



## **USO DE CLARITROMICINA SUSPENSÃO ORAL NO MANEJO DE CASOS INFANTIS DE HANSENÍASE**

# Relatório de Avaliação de Tecnologias em Saúde

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM  
SAÚDE/SES-MT

RELATÓRIO 1/2025

**Coordenação do trabalho:** Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT) / Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da SES-MT.

**Grupo de trabalho:**

Kelli Carneiro de Freitas Nakata – membro do NATS-SES-MT

Luci Emilia Grzybowski de Oliveira - membro do NATS-SES-MT

Helder Cássio de Oliveira - membro do NATS-SES-MT e do NATS do Hospital Universitário Júlio Müller

Gilson Yugi Nakata - membro do NATS-SES-MT

Ternize Mariana Guenkka - membro do NATS-SES-MT

Zenóbia Quinderé Barreto - membro do NATS-SES-MT

Daniela de Souza Vial Dahmer - membro do NATS-SES-MT

Ariane Hidalgo Mansano Pletsch - membro do NATS-SES-MT

Letícia Rossetto da Silva Cavalcante - membro do NATS do Hospital Universitário Júlio Müller

Priscilla Perez da Silva Pereira - Universidade de Brasília-UnB

Alytissa Kalyne da Silva Cosme - Universidade de Brasília-UnB

**Apoiadores:**

Eliezel Luiz Ramos Uruguay – Secretaria Municipal de Saúde de Santa Rita do Trivelato

Ronilson Arruda de Moraes - Coordenadoria de Atenção às Condições de Saúde - CACS – SES-MT

**Consultoria Técnica/Experts convidados:** Letícia Rossetto da Silva Cavalcante.

**Revisão técnica:** Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Letícia Rossetto da Silva Cavalcante; Priscilla Perez da Silva Pereira.

**Conflito de interesse:** os autores declaram ausência de conflito de interesse.

## Glossário

Poliquimioterapia - PQT	Tratamento composto por várias drogas para combater doenças. No caso específico da hanseníase é conhecido pela sigla PQT, sendo formado pela combinação de três antimicrobianos: rifampicina, dapsona e clofazimina.
Paucibacilar - PB	Trata-se de um caso de hanseníase que apresenta 1 a 5 lesões cutâneas, sem presença de bacilos no exame de baciloscopia ou comprometimento de apenas um nervo periférico.
Multibacilar - MB	Classificação dada a um caso de hanseníase com mais de cinco lesões de pele; ou com comprometimento de mais de um tronco nervoso; ou com a presença de bacilos em esfregaço de pele, a despeito do número de lesões cutâneas.
Resistência antimicrobiana	Refere-se a capacidade de determinados microrganismos, a exemplo de bactérias, de sobreviver aos efeitos de medicamentos como antibióticos. Microrganismos resistentes podem exigir a utilização de antimicrobianos mais potentes e caros, ou tratamentos mais prolongados e com maiores riscos.
Contato de hanseníase	Qualquer indivíduo que resida ou tenha residido com um doente, por um período de cinco anos, na esfera familiar ou social desde que, caracterize um convívio próximo e prolongado.
Notificação compulsória	Responsabilidade legal de médicos, profissionais de saúde e responsáveis por estabelecimentos de saúde públicos e privados de comunicar às autoridades de saúde pública um evento de caso suspeito ou confirmado de determinadas doenças e agravos.

