

A efetividade e segurança da associação de rifampicina, clofazimina e dapsona no tratamento da hanseníase

The effectiveness of the combination of rifampicin, clofazimine and dapzone in the treatment of leprosy

Myrianne Gilsara Soares e Barbosa
Universidade Federal da Bahia (UFBA),
Salvador, BA, Brasil.
Market Access & Patient Engagement
Solutions (MAPESolutions), São Paulo,
SP, Brasil.

Bruno Salgado Riveros
Market Access & Patient Engagement
Solutions (MAPESolutions), São Paulo,
SP, Brasil.
Universidade Federal do Paraná
(UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

Mariana Rosim
Market Access & Patient Engagement
Solutions (MAPESolutions), São Paulo,
SP, Brasil.
Universidade de São Paulo (USP), São
Paulo, SP, Brasil

Marcelo Eidi Nita
Market Access & Patient Engagement
Solutions (MAPESolutions), São Paulo,
SP, Brasil.
Universidade de São Paulo (USP), São
Paulo, SP, Brasil

Corresponding author:
Myrianne Gilsara Soares e Barbosa, Esp.
Universidade Federal da Bahia – UFBA
Telephone: +55 (61) 9 8361-1911
E-mail: myriannegilsara@gmail.com
SMPW block 5, set 4 lot 1 - Residencial
Verona Home 06
ZIP CODE: 71.735-504.
Brasília, DF, Brazil

Resumo: Esse trabalho considerou estudos que avaliaram pacientes com hanseníase e compararam a poliquimioterapia a tratamentos alternativos. As bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane Library foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Uma busca manual também foi feita. Foram incluídos 8 estudos publicados entre 2000 e 2018, sendo referente aos pacientes do Brasil, Índia, Hong Kong e Vietnã. Apenas um estudo selecionado é uma revisão sistemática seguida por metanálise, quatro estudos são estudos observacionais e três são estudos randomizados. A revisão sistemática identificou 206 registros, depois de remoção de duplicidades, 194 foram considerados irrelevantes, durante a triagem, e 4 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Nenhum estudo foi identificado por busca manual. A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foram conduzidas utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela RoB 2.0. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta ROBIS. E, para os estudos de braço único foi realizada avaliação crítica por meio da ferramenta da Joanna Briggs Institute. Os artigos incluídos, avaliaram efetividade, eventos adversos e recidiva que configuram o esquema poliquimioterapia versus monoterapia. Este trabalho sugere que, para avaliar a real efetividade do tratamento, se faz necessário o uso de tecnologias de mensuração da adesão, com monitorização ativa desses pacientes.

Palavras-chave: Hanseníase; revisão sistemática; efetividade; eventos adversos; poliquimioterapia.

Abstract: This review considered studies that evaluated patients with leprosy and compared multidrug therapy to alternative treatments. PubMed, Scopus and Cochrane Library databases were used to search for scientific studies. A manual search was also done. Eight studies published between 2000 and 2018 were included, referring to patients from Brazil, India, Hong Kong and Vietnam. Only one study selected is a systematic review followed by meta-analysis, four studies are observational studies and three are randomized studies. The systematic review identified 206 records, after removing duplicates, 194 were considered irrelevant during screening, and 4 were excluded after reading the texts in full. No studies were identified by manual search. The assessment of risk of bias in randomized clinical trials was conducted using the risk of bias criteria suggested by RoB 2.0. Risk of bias assessment of systematic reviews followed by meta-analyses was conducted using the ROBIS tool. And, for single-arm studies, critical evaluation was performed using the Joanna Briggs Institute tool. The articles included evaluated effectiveness, adverse events and recurrence that configure the multidrug regimen versus monotherapy. This review suggests that, in order to assess the real effectiveness of the treatment, it is necessary to use technologies to measure adherence, with active monitoring of these patients.

Keywords: Leprosy; systematic review; effectiveness; adverse events; multidrug therapy.

Introdução

A hanseníase é uma doença crônica, infectocontagiosa, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium Leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, fracamente gram-positivo, que infecta os nervos periféricos.

