar o uso de clofazimina para pacientes com hanseníase paucibacilar é eficaz e seguro?

A busca de evidências foi realizada nas bases de dados *Medline* (PubMed), *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane Library*. Além disso, a pesquisa foi suplementada por busca na base *ClinicalTrials.gov* para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e não publicados. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 05.



Quadro 05. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Medline (via Pubmed)	<p>((((((((((((((((("Leprosy"[Mesh]) OR "Leprosy"[Text Word]) OR (Leptosies[Text Word] OR Hansen Disease[Text Word] OR Disease, Hansen[Text Word] OR Hansen's Disease[Text Word] OR Disease, Hansen's[Text Word] OR Hansens Disease[Text Word])) OR "Leprosy, Multibacillary"[Mesh]) OR "Leprosy, Multibacillary"[Text Word]) OR (Leptosies, Multibacillary[Text Word] OR Multibacillary Leptosies[Text Word] OR Midborderline Lepromatous[Text Word] OR Lepromatous, Midborderline[Text Word] OR Multibacillary Leprosy[Text Word] OR Borderline Lepromatous[Text Word] OR Lepromatous, Borderline[Text Word])) OR "Leprosy, Paucibacillary"[Mesh]) OR "Leprosy, Paucibacillary"[Text Word]) OR (Leptosies, Paucibacillary[Text Word] OR Paucibacillary Leptosies[Text Word] OR Paucibacillary Leprosy[Text Word] OR Borderline Tuberculoid[Text Word] OR Borderline Tuberculoids[Text Word] OR Tuberculoid, Borderline[Text Word] OR Tuberculoids, Borderline[Text Word] OR Indeterminate Tuberculoid[Text Word] OR Indeterminate Tuberculoids[Text Word] OR Tuberculoid, Indeterminate[Text Word] OR Tuberculoids, Indeterminate[Text Word])) OR "Leprosy, Tuberculoid"[Mesh]) OR "Leprosy, Tuberculoid"[Text Word]) OR (Leptosies, Tuberculoid[Text Word] OR Tuberculoid Leptosies[Text Word] OR Tuberculoid Leprosy[Text Word] OR Leprosy, Neural[Text Word] OR Leptosies, Neural[Text Word] OR Neural Leptosies[Text Word] OR Neural Leprosy[Text Word] OR Leprosy, Macular[Text Word] OR Leptosies, Macular[Text Word] OR Macular Leptosies[Text Word] OR Macular Leprosy[Text Word])) OR "Leprosy, Lepromatous"[Mesh]) OR "Leprosy, Lepromatous"[Text Word]) OR (Lepromatous Leptosies[Text Word] OR Lepromatous Leprosy[Text Word] OR Leptosies, Lepromatous[Text Word] OR Leprosy, Cutaneous[Text Word] OR Cutaneous Leptosies[Text Word] OR Cutaneous Leprosy[Text Word] OR Leptosies, Cutaneous[Text Word] OR Leprosy, Nodular[Text Word] OR Leptosies, Nodular[Text Word] OR Nodular Leptosies[Text Word] OR Nodular Leprosy[Text Word])) OR "Leprosy, Borderline"[Mesh]) OR "Leprosy, Borderline"[Text Word]) OR (Borderline Leptosies[Text Word] OR Borderline Leprosy[Text Word] OR Leptosies, Borderline[Text Word] OR Leprosy, Dimorphous[Text Word] OR Dimorphous Leptosies[Text Word] OR Dimorphous Leprosy[Text Word] OR Leptosies, Dimorphous[Text Word])) AND (((("Dapsone"[Mesh]) OR "Dapsone"[Text Word]) OR (DADPS[Text Word] OR Sulfonyldianiline[Text Word] OR Diaminodiphenylsulfone[Text Word] OR Diaphenylsulfone[Text Word] OR 4,4'-Diaminophenyl Sulfone[Text Word] OR 4,4' Diaminophenyl Sulfone[Text Word] OR Sulfone, 4,4'-Diaminophenyl[Text Word] OR Sulfona[Text Word] OR Dapson-Fatol[Text Word] OR Disulone[Text Word] OR Avlosulfone[Text Word] OR apsoderm x))) AND (((("Rifampin"[Mesh]) OR "Rifampin"[Text Word]) OR (Benemycin[Text Word] OR Rifampicin[Text Word] OR</p>	395