## Resumo Executivo

<b>Demandante</b>	Gerência de Vigilância em Doenças e Agravos Endêmicos
<b>Tecnologia avaliada</b>	Clarithromicina grânulos para suspensão oral nas concentrações 25 mg/mL e 50 mg/mL
<b>Justificativa</b>	Casos infantis de hanseníase que necessitam de substituição de uma ou mais drogas da poliquimioterapia (PQT) não dispõem de alternativas terapêuticas no sistema único de saúde – SUS
<b>Objetivo</b>	Levantar evidências de eficácia e segurança, do uso de claritromicina suspensão oral no esquema terapêutico de casos infantis de hanseníase, além de analisar custos e estimar o impacto orçamentário para subsidiar a tomada de decisão quanto a incorporação da claritromicina no sistema público de saúde no âmbito estadual
<b>Pergunta de pesquisa</b>	O esquema terapêutico contendo claritromicina grânulos para suspensão oral nas concentrações 25 mg/mL e 50 mg/mL é seguro e eficaz no tratamento de crianças de 6 meses a 12 anos com hanseníase que necessitem de substituição de um dos medicamentos da poliquimioterapia devido a reações adversas e/ou aparecimento de resistência constatada em exame de biópsia, comparado a terapia padrão?
<b>Evidências</b>	Com base em apenas um estudo com um “n” amostral pequeno, a claritromicina parece ser bem tolerada e capaz de reduzir o índice morfológico e o índice bacteriológico de forma semelhante a poliquimioterapia, podendo ser considerada como uma alternativa para compor o esquema terapêutico da hanseníase. Entretanto, a certeza dessa evidência é baixa ou muito baixa, a depender do desfecho considerado. Por isso esses resultados devem ser interpretados com cautela.
<b>Parecer de agências internacionais</b>	Nenhum relatório de avaliação de tecnologias em saúde – ATS foi localizado no website de agências de ATS do Reino Unido, Canadá, Escócia, além de redes como EUnetHTA e RedETSA da Europa e das Américas.
<b>Custo minimização</b>	A incorporação de claritromicina suspensão oral para o tratamento de casos infantis de hanseníase, sob a perspectiva da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso, tem um custo superior ao esquema adotado no SUS (PQT), com um custo incremental correspondente a R\$ 1.035,27/ caso infantil de hanseníase /ano, para o tratamento completo. A substituição de qualquer uma das drogas do esquema PQT devido a eventos adversos ou resistência a rifampicina pode custar R\$ 2.557,56/ paciente/ano.
<b>Impacto orçamentário</b>	O impacto orçamentário de uma provável incorporação de claritromicina suspensão oral foi estimado em R\$ 214.315,20/ano.

	A variável sensível no modelo foi o preço unitário do medicamento que pode provocar variação no impacto orçamentário de R\$ 171.452,16 a R\$ 602.827,92.
<b>Considerações finais</b>	<p>- Não há recomendações oficiais de drogas alternativas para o tratamento de casos infantis de hanseníase que apresentam resistência bacteriana, contraindicações a poliquimioterapia e eventos adversos severos; tornando esses casos de difícil manejo.</p> <p>-Não há evidências diretas de eficácia de claritromicina no tratamento da hanseníase em crianças.</p> <p>-Evidências indiretas, com alto risco de viés global, sugerem que a claritromicina pode ser uma alternativa segura e eficaz para substituir um ou mais dos medicamentos que compõem a poliquimioterapia, quando medidos pelos desfechos índice bacteriológico (certeza baixa), índice morfológico (certeza muito baixa) e eventos adversos (certeza baixa).</p> <p>-A análise econômica demonstrou que a incorporação da claritromicina suspensão oral é mais custosa que o tratamento padrão do SUS quando considerado a perspectiva do pagador. Entretanto, o custo incremental e o impacto orçamentário são baixos.</p>
<b>Recomendação</b>	<p>-Considerando os fatores: importância do problema estudado; qualidade geral da evidência; balanço entre benefícios e riscos da tecnologia candidata a incorporação; valores e preferências; utilização de recursos; equidade; aceitabilidade e viabilidade.</p> <p>-Considerando que o tratamento de segunda linha de casos infantis de hanseníase constitui uma necessidade médica não atendida.</p> <p>A equipe técnica <b>RECOMENDA FORTEMENTE</b> a incorporação da <b>claritromicina suspensão oral 50mg/ml</b> para tratamento de casos infantis de hanseníase que necessitam de substituição de uma ou mais drogas do esquema PQT, seja por eventos adversos, deficiência de G6PD ou resistência bacteriana a antimicrobianos do esquema.</p> <p>Caso a incorporação ocorra, recomenda ainda a construção de um protocolo de utilização da claritromicina para normatizar o acesso ao medicamento e fomentar o seu uso racional no tratamento de casos infantis de hanseníase.</p>

## 1-Introdução

A hanseníase, uma infecção milenar, ainda é um problema para a saúde pública global. Sua complexidade não reside somente na infecção, mas também nas implicações sociais e nos problemas terapêuticos inerentes a doença. A hanseníase é causada principalmente pelo *Mycobacterium leprae*, com menos casos de infecção causada pelo *Mycobacterium lepromatosis*. O *M. leprae* é um bacilo álcool-ácido resistente que afeta os nervos periféricos e as células de Schwann de forma mais extrema (1).