Se não tratada na forma inicial, a doença quase sempre evolui, torna-se transmissível. Essa evolução ocorre, em geral, de forma lenta e progressiva, podendo levar a incapacidades físicas.

É considerado caso de hanseníase quando o paciente apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais:

I) Lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração da sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil;

II) Espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas;

III) Presença de bacilos *M. Leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biopsia de pele.

No Brasil a hanseníase é uma doença de notificação compulsória e de investigação obrigatória. Não existe proteção específica para a hanseníase.

O diagnóstico deve ser baseado na história de evolução das lesões, epidemiologia e no exame físico. Em algumas situações, os exames subsidiários (baciloscopia e biópsia de pele) podem ser necessários para auxiliar o diagnóstico.

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

- Paucibacilar (PB) – Hanseníase Tuberculóide ou Indeterminada (doença localizada em uma região anatômica e/ou um tronco nervoso comprometido).

- Multibacilar (MB) – Hanseníase Dimorfa ou Virchowiana (doença disseminada em várias regiões anatômicas e/ou mais de um tronco nervoso comprometido).

A literatura aponta os seguintes fatores de risco para o desenvolvimento da Hanseníase:

- Idade;
- Tamanho da casa (m²);
- Número de moradores na residência;
- Quantidade de álcool ingerida (ml/semana);
- Quantidade de cigarros (cigarros/dia).

O tratamento da hanseníase é eminentemente ambulatorial, utilizando-se os esquemas terapêuticos

padronizados, considerando a classificação operacional da hanseníase (BRASIL, 2017b).

Esquema terapêutico preconizado pelo Ministério da Saúde

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):

a) Crianças com peso superior a 50kg – deve-se utilizar o mesmo tratamento prescrito para adultos;

b) Crianças com peso entre 30 e 50kg – deve-se utilizar cartelas infantis (específicas);

c) Crianças com menos de 30kg – deve-se fazer os ajustes de doses conforme.

No caso de pessoas com intolerância grave ou contraindicação a uma ou mais drogas da MDT da OMS, são indicados esquemas substitutivos (BRASIL, 2016).

Esquemas Terapêuticos Analisados

Poliquimioterapia – Pacientes PB sem o uso da Clofazimina

Até 2016 as Diretrizes para eliminação da Hanseníase, publicadas pelo Ministério da Saúde, ainda previa esquemas terapêuticos distintos para os grupos de pacientes paucibacilares e multibacilares. E a clofazimina não estava prevista no tratamento de indivíduos paucibacilares.

Apresentação das cartelas para Poliquimioterapia (PQT) – PB e MB

Duração do tratamento: 6 cartelas em até 9 meses.

Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.

Critério de alta: o tratamento está concluído com 6 cartelas em até 9 meses. Na dose supervisionada, os doentes devem ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física para receber alta por cura.

Duração: 12 cartelas em até 18 meses.

Seguimento dos casos: comparecimento mensal para dose supervisionada.

Critério de alta: o tratamento estará concluído com 12 cartelas em até 18 meses.

Na 12ª dose supervisionada, os doentes devem ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física para receber alta por cura. Os doentes MB que, excepcionalmente, não apresentarem melhora clínica, com presença de lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado de 12 doses (cartelas), devem ser encaminhados para avaliação em serviço de referência para verificar a conduta mais adequada para o caso.

Metodologia

O presente artigo segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (Brasil/ Ministério da Saúde. 2014; Ministério da Saúde 2014b, 2014a; Brasil 2013), os quais dispõem sobre as boas práticas da revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação. O objetivo deste artigo é analisar as evidências científicas disponíveis atualmente sobre a efetividade e segurança, relacionada ao uso de poliquimioterapia nos pacientes com hanseníase paucibacilar e multibacilar.

Fontes de informação e estratégia de busca

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que ambos os capítulos dessa pesquisa foram norteados pelo seguinte acrônimo PICOS (Tabela 1), observando-se a especificidade de cada um.

Pergunta: A associação dos medicamentos rifampicina, clofazimina e dapsona no tratamento de pacientes adultos com hanseníase é efetiva e segura?