	Rimactan[Text Word] OR Tubocin[Text Word] OR Rifadin[Text Word] OR Rimactane[Text Word])) AND (((("Clofazimine"[Mesh]) OR "Clofazimine"[Text Word]) OR (N, 5-Bis AND (4-chlorophenyl) AND -3,5-dihydro-3- AND ((1-methylethyl) AND imino) AND -2-phenazinamine[Text Word] OR Lamprene[Text Word] OR B-663[Text Word] OR B 663[Text Word] OR B663[Text Word] OR G-30,320[Text Word] OR G 30,320[Text Word] OR G30,320[Text Word]))	
EMBASE	((EMB.EXACT.EXPLODE("clofazimine") AND EMB.EXACT.EXPLODE("rifampicin") AND EMB.EXACT.EXPLODE("dapsona") AND EMB.EXACT.EXPLODE("leprosy"))))	1.571
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Leprosy] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Clofazimine] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Rifampin] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Dapsona] explode all trees #5 #1 AND #2 AND #3 AND #3 AND #4	22
LILACS	(tw:(HANSENIASE)) AND (tw:(CLOFAZIMINA)) AND (tw:(RIFAMPICINA)) AND (tw:(DAPSONA))	35

4.2 Seleção das evidências

Os critérios de inclusão dos estudos foram revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) e estudos observacionais, nos quais o esquema MDT fosse utilizado para o tratamento de pacientes com hanseníase paucibacilar.

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, ensaios clínicos não controlados, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daquele previsto nos critérios de inclusão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto.

Após a realização da busca nas bases de dados, 2.023 publicações foram recuperadas, 12 foram lidos na íntegra, dos quais foi incluído um artigo de um ECR.

4.3 Descrição da Evidência Clínica

O artigo incluído foi proveniente de um ECR, que avaliou a eficácia e a segurança do acréscimo da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia (MDT) para pacientes com hanseníase paucibacilar (PB) e da redução do tempo de tratamento com o esquema de MDT para pacientes com hanseníase multibacilar (MB).

4.4 Estudo incluído na seleção



Cruz et al., 2018

Cruz et al (2018) avaliaram os efeitos adversos (EA) causados pelos medicamentos durante a condução de um ECR aberto, no Brasil, que avaliou a eficácia do esquema uniforme de multidrogaterapia [dapsona + rifampicina + clofazimina por seis meses (U-MDT)] para pacientes com hanseníase PB e MB frente ao esquema regular de multidrogaterapia [dapsona + rifampicina por 6 meses (R-MDT PB)] em pacientes com hanseníase PB e [dapsona + rifampicina + clofazimina por 12 meses (R-MDT MB)] em pacientes com hanseníase MB. Entre março de 2007 a fevereiro de 2012, foram recrutados 753 pacientes. Destes, 59,5% (448) eram do sexo masculino; 80,3% (605) tinham entre 20 e 59 anos; 78,9% (594) eram MB e 47,4% (282/594) tinham índice bacteriano (IB) igual ou superior a 3. Os pacientes randomizados para os grupos U-MDT e R-MDT PB, além da avaliação e do monitoramento mensal, retornaram 30 dias após a última dose para a primeira avaliação após a conclusão da MDT. Os pacientes randomizados para o grupo U-MDT MB foram monitorados de perto e avaliados doze vezes, como os pacientes com R-MDT MB. Portanto, a 13ª coleta de sangue correspondeu a 210 dias após a última dose de MDT para pacientes com U-MDT MB e 30 dias para pacientes com R-MDT MB. Um total de 10.600 efeitos adversos (EA) foi registrado. Os EA mais frequentes foram pigmentação da pele e xerose: 2301 (21,7%) e 1787 (16,9%) pacientes, respectivamente. Para todos os outros sintomas e sinais, houveram menos de 5% de EA. Quanto à pigmentação da pele, variou de leve, em 1715 (16,2%), moderada em 297 (5,4%) e grave em 14 (0,1%). Xerose leve, moderada ou grave foram observadas em 1444 (13,6%), 297 (2,8%) e 46 (0,4%), respectivamente. Durante o tratamento, 253 (29,5%) e 244 (28,5%) pacientes apresentaram alterações (>40UI/L; alteração considerada leve) nos valores de TGO e TGP, sem significância estatística. TGO e TGP apresentaram resultados acima de 100UI/L (alteração considerada de moderada a grave) em algum momento durante o tratamento, em 18 e 36 pacientes, respectivamente. Entretanto, mesmo nestes pacientes não foi necessário interromper o tratamento. De acordo com os autores, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo para a variação do TGO e do TGP durante o tratamento. EA grave foi observado em 0,1% de todos os pacientes. A principal variação hematológica foi anemia (Hb<10g/dL), observada em 201 (26,7%) pacientes, mas não houve diferença significativa entre os grupos U-MDT e R-MDT (p=0,2242). Com exceção dos leucócitos e dos parâmetros hematológicos do volume corpuscular médio (VCM), todos os demais parâmetros apresentaram média inferior para o U-MDT PB em relação aos demais grupos. As médias hematológicas foram maiores para o grupo U-MDT MB do que o R-MDT MB. Independentemente do sexo, houve redução do nível médio de hemoglobina