A fisiopatologia da infecção afeta os nervos superficiais da pele e os troncos nervosos periféricos localizados na região de face e pescoço, braços e pernas. Se não for tratada em seus estágios iniciais, a infecção avançará de maneira lenta, envolvendo todo o corpo, tornando-se transmissível e causando incapacidades físicas (2).

As principais manifestações clínicas da doença são as lesões neurais e cutâneas que são dependentes da resposta imune do hospedeiro e do estado dos nervos acometidos. A hanseníase inicia-se frequentemente com manchas hipocrômicas, acrômicas, eritematosas, manchas mais claras ou mais escuras que a pele circundante. As alterações de sensibilidade dessas manchas são, principalmente, anestesia ou parestesia. A pele é ressecada e com perda de pelos. Os nervos periféricos acometidos determinam diminuição ou perda da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa. A fraqueza muscular pode resultar em atrofia e deformidade, como mão em garra pelo comprometimento do nervo ulnar e pé caído por comprometimento do nervo fibular comum. Além disso, apresentam-se ainda de outras formas (2).

As implicações da hanseníase vão além da saúde individual, gerando impactos sociais e de saúde pública significativos. A estigmatização associada à doença pode levar ao isolamento social e pode dificultar a busca por tratamento. A persistência de altos índices de casos novos, especialmente em crianças, demonstra a necessidade urgente de fortalecer as ações de vigilância, detecção precoce e tratamento para interromper a cadeia de transmissão e prevenir incapacidades (3).

O registro do número de casos de hanseníase em todo o globo ainda é alto. Em 2022, de acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS, foram registrados 174.087 casos novos, correspondendo a uma taxa de detecção de 21,8 casos por 1 milhão de habitantes, sendo que Índia, Brasil e Indonésia reportaram mais de 10 mil casos novos de

hanseníase cada (3).

A ocorrência de novos casos entre crianças é indicativa de transmissão recente da doença. Em 2021, foram relatados globalmente 9.052 novos casos pediátricos, com uma taxa de 4,5 por milhão de crianças, representando um aumento de 4,7% em relação a 2020 (8.642). Desses novos casos em crianças, a região do Sudeste Asiático concentrou a maioria, com 62,6%, totalizando 10,9 casos por milhão de crianças (4).

O Brasil ocupa o segundo lugar no ranking mundial em número de casos novos, o que o classifica como um país prioritário para hanseníase pela OMS. Em 2022, foram notificados 19.635 casos, sendo 836 em menores de 15 anos. Em 2023, o total de casos foi de 22.773, sendo 958 em menores de 15 anos (3).

A situação é ainda mais crítica em algumas regiões do Brasil. Em 2022, enquanto a taxa de detecção nacional foi de 9,67 casos novos por 100 mil habitantes, Mato Grosso apresentou a maior taxa de detecção do país: 66,20 casos novos por 100 mil habitantes, sendo classificado como hiperendêmico. Estados como Tocantins, Mato Grosso e Maranhão também apresentaram índices hiperendêmicos para a faixa etária de crianças e adolescentes menores de 15 anos (3,4).

O tratamento da doença é ofertado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o qual objetiva a cura e a eliminação da fonte de infecção e, dessa forma, o interrompimento da cadeia de transmissão (5).

O Brasil, adota o tratamento recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a poliquimioterapia, ou PQT, que combina o uso de dapsona, rifampicina e clofazimina. Essa combinação vem sendo usada há aproximadamente 50 anos. Ao longo do curso natural da doença e em qualquer momento, antes, durante e após o tratamento com PQT, em cerca de 10 a 50% dos pacientes podem ocorrer reações hansênicas ou episódios reacionais, caracterizadas por alterações do sistema imunológico devido uma resposta exacerbada do *M. leprae*, desenvolvendo complicações inflamatórias agudas e subagudas (6,7).