Esse documento considerou estudos que avaliaram pacientes com hanseníase que compararam a poliquimioterapia a tratamentos alternativos. Foram excluídos resumos de congresso e revisões livres da literatura. Foram excluídos estudos publicados anteriormente a 2000.

As bases de dados PubMed, Scopus e Cochrane Library foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita.

Coleta de Dados e Avaliação da Qualidade Metodológica

Os dados foram extraídos por dois revisores. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. Elas foram verificadas independentemente por um terceiro revisor.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foram conduzidas utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)* (Higgins et al. 2016). A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida, utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews (ROBIS)* (Whiting et al. 2016). Para os estudos de braço único foi realizada avaliação crítica por meio da ferramenta da *Joanna Briggs Institute: JBI Critical appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)* (JOANNA BRIGGS INSTITUTE 2019).

Resultados

A revisão sistemática identificou 206 registros, depois de remoção de duplicidades, 194 foram considerados irrelevantes, durante a triagem, e 4 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Nenhum estudo foi identificado por busca manual (Figura 1).

Tabela 1. Acrônimo PICOS proposto para a revisão sistemática.

P	PACIENTE	Paciente com Hanseníase
I	INTERVENÇÃO	Poliquimioterapia
C	COMPARADOR	Monoterapia
O	DESEFECHOS	Efetividade – Cura Recidiva Eventos Adversos
S	TIPOS DE ESTUDO	Ensaios Clínicos Controlados, Estudos Observacionais e Revisões Sistemáticas, com ou sem Metanálise.

Os 8 estudos incluídos foram publicados entre 2000 a 2018, sendo referente aos pacientes do Brasil, Índia, Hong Kong e Vietnã. Apenas um estudo selecionado é uma revisão sistemática seguida por metanálise, quatro estudos são estudos observacionais e três são estudos randomizados. A Tabela 2 apresenta o resumo dos dados dos estudos incluídos na revisão.

Figura 1. Fluxograma de Seleção dos Estudos.