durante o tratamento em todos os braços do estudo, particularmente um mês após a primeira dose de MDT, com recuperação gradual, $p < 0,0000$. A diminuição foi estatisticamente significativa entre os grupos de estudo. Uma recuperação é observada para todos os grupos, mas é mais evidente para o sexo masculino. O valor de hemoglobina basal em pacientes R-MDT MB não foi atingido 30 dias após o término do tratamento. Da mesma forma, os eritrócitos e o hematócrito mostraram uma diminuição ao longo do período de tratamento, particularmente um mês após a primeira dose em todos os grupos. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. Comparando os resultados da hemoglobina entre os grupos PB, não houve diferença estatística. No entanto, uma diferença estatística significativa foi observada entre os grupos MB ($p < 0,0000$). Em todos os grupos, pacientes do sexo feminino apresentaram níveis reduzidos de hemácias, hematócrito e hemoglobina mais pronunciados que no sexo masculino, com significância estatística ($p < 0,0000$). Considerando os demais resultados das hemácias, observou-se que apenas a concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM) não apresentou parâmetros estatisticamente significantes quando comparada à média da média entre os diferentes grupos durante o tratamento. Embora mais evidente no grupo U-MDT PB, VCM e hemoglobina corpuscular média (HCM) apresentaram um aumento médio basal alto após a primeira dose em todos os grupos e permaneceram elevados durante o tratamento. No grupo U-MDT MB, uma diminuição foi observada somente após a conclusão do tratamento, quase alcançando os níveis basais; o nível do grupo R-MDT MB permaneceu alto durante todo o tratamento. O teste de *Kaplan-Meier* foi empregado para a análise do risco de anemia relacionado à duração do tratamento e sexo. Comparando os grupos, de acordo com a duração do tratamento, observou-se que pacientes tratados com R-MDT MB apresentaram risco estatisticamente significativo para anemia quando comparados aos pacientes tratados com U-MDT PB + R-MDT PB + U-MDT MB ($p = 0,005$). Com relação ao sexo, as mulheres apresentaram um risco aumentado de desenvolver anemia ($p < 0,0000$). Vinte e quatro pacientes (3,2%) pararam de usar dapsona por causa de EA e receberam tratamento alternativo; 16 (66,7%) apresentavam anemia, três pacientes deste grupo apresentavam leucopenia e dois desenvolveram discreto aumento nos níveis de aminotransferases. Três pacientes (12,5%) desenvolveram eritrodermia secundária à dapsona, e todos estes pacientes apresentaram anemia leve. Metemoglobinemia foi diagnosticada em um paciente. Outras razões para a interrupção da MDT foram urticária, cefaleia e distúrbio psiquiátrico. Um menino de dez anos foi diagnosticado com síndrome de dapsona (Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos - Síndrome de DRESS). Este paciente desenvolveu dermatite esfoliativa,