Mesmo com a importante queda dos casos de hanseníase ao redor do mundo após a introdução da poliquimioterapia, ainda faltam estudos bem conduzidos para melhor entender a estratégia terapêutica ótima para os pacientes acometidos (8).

A poliquimioterapia reduz significativamente o risco de resistência, mesmo assim, há possibilidade de desenvolvimento de cepas resistentes do *M. leprae* a um ou mais componentes da PQT, o que configura uma preocupação constante na saúde pública. A resistência primária ou secundária pode comprometer a eficácia do tratamento padrão, resultando em falha terapêutica e manutenção da cadeia de transmissão. A monitorização da resistência e a disponibilidade de esquemas alternativos são essenciais para garantir o sucesso do tratamento e o controle da doença. O cenário de resistência, embora ainda não amplamente disseminado para a PQT em hanseníase, justifica a pesquisa contínua e a vigilância (9).

A claritromicina surge como uma alternativa promissora, especialmente em situações de intolerância ou resistência comprovada a componentes da PQT padrão, devido à sua potente atividade bactericida contra o *M. leprae*; no entanto, ela deve ser sempre utilizada em esquemas combinados para evitar o desenvolvimento de resistência. Em doses de 500 mg diárias, a claritromicina demonstrou alta eficácia na eliminação de bacilos viáveis em estudos (99% em 28 dias e 99,9% em 56 dias). No entanto, o seu uso isolado não é recomendado devido ao risco de desenvolvimento de resistência, sendo sempre indicada em esquemas combinados (10,11).

Casos infantis de hanseníase não têm alternativas terapêuticas para segunda linha de tratamento quando um ou mais dos agentes que compõem a poliquimioterapia precisam ser substituídos, seja pelo surgimento de resistência, contraindicação, não resposta ou eventos adversos. Assim, o objetivo desse parecer é realizar uma síntese de evidência e avaliar o impacto orçamentário de uma possível incorporação de claritromicina suspensão oral no sistema público de saúde de Mato Grosso para segunda linha de tratamento de casos infantis de hanseníase.

## **2. Da tecnologia: Claritromicina**

A claritromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos, semissintético derivado da eritromicina (12). De acordo com a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA, a claritromicina é indicada para o tratamento de infecções das vias aéreas superiores e infecções de pele e tecidos moles causadas por todos os microrganismos sensíveis a claritromicina (13).



A claritromicina também tem se mostrado eficaz, tanto *in vitro* quanto em infecções clínicas, contra uma variedade de microrganismos, incluindo as seguintes micobactérias: *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium avium* complex (MAC) composto de: *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare* (14).

## **2.1. Mecanismo de ação**

A claritromicina exerce ação antibacteriana ligando-se à subunidade ribossômica 50S, suprimindo-lhe a síntese proteica (15). O fármaco tem ação bacteriostática ou bactericida, dependendo da concentração e do organismo (16).

## **2.2. Precauções**

A claritromicina deve ser administrada com cautela para os pacientes que possuem função hepática alterada, pois é metabolizada principalmente pelo fígado (14).

A decisão do uso da claritromicina durante a amamentação deve considerar os benefícios da amamentação, juntamente com a necessidade clínica da mãe de usar o medicamento e quaisquer potenciais efeitos adversos da claritromicina na criança amamentada, pois o metabólito ativo, 14-hidroxiclaritromicina(14-OH) é excretado no leite materno (16).

Recomenda-se cautela com os medicamentos que aumentam a atividade da enzima CYP3A4, como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e a erva de São João, que podem acelerar o metabolismo da claritromicina (14).

## **2.3. Reações Adversas**

Na população adulta e pediátrica as reações adversas mais comuns e frequentes relacionadas à terapia com claritromicina são: diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal, e paladar alterado. Geralmente são de intensidade leve e corroboram com o perfil de segurança conhecido dos antibióticos macrolídeos (14).

## **2.4. Posologia**

Segundo o bulário da claritromicina, o tratamento de micobactérias em crianças de 6 meses a 12 anos, deve ser realizado com uma dose diária de 7 a 15 mg/kg de peso

corporal, não excedendo a dose máxima de 500 mg, duas vezes ao dia. A duração do tratamento com claritromicina está na dependência do benefício clínico, podendo ser vantajoso a adição de outros medicamentos contra as micobactérias (14).