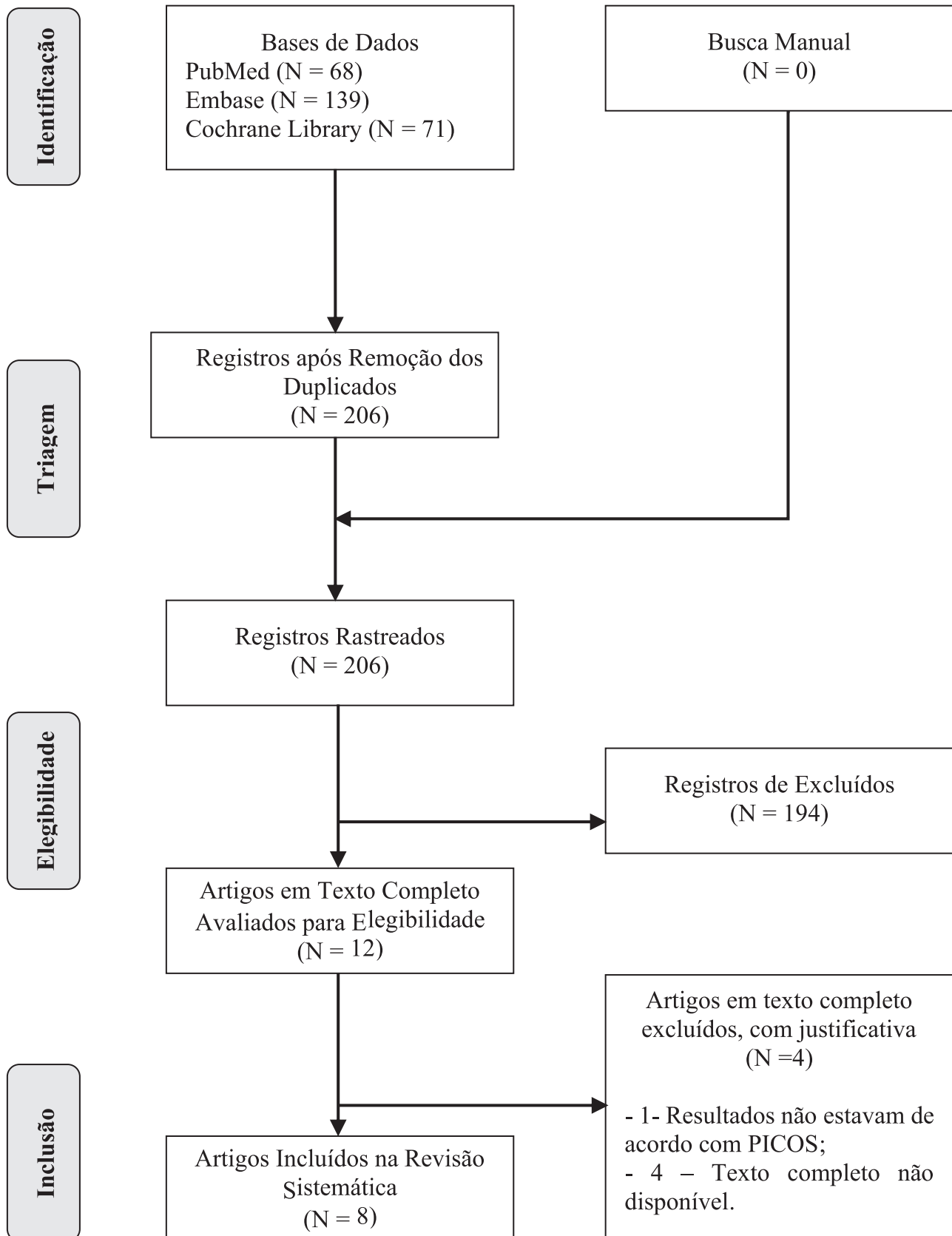


Tabela 2. Resumo dos Dados

ESTUDO	DESENHO	PAÍS	N	PACIENTES	TRATAMENTOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Clinical and Histopathological Response to Multidrug Therapy in Paucibacillary Leprosy at the end of 6 Months: A Prospective Observational Study from Eastern India https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838754/	Observacional prospective	Índia	53	Paucibacilar	Poliquimioterapia por 6 meses	Avaliação clínica; Avaliação histopatológica; Eventos adversos.	Redução significativa no número de lesões ($p < 0,01$). Das 56 lesões -> 26,79% se resolveram completamente e 73,21% persistiram. Houve melhora histológica, com redução na infiltração de linfócitos e na presença de granuloma. Apenas 4 pacientes apresentaram dores epigástricas.
Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-059620180003000377	Ensaio clínico	Brasil	753	21,1% PB 78,9% MB	Regular-MDT/R-MDT (dapsona + rifampicina + clofazimina por 12 meses) uniform regimen/U-MDT (dapsona + rifampicina + clofazimina por 6 meses)	Eventos Adversos	Pigmentação cutânea (21,7%) e xerose (16,9%) foram as queixas mais frequentes. Vinte e quatro pacientes (3,2%) interromperam a ingestão de dapsona devido a efeitos adversos, dos quais 16,6% interromperam devido a anemia grave. Um caso de síndrome de sulfona foi relatado
Efficacy of single-dose chemotherapy (rifampicin, ofloxacin and minocycline-ROM) in PB leprosy patients with 2 to 5 skin lesions. India: randomised double-blind trial https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23484334/	Ensaio clínico	Índia	1526	PB	Dose única de ROM Poliquimioterapia para PB (rifampicina 600 mg 1x mês e dapsona 100 mg 1x dia por 6 meses)	Efetividade; Eventos Adversos; Recidivas.	Resolução total foi similar entre tratamentos após 36 meses: 72% para ROM vs 72,1% para WHO-PB-MDT; $p = 0,95$. Taxa de relapso a cada 100 PYS: 1,13 para ROM vs 0,35 para WHO-PB-MDT ($P = 0,001016$; RR: 3,2; IC 95%: 1,6-7,2). 10 suspeitas de eventos adversos relacionados ao tratamento (ROM=2; WHO-PB-MDT=8).
Is there a role for rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy in the treatment of leprosy? Systematic review and meta-analysis https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914093/	RS + MA	-	14 Estudos	MB e PB	Poliquimioterapia (PQT) ROM - rifampicina (600 mg), ofloxacin (400 mg) e minociclina (100 mg)	Efetividade; Eventos Adversos.	Dose única de ROM vs. PQT para PB -> ROM é menos efetiva (RR: 0,91 IC 95% 0,86-0,97) Múltiplas doses de ROM vs. PQT para MB --> ROM é tão efetiva quanto PQT. Não houve reporte de eventos adversos sérios.
Analysis of drug-resistant strains of Mycobacterium leprae in an endemic area of Vietnam https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292655/	Observacional transversal	Vietnã	423	-	Monoterapia com dapsona PQT por 24 meses Monoterapia de ofloxacin	Recidiva	Pacientes com recidiva que tiveram histórico de tratamento com dapsona em monoterapia apresentaram altas taxas de mutação (78%), em comparação com pacientes com recidiva que anteriormente haviam recebido apenas terapia multidrogas (33%).