hepatoesplenomegalia, febre, mal estar e dispneia. Os exames de sangue revelaram anemia (Hb = 7,2g/dL), leucocitose (10900/ μ L), aumento dos níveis de TGO (672UI/L) e TGP (919UI/L). A dapsona foi interrompida e o paciente foi hospitalizado. Depois disso, a MDT alternativa foi introduzida. Para os autores, a principal limitação deste estudo está relacionada com a perda de alguma coleta mensal de amostras laboratoriais. No entanto, os autores concluem que não houve diferença estatística em relação aos EA nos grupos R-MDT e U-MDT, mas a anemia foi maior nos pacientes do grupo R-MDT MB. Para eles, os EA não representam uma restrição para recomendar o U-MDT para o tratamento de todos os pacientes com hanseníase. Eles afirmam que a menor duração do tratamento com U-MDT minimiza os EA, em especial aqueles secundários ao dapsona, e que o monitoramento mensal permite a detecção precoce do EA, facilitando intervenções imediatas e interrupções desnecessárias ou mudança de tratamento. Este estudo foi financiado pelo DECIT/MS e pelo CNPq. Os autores declararam não haver conflito de interesses.

Limitações do ECR: O tempo de acompanhamento do ECR foi de cinco anos, porém, existem pacientes que apresentam recidivas da hanseníase após 10 anos do final do tratamento.

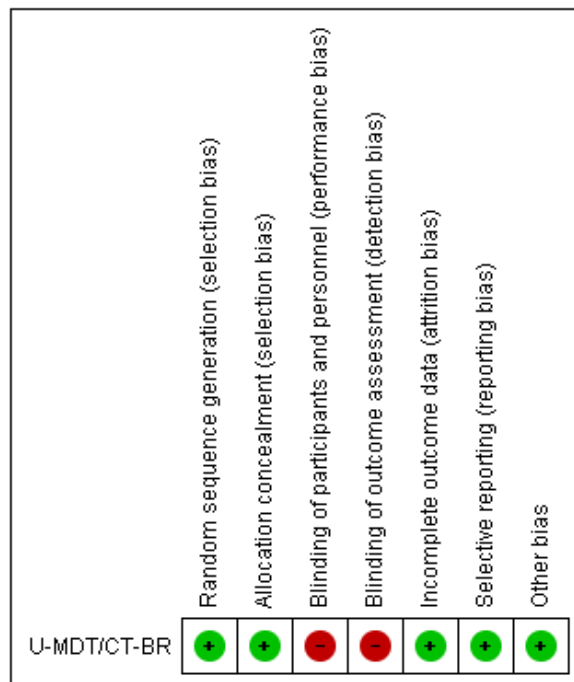
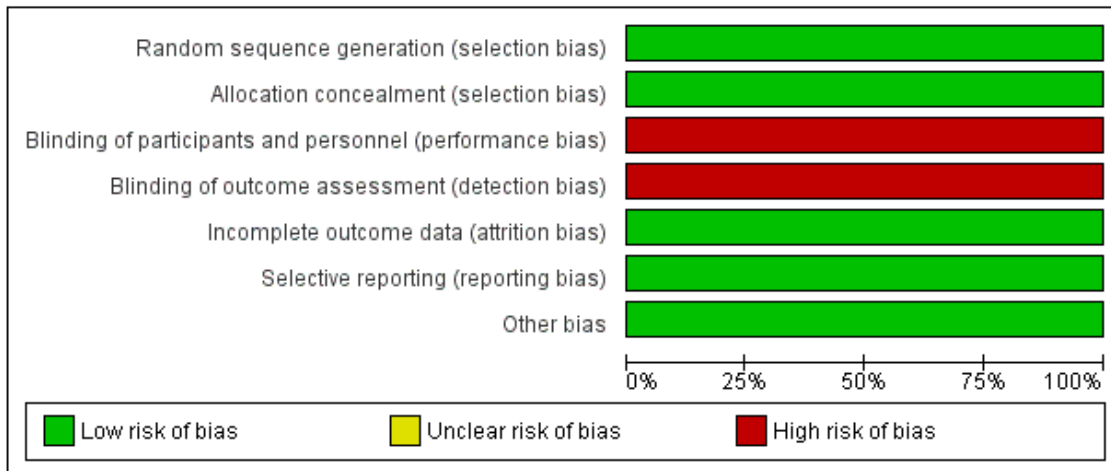
4.5 Qualidade das Evidências

4.6 Qualidade dos estudos incluídos seleção

O ensaio clínico randomizado incluído foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo classificado com qualidade metodológica alta, apresentando as prováveis fontes de viés o não cegamento dos participantes, avaliadores e pesquisadores (HIGGINS; GREEN, 2011) (Figura 01).