## 2.5. Superdosagem

Se houver superdosagem, esta deve ser tratada com a imediata eliminação do produto não absorvido e com medidas de suporte. Não existem evidências de que a claritromicina possa ser eliminada por hemodiálise ou diálise peritoneal (14).

## 2.6. Informações sobre registro sanitário

No Brasil, a comercialização de todos os medicamentos, é regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que confere o registro sanitário.

A claritromicina suspensão oral foi registrada em 19/12/1991, sob o nº105530200 com o nome comercial Klaricid UD®, comercializada pela Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Atualmente, a claritromicina suspensão oral é também comercializada pela Germed Farmacêutica Ltda e EMS, estando disponível nas apresentações: grânulos para suspensão pediátrica de 25 mg/ml ou 50 mg/ml, em embalagens com 60 ml de suspensão após reconstituição. O produto deve ser conservado a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegida da luz e umidade (17).

## 3. Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa foi estruturada pelo acrônimo PICO (P=população; I=intervenção; C=comparador; O=desfecho, do inglês, *outcome*) conforme quadro 1 abaixo.

Quadro 1 - Pergunta de pesquisa segundo estratégia PICO

População	Crianças de 6 meses a 12 anos com hanseníase que necessitem de substituição de um dos medicamentos do esquema terapêutico devido a reações adversas e/ou aparecimento de resistência constatada em exame de biópsia
Intervenção	Esquema terapêutico contendo claritromicina grânulos para suspensão oral em substituição a um dos medicamentos da poliquimioterapia
Comparador	Qualquer antimicrobiano do esquema terapêutico ofertado pelo SUS (poliquimioterapia)
Desfecho	<b>-Eficácia</b>

	Desfechos primários: cura da infecção; prevenção de incapacidade; falha terapêutica; resistência. Desfechos secundários: índice bacteriológico; índice morfológico; taxa de recidiva; frequência de reações hansêmicas. <b>-Segurança</b> Desfechos: eventos adversos; descontinuação devido a eventos adversos a medicamentos.
--	--

Fonte: elaboração própria

#### 4. Metodologia

Foi realizada uma revisão sistemática para responder à pergunta de pesquisa apresentada no tópico 3. Com base na referida pergunta foram realizadas buscas por títulos nas bases de dados PubMed; Embase; Cochrane; Lillacs; Scopus; Web of Science; CINAHL (via Ebscohost). Não houve restrição de língua ou data de publicação.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram considerados: (a) Critérios de inclusão: estudos do tipo ensaio clínico randomizado ou estudo observacional que, avaliaram claritromicina como droga substitutiva a um dos antibióticos do esquema terapêutico do tratamento de pacientes com hanseníase resistente a antimicrobianos ou reações adversas a medicamentos. (b) Critérios de exclusão: estudos do tipo pré-clínicos, série de casos, revisões narrativas, resumos de congressos, carta ao editor.

Os títulos recuperados foram enviados a base de dados *Rayyan* onde foram removidas as duplicatas. A triagem foi realizada por 2 técnicos independentes com base na leitura de títulos e resumos, sendo que as divergências foram resolvidas por consenso.

Nenhum estudo foi considerado elegível após a triagem dos títulos recuperados na estratégia de busca elaborada. Desta forma, uma nova estratégia de busca mais sensível foi proposta. Os detalhes de ambas as buscas se encontram no apêndice 2.