[Evaluation years in leprosy patients treated with single dose alternative scheme ROM (rifampin, ofloxacin, minocycline), after seven to nine] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181026/	Observacional prospectivo	Brasil	54	PB de única lesão	Dose única de ROM	Efetividade; Recidiva.	Vinte e nove pacientes avaliados (85,2%; IC95%: 70-100,4) estavam curados, cinco (14,7%; IC95%: 7,4-22,0) recidivaram
Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19743618/	Ensaio clínico	Índia	64	PB e MB	Regular-MDT/R-MDT (dapsona + rifampicina + clofazimina por 12 meses) uniform regimen/U-MDT (dapsona + rifampicina + clofazimina por 6 meses)	Resposta -Efetividade	PB Resposta moderada e boa em 78% vs 61% (6 meses), 86% vs 94% (18 meses) e 82% vs 100% (24 meses) em U-MDT vs R-MDT -> a diferença não foi estatisticamente significativa (6 meses $P = 0,2195$, 18 meses 0,7305, 24 meses $P = 0,3500$) MB. Resposta boa em R-MDT de 36%, 45% e 77% em 12, 18 e 24 meses e não houve boas respostas para o U-MDT.
Epidemiology of leprosy and response to treatment in Hong Kong https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760543/#:~:text=Results%3A%20The%20incidence%20of%20leprosy,per%20100%20000%20population%20in%202004.&text=Leprosy%20is%20well%20controlled%20in,good%20patient%20compliance%20with%20treatment.	Observacional transversal	Hong Kong	1297	PB e MB	PQT Monoterapia com dapsona	Recidiva	Taxa de recidiva foi de 6,7% (0,2/100 pessoas-ano) -> recidiva com PQT foi de 3,2% (0,33/100 pessoas-ano) e com monoterapia foi de 8,3% (0,2/100 pessoas-ano). Intervalo médio para recidiva com PQT e monoterapia foi de 1,83 e 5,8 anos.

Desfechos dos Estudos Incluídos:

1. Eventos Adversos - AE

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 PQT [dapsona + rifampicina + clofazimina por seis meses (U-MDT)] para pacientes com hanseníase PB e MB frente ao esquema regular de PQT [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. 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 PQT. Os pacientes randomizados para o grupo U-MDT MB foram monitorados 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 PQT 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.

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. Metemoglobinemina foi diagnosticada em um paciente. 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.

Podder, 2018; Setia, 2011 e Manickam, 2012

Podder, 2018 em seu estudo observacional prospectivo, na Índia, notou que os pacientes, todos paucibacilares, em poliquimioterapia por 6 meses reduziram de forma significativa o número de lesões ($p < 0,01$). E apenas 4 pacientes apresentaram dores epigástricas, como eventos adversos relacionados. Já em Setia, 2011, não houve relato de eventos adversos. Para Manickam, foram 10 suspeitas de eventos adversos relacionados ao tratamento (ROM=2; WHO-PB-MDT=8).