Figura 01. Avaliação do ECR incluído pela ferramenta de risco de viés da Cochrane



4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na busca

O artigo incluído, que avaliou a segurança dos medicamentos que configuram o esquema MDT, foi proveniente de um único ECR, aberto, realizado no Brasil, entre março de 2007 e janeiro de 2015. O estudo incluiu 753 pacientes entre março de 2007 e fevereiro de 2012. Destes, 59,5% eram masculino, 80,3% se encontravam na faixa etária entre 20 e 59 anos; 78,9% eram MB e 47,4% destes pacientes com hanseníase MB apresentaram $IB \geq 3$. Na composição dos grupos de estudo, 77 foram alocados para o U-MDT PB, 82 para o R-MDT PB, 321 para o U-MDT MB e 273 para o R-MDT MB. Foram registrados 10.600 efeitos adversos (EA), sendo pigmentação da pele (21,7%) e xerose (16,9%) os mais frequentes e com a maioria dos casos classificados entre leve



e moderado. Segundo os autores, ocorreram alterações de TGO e de TGP durante o tratamento, mas que não foram estatisticamente significantes quando se comparou os grupos e que não levaram a interrupção do tratamento. EA grave foi observado em 0,1% dos pacientes. A principal variação hematológica foi a anemia, que ocorreu em 26,7% dos pacientes, mas que não apresentou diferença significativa entre os grupos U-MDT e R-MDT. Os pacientes tratados no esquema R-MDT MB apresentaram risco estatisticamente significativo para anemia, quando comparado com os demais grupos. Vinte quatro pacientes (3,2%) pararam de usar dapsona por causa de EA, sendo que 16 (66,7%) apresentaram anemia, três (12,5%) desenvolveram eritrodermia secundária à dapsona e um apresentou metemoglobinemia. Um paciente desenvolveu a síndrome de dapsona, apresentando dermatite esfoliativa, hepatoesplenomegalia, febre, mal-estar, dispneia, anemia, leucocitose e aumento dos níveis de TGO e TGP, levando a interrupção no uso do medicamento, a hospitalização e a introdução da MDT alternativa.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A MDT recomendada pela primeira vez por um Comitê de Especialistas da OMS, em 1984, rapidamente se tornou o tratamento padrão da hanseníase e é fornecida pela OMS, gratuitamente, a todos os países endêmicos, desde 1995 (WHO, 2018). Considerando que a MDT disponibilizada para o tratamento da hanseníase no Brasil é fornecida pela OMS, não foi calculado o preço do tratamento proposto pelo demandante. Dessa forma, não foi realizada avaliação econômica e análise de impacto orçamentário.



6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

No *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), no *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e no *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não foram encontradas orientações quanto ao acréscimo do uso da clofazimina ao esquema MDT para pacientes com hanseníase PB. Na verdade, não foram encontradas orientações destas agências quanto ao cuidado e ao tratamento dos indivíduos com hanseníase, em 31 de agosto de 2018.



7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis^{TM1}, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da hanseníase em pacientes paucibacilares. Utilizaram-se os termos “leprosy” e “paucibacillary leprosy”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. A tecnologia avaliada no relatório, bem como os de medicamentos já incorporados no SUS para o tratamento da hanseníase, não foram considerados

Assim, as pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para o tratamento da hanseníase em pacientes paucibacilares.

¹ Fontes: CortellisTM da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov. Atualizado em: 17/08/2018.



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na avaliação da alteração do esquema de tratamento da hanseníase, torna-se necessário considerar o atual cenário da atenção primária no Brasil, com baixa disponibilidade dos testes de baciloscopia, falta de capacitação dos profissionais de saúde na terapêutica dessa condição clínica e a alta rotatividade dos profissionais de saúde que, não raro, comprometem o acompanhamento dos pacientes. Todos esses fatores podem contribuir para um erro de diagnóstico da hanseníase. Assim, pacientes multibacilar podem ser erroneamente tratados como paucibacilar. Dessa forma, a unificação do tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar com a clofazimina possibilita equacionar esse problema. Ademais, a clofazimina não é o principal responsável pelas reações adversas graves ao tratamento da hanseníase, o que é evidenciado pelo relato do ECR, no qual todas as reações adversas graves foram relacionadas à dapsona. A sua adição ao tratamento de paciente paucibacilar provavelmente não ocasionaria problemas adicionais de segurança ao tratamento. No entanto, cabe destacar que atualmente a clofazimina não tem indicação em bula para o tratamento de paciente com hanseníase paucibacilar. Assim, caso ocorra a mudança do esquema de tratamento, faz-se necessária a alteração dessa indicação na bula (NOVARTIS, 2016).

Ressalta-se também, a necessidade da elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para divulgar essa alteração do esquema de tratamento e propiciar a adequada capacitação dos profissionais de saúde envolvidos. Ademais, para garantir o cumprimento desse protocolo e possibilitar uma avaliação de desempenho do tratamento, sugere-se adotar um programa de monitorização do uso como uma ferramenta para auxiliar na erradicação da hanseníase no país. Destaca-se que, para avaliar a real efetividade do tratamento, se faz necessário o uso de tecnologias de mensuração da adesão, uma vez que atualmente não se sabe se as recidivas são causadas pela resistência dos bacilos ou pela não adesão dos pacientes ao tratamento.



9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

A CONITEC, durante a 71ª reunião ordinária, realizada no dia 04 de outubro de 2018, foi favorável à ampliação do uso da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia para pacientes com hanseníase paucibacilar. Assim, a matéria seguiu para consulta pública com recomendação inicial favorável à ampliação de uso.



10. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 64/2018 foi realizada entre os dias 16/10/2018 e 05/11/2018. Foram recebidas 62 contribuições. Destas, 4 (quatro) foram excluídas por abordarem temas de outras consultas pública. Das 58 contribuições restantes, 25 (vinte e cinco) foram pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 33 (trinta e três) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes e, a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é também composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes e, a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram avaliadas separadamente para cada formulário. As contribuições foram quantitativa e qualitativamente analisadas, considerando-se as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, apresenta-se um resumo analítico das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições pode ser acessado no endereço eletrônico da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas>).

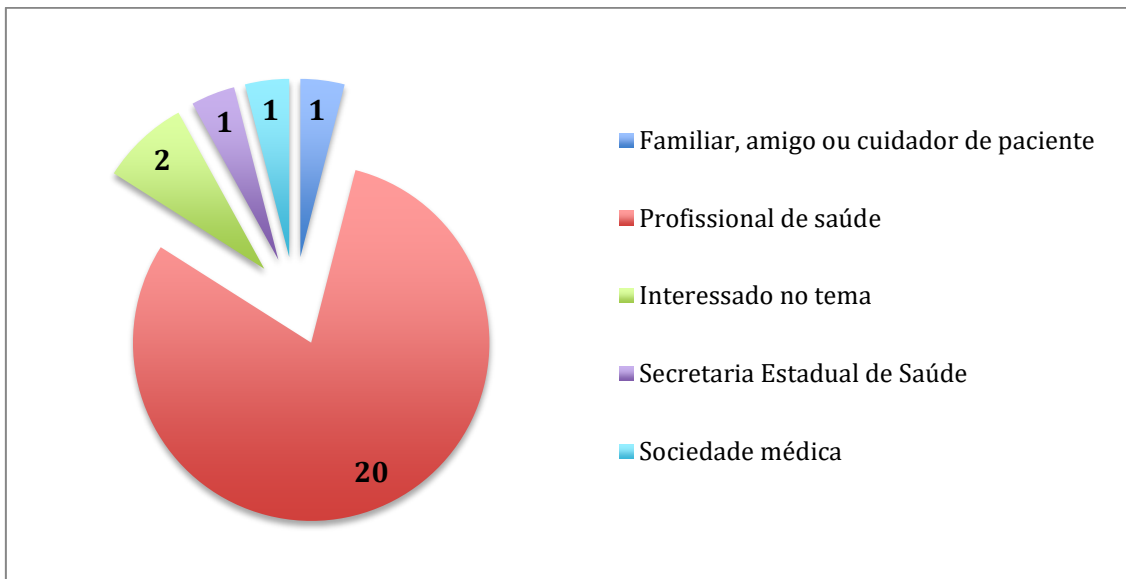
10.1 Contribuições técnico-científicas

Das 25 (vinte e cinco) contribuições técnico-científicas recebidas, três (12,0%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar, quatro (16,0%) concordaram parcialmente, uma (4,0%) discordou parcialmente e dezessete (68,0%) discordaram totalmente.