2. Efetividade

Manickam, 2012

Manickam, 2012 em seu Ensaio Clínico na Índia com 1.526 indivíduos, manejou os paucibacilares, com dose única de ROM e Poliquimioterapia (rifampicina 600 mg 1x mês e dapsona 100 mg 1x dia por 6 meses). A resolução total foi similar entre tratamentos após 36 meses: 72% para ROM vs 72,1% para WHO-PB-MDT; $p=0,95$. Com uma taxa de relapso a cada 100 PYs: 1.13 para ROM vs 0,35 para WHO-PB-MDT ($P = 0.001016$; RR:3.2; IC 95%:1,6-7,2).

Setia, 2011

A revisão sistemática com metanálise, incluiu 14 estudos, paciente PM e MB tratados com poliquimioterapia (PQT) e dose única de ROM - rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) e minociclina (100 mg). Dose única de ROM vs. PQT para PB -> ROM é menos efetiva (RR: 0,91 IC 95% 0,86–0,97] Múltiplas doses de ROM vs. PQT para MB --> ROM é tão efetiva quanto PQT.

Diniz, 2010

Em seu estudo observacional prospectivo, no Brasil, foram incluídos 54 indivíduos PB. Os autores narram que os pacientes foram manejados com dose única de ROM. Do total, vinte e nove

pacientes avaliados (85,2%; IC95%: 70-100,4) estavam curados.

Rao, 2009

Conduziu um ensaio clínico, na Índia, com 64 indivíduos PB e MB. A intervenção foi regular-MD-T/R-MDT (dapsona+rifampicina+clofazimina por 12 meses) uniform regimen/U-MDT (dapsona+rifampicina+clofazimina por 6 meses). A taxa de resposta foi moderada e boa em 78% vs 61% (6 meses), 86% vs 94% (18 meses) e 82% vs 100% (24 meses) em U-MDT vs R-MDT -> a diferença não foi estatisticamente significativa (6 meses $P = 0,2195$, 18 meses $P = 0,7305$, 24 meses $P = 0,3500$) MB. Resposta boa em R-MDT de 36%, 45% e 77% em 12, 18 e 24 meses e não houve boas respostas para o U-MDT.

3. Recidivas

Kai, 2011

Conduziu um estudo observacional transversal, no Vietnã, com 423 indivíduos. Os pacientes foram tratados com os seguintes esquemas terapêuticos: monoterapia com dapsona e PQT, ambos por 24 meses. Os pacientes com recidiva que tiveram histórico de tratamento com dapsona em monoterapia apresentaram altas taxas de mutação (78%), em comparação com pacientes com recidiva que anteriormente haviam recebido apenas PQT (33%).

Diniz, 2010 e Ho, 2006

Em Diniz, 2010 houve cinco pacientes que recidivaram (14,7%; IC95%: 7,4-22,0). Já no Estudo Observacional conduzido por Ho, 2006, em Hong Kong com 1.297 indivíduos, PB e MB, tratados com esquemas de PQT e monoterapia com dapsona. Teve uma taxa de recidiva de 6,7% (0,2/100 pessoas-ano) -> recidiva com PQT foi de 3,2% (0,33/100 pessoas-ano) e com monoterapia foi de 8,3% (0,2/100 pessoas-ano). Intervalo médio para recidiva com PQT e monoterapia foi de 1,83 e 5,8 anos.

Discussão

Os artigos incluídos avaliaram os desfechos para eventos adversos, efetividade e taxa de recidiva que configuram o esquema PQT versus monoterapia.

Em Podder, 2018, embora a frequência das lesões persistentes tenham sido altas, apenas 7% das lesões apresentaram atividade histológica. E o padrão da OMS de regime de poliquimioterapia se mostrou efetivo, seguro e bem tolerado. Já em Setia, 2011, foi possível observar que as múltiplas doses podem ser consideradas como uma alternativa, mesmo para pacientes paucibacilares, e ensaios clínicos randomizados dessa terapia podem ser úteis para entender sua contribuição no tratamento e controle da hanseníase. Em, Kai, 2011, observou-se que muitos dos pacientes com recidiva que apresentavam mutações resistentes à dapsona tinham histórico de tratamento com dapsona em monoterapia. E em, Diniz, 2010, a taxa de cura foi de 90,8% e taxa bruta de recidiva de 9,2%, após período de sete a nove anos da dose ROM. E por fim, em Rao, 2009, constatou-se que a poliquimioterapia (U-MDT) de 6 meses de duração foi bem tolerada e eficaz em pacientes com hanseníase PB, mas era um regime curto demais para tratar pacientes com hanseníase MB.

Neste trabalho foi ainda incluído um 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 do sexo 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, além disso eles 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. A Organização Mundial da Saúde recomenda, em suas diretrizes, o regime de PQT para todos os pacientes com hanseníase, e o considera bem tolerado e seguro, concordando que

os efeitos adversos, durante o tratamento, desde que seja mantido o protocolo são mínimos.

Limitações

Esta revisão sistemática incluiu estudos transversais, onde uma das limitações deste tipo de estudo refere-se ao viés de seleção intrínseco ao tipo de estudo e a fatores de confusão não controlados inerente a metodologia dos estudos incluídos.

Entende-se por viés de publicação a tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade, devido a imprecisão dos resultados de estudos pequenos. Com o intuito de diminuir a interferência de viés de publicação, foram elaboradas estratégias de busca eletrônica e manual com termos abrangentes, diminuindo o risco de perder estudos relevantes. Vale ressaltar que os métodos de análise não são bem adequados para avaliar viés de publicação em estudos transversais.

Conclusão

De acordo com o Ministério da Saúde, 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 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 multibacilares podem ser erroneamente tratados como paucibacilar. Dessa forma, a unificação do tratamento da hanseníase paucibacilar e multibacilar possibilitaria equacionar esse problema.

A OMS recomendou a aplicação de poliquimioterapia (U-MDT) e publicou um documento que define as estratégias globais para enfrentamento da hanseníase no quadriênio 2017/2020. Divulgou, ainda, um sumário executivo adotando o esquema único de 6 doses para PB e ainda, mantendo 12 doses para MB.

A clofazimina, no atual esquema PQT 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 ao uso da dapsona.

Com relação ao PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Hanseníase, cabe ressaltar que está em fase de elaboração pela Conitec.

E por fim, destaca-se que, o esquema PQT é seguro e bem tolerado pelos pacientes, entretanto para avaliar a real efetividade do tratamento, se faz necessário o uso de tecnologias de mensuração da adesão, com monitorização ativa desses pacientes, uma vez que atualmente não é possível afirmar que as recidivas observadas, em quase todos os estudos, são causadas pela resistência dos bacilos ou pela não adesão dos pacientes ao tratamento.

Referências

1. BRASIL. Ministério da saúde. Saúde de A a Z. Hanseníase. 2018a. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/hansenia-se>>. Acesso em: 20 ago. 2020.
2. 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-Praticode-Hansenia-se-WEB.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2020.
3. 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/diretrizeseliminacao-hansenia-se-4fev16-web.pdf>>. Acesso em: 27 ago. 2020.
4. 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://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/05/Guia-deVigilancia-em-Saude_2017-Volume-2.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2020.
5. 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://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/19/2018-004_Hanseniasse-publicacao.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2020.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hanseníase. Número Especial | jan. 2020. Boletim Epidemiológico Especial. Editora do Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-de-hanseniasse-2020>.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hansen's disease (leprosy), 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/leprosy/>>. Acesso em: 25 ago. 2020.
9. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Recomendação nº 399, para ampliação do uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar, 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/Relatorio_Clofazimina_HanseniassePaucibacilar.pdf
10. 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.
11. DINIZ, 2010. Evaluation years in leprosy patients treated with single dose alternative scheme ROM (rifampin, ofloxacin, minocycline), after seven to nine] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21181026/>
12. 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.
13. HANSENÍASE: avanços e desafios / Elíoenai Dornelles Alves, Telma Leonel Ferreira, Isaías Nery, organizadores; Alberto Novaes Ramos-Júnior ... [et al.]. – Brasília: NESPROM, 2014. 492 p.; 23 cm. – (Coleção PROEXT; 1).
14. 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.
15. HO, 2006. Epidemiology of leprosy and response to treatment in Hong Kong <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16760543/#:~:text=Results%3A%20The%20incidence%20of%20leprosy,per%20100%2C000%20population%20in%202004.&text=Leprosy%20is%20well%20controlled%20in,good%20patient%20compliance%20with%20treatmet>
16. KAI, 2011. Analysis of drug-resistant strains of *Mycobacterium leprae* in an endemic area of Vietnam <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21292655/>
17. MANICKAM, 2012. Efficacy of single-dose chemotherapy (rifampicin, ofloxacin and minocycline-ROM) in PB leprosy patients with 2 to 5 skin lesions, India: randomised double-blind trial Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000300377
18. PODDER, 2018. Clinical and Histopathological Response to Multidrug Therapy in Paucibacillary Leprosy at the end of 6 Months: A Prospective Observational Study from Eastern India <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838754/>
19. RAO, 2009. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi

- bacillary leprosy patients over 24 months of observation <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19743618/>
20. SETIA, 2011. Is there a role for rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy in the treatment of leprosy? Systematic review and meta-analysis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21914093/>
 21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Sua saúde. Pele. Doenças. Hanseníase. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/hanseníase/9/>>.
 22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Relatório Técnico e posição do Departamento de Hanseníase da SBD sobre o esquema único de tratamento da hanseníase U-MDT. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/mm/cms/2018/06/01/hanseniasedocfinal-4.pdf>.
 23. ISSUES, Value in Health Regional. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/journal/value-in-health-regional-issues>>.
 24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leprosy. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>>.

Apêndice

Tabela 1. Esquemas terapêuticos utilizados no Brasil

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 12^a 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.

Pergunta: A associação dos medicamentos rifampicina, clofazimina e dapsona no tratamento de pacientes adultos com hanseníase é efetiva e segura?

Estratégia de Busca nas bases de dados eletrônica

Pubmed

"Leprosy"[Mesh] OR "Leprosy"[Tiab] OR "Mycobacterium leprae"[Mesh] OR "Mycobacterium leprae"[Tiab] OR "Hansen's disease"[Tiab]	27.307
"Drug combination"[Tiab] OR "Polychemotherapy"[Tiab] OR "Combination Therapy"[Tiab] OR "Multidrug"[Tiab] OR "PQT"[Tiab]	109.994
"Monotherapy"[Tiab] OR "single drug"[Tiab]	51.533
((("Leprosy"[Mesh] OR "Leprosy"[Tiab] OR "Mycobacterium leprae"[Mesh] OR "Mycobacterium leprae"[Tiab] OR "Hansen's disease"[Tiab]))) AND ((("Drug combination"[Tiab] OR "Polychemotherapy"[Tiab] OR "Combination Therapy"[Tiab] OR "Multidrug"[Tiab] OR "PQT"[Tiab]))) AND ((("Monotherapy"[Tiab] OR "single drug"[Tiab])))	68

Scopus

#1	"Leprosy" OR "Mycobacterium leprae" OR "Hansen's disease"	35.790
#2	"Drug combination" OR "Polychemotherapy" OR "Combination Therapy" OR "Multidrug" OR "PQT"	284.686
#3	"Monotherapy" OR "single drug"	173,524
#1 AND #2	(TITLE-ABS-KEY ("Leprosy" OR "Mycobacterium leprae" OR "Hansen's disease")) AND (TITLE-ABS-KEY ("Drug combination" OR "Polychemotherapy" OR "Combination Therapy" OR "Multidrug" OR "PQT")) AND (TITLE-ABS-KEY("Monotherapy" OR "single drug"))	139

Cochrane Library

#1	MeSH descriptor: [Leprosy] explode all trees	19
#2	(Leprosy)	787
#3	#1 OR #2	787
#4	Polychemotherapy	483
#5	(Drug combination)	106.205
#6	(Combination Therapy)	110.223
#7	(Multidrug)	2.182
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	127.094
#9	Monotherapy	24.324
*10	(single drug)	94.020
#11	#9 OR #10	114.738
#12	#3 AND #8 AND #11	71