Perfil dos participantes



Gráfico 1. Características dos participantes da consulta pública nº 64/2018, por meio do formulário técnico-científico



A Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) concordou totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC, pela inclusão da clofazimina ao esquema MDT no tratamento de pacientes com hanseníase PB. Visando garantir a eficácia dessa decisão, a SES/RJ também ressaltou a importância da realização concreta de todas as recomendações complementares expressas neste relatório: adequação da bula do medicamento, elaboração de um PCDT, capacitação dos profissionais e monitoramento do impacto dessa medida no controle da hanseníase no país. Além disso, a SES/RJ sugeriu que o Ministério da Saúde consulte previamente a OPAS/OMS quanto a viabilidade e a operabilidade relacionada à alteração do esquema proposto, uma vez que estes órgãos estão diretamente envolvidos na disponibilidade dos medicamentos da MDT para o tratamento da hanseníase no Brasil.

Dentre as concordâncias parciais e as discordâncias, destacaram-se as considerações dos participantes da Consulta Pública com a diminuição no tempo de tratamento de 12 meses para seis meses no esquema de MDT no tratamento dos pacientes com hanseníase MB e os efeitos adversos relacionados ao uso da clofazimina. Com relação ao tempo de tratamento, é importante ressaltar que este relatório referiu-se apenas a adição da clofazimina ao esquema de MDT para pacientes PB, não tendo como escopo a mudança no tempo de tratamento do esquema de MDT para os pacientes com hanseníase MB. No que se refere aos efeitos adversos, este relatório não questiona o estigma que a pigmentação da pele pode causar aos pacientes, mas relata ser um efeito adverso não grave, considerando a reversibilidade desta pigmentação ao se suspender o uso do medicamento, as evidências científicas encontradas e as contribuições

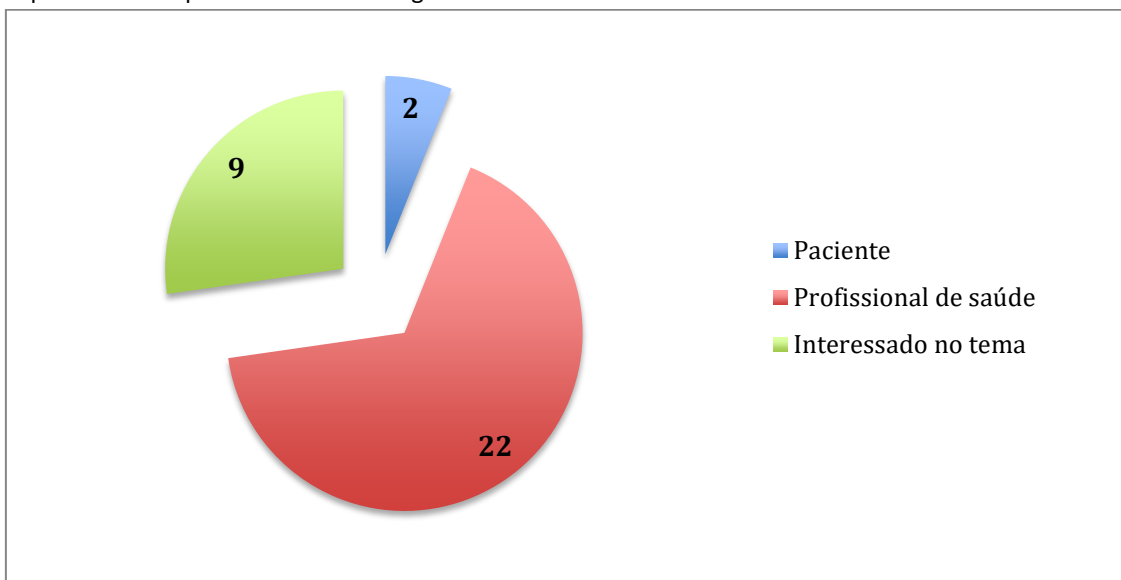


de especialistas no tratamento da hanseníase no Brasil durante toda a condução deste processo de análise da ampliação do uso da clofazimina.

10.2 Contribuições sobre experiência e opinião

Foram recebidas 33 (trinta e três) contribuições contendo opiniões sobre a ampliação do uso da clofazimina ao esquema MDT para pacientes com hanseníase PB. Destas, dez (30,0%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar, três (9,0%) concordaram parcialmente, uma (3,0%) discordou parcialmente e dezenove (58,0%) discordaram totalmente.

Gráfico 2. Participantes da consulta pública nº 64/2018, que apresentaram contribuições sobre experiência ou opinião com a tecnologia



Dos que concordaram totalmente com a recomendação preliminar, apenas três (30%) se identificaram como profissional de saúde e os demais como participantes que se interessaram pelo tema.

Dentre as concordâncias parciais e as discordâncias, a maioria (83%) foi proveniente de profissionais de saúde com experiência no tratamento e no acompanhamento de pacientes com hanseníase. Para estes participantes, a pigmentação da pele provocada pela utilização da clofazimina e o seu potencial estigmatizante foi o principal aspecto negativo registrado. Opinião compartilhada pelos únicos (dois participantes) que se identificaram como pacientes nesta Consulta Pública. Também houveram comentários contrários à redução do tempo de tratamento com o esquema MDT para pacientes MB por parte dos profissionais de saúde. No entanto, como já mencionado, este tema não foi objeto deste relatório.

Tabela 1. Perfil dos participantes da consulta pública nº 64 /2018, que apresentaram contribuições



sobre experiência ou opinião com a tecnologia

Perfil dos participantes	n	%
<i>Participante</i>		
Pacientes	2	6
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	22	67
Interessado no tema	9	27
<i>Sexo</i>		
Feminino	27	82
Masculino	6	18
<i>Cor ou etnia</i>		
Branco	22	67
Pardo	9	27
Preto	2	6
<i>Faixa etária (anos)</i>		
18 a 24	4	12
25 a 39	11	33
40 a 59	16	48
60 ou mais	2	6
<i>Região do país</i>		
Norte	1	3
Nordeste	13	39
Sul	1	3
Sudeste	16	48
Centro-oeste	2	6
Total	33	100

10.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, mantendo-se a recomendação favorável a ampliação do uso da clofazimina ao esquema de multidrogaterapia para pacientes com hanseníase paucibacilar.



11. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 72ª reunião ordinária, no dia 08 de novembro de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da clofazimina para tratamento da hanseníase paucibacilar, conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 387/2018.

12. DECISÃO

PORTARIA Nº 71, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de ampliar o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar conforme estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art.1º Fica ampliado o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar conforme estabelecido pelo Ministro da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

Art.3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



13. REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=2225>>. Acesso em: 10 set. 2018.

BRASIL. Ministério da saúde. Saúde de A a Z. Hanseníase. 2018a. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hanseniase>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a. 68 p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 58 p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde : volume 2. 1. ed. atual. Brasília : Ministério da Saúde, 2017b. 3 v. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/Guia-de-Vigilancia-em-Saude-2017-Volume-2.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico: hanseníases. Volume 49, nº 4. Brasília: Ministério da Saúde, 2018b. 10 p. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/19/2018-004-Hanseniase-publicacao.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2018.



BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014. 9. ed. rev. e atual. Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Rename/Rename-2014-Julho2015.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2018.

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (CADTH).Disponível em: <<https://www.cadth.ca/>>. Acesso em: 31 ago. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hansen's disease (leprosy), 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/leprosy/>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

CRUZ, R. C. DA S. et al. Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 93, n. 3, p. 377–384, jun. 2018.

FISCHER, M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, v. 15, n. 8, p. 801–827, ago. 2017.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration*, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. Acesso em: 12 set. 2018.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION: Lamprene. Label. July. 2016. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2018.

Novartis Pharmaceuticals Corporation. Lamprene® (Clofazimine). Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/019500s013lbl.pdf. Acesso em: 14 set. 2018.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/>>. Acesso em: 31 ago. 2018.



PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Disponível em: <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/Home>>. Acesso em: 14 set. 2018.

SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS E OPM DO SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Disponível em: <<https://www.scottishmedicines.org.uk/>>. Acesso em: 14 set. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Sua saúde. Pele. Doenças. Hanseníase. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/hanseníase/9/>>. Acesso em: 27 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>>. Acesso em 27 ago. 2018.