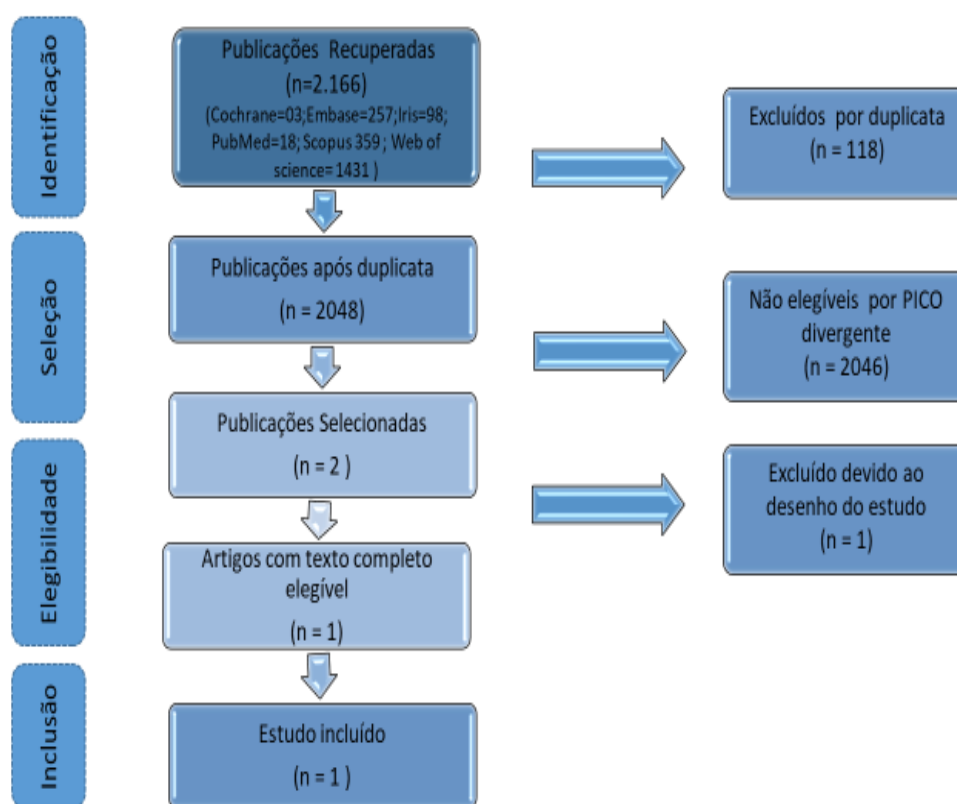
A extração de dados foi realizada por um pesquisador e revisada por um segundo em instrumento previamente padronizado para extrair as seguintes informações: identificação do estudo, título, objetivo, desenho do estudo, país do estudo/local do estudo, amostra (n); características sócio demográfica da amostra, tempo de acompanhamento; população do estudo; intervenção, comparador, critérios de elegibilidade, métodos, desfechos considerados, resultados, conclusão dos autores, financiamento.

A qualidade metodológica do estudo incluído foi avaliada por duplicatas cegas utilizando a ferramenta Rob 2.0. Já a ferramenta GRADE PRO foi a base da avaliação da certeza da evidência (18).

## 5. Resultados da síntese de evidências

Foram recuperados 2.166 títulos; destes 2 foram selecionados para leitura completa e apenas 1 foi considerado elegível para esta síntese de evidência como demonstra a figura 1 abaixo. A relação de estudos excluídos consta no apêndice 1.

Figura 1 – Representação do processo de seleção de títulos



O estudo considerado elegível para ser incluído neste parecer (19) é um ensaio clínico randomizado (1:1), de centro único, realizado na Indonésia com 14 indivíduos, cujo objetivo foi comparar a eficácia da claritromicina 2.000 mg associada a dapsona e clofazimina com a poliquimioterapia (rifampicina + dapsona + clofazimina) durante 3 meses, em pacientes com hanseníase multibacilar (MB) recém-diagnosticados. O estudo incluiu indivíduos com escore bacteriológico  $\geq 2+$  (em qualquer local da baciloscopia),

classificados segundo critérios da OMS sem nenhum tratamento prévio para hanseníase. Os resultados encontrados são apresentados abaixo por desfecho.

### **Índice Morfológico (IM)**

O grupo intervenção experimentou uma maior redução do IM antes e depois do tratamento (média = 24,56%) em comparação ao grupo controle (média = 10,63%). No entanto, a análise estatística mostrou uma diferença não significativa entre os dois grupos quando analisados 3 meses após o tratamento [DM -14,99 (IC 95% -31,81 a 1,83), P = 0,130].

### **Índice bacteriológico (IB)**

Após 3 meses de tratamento houve uma redução do IB que se apresentou maior no grupo intervenção (média = 0,92) em comparação ao grupo controle (média = 0,77). No entanto, não houve diferença significativa entre os grupos [DM 0,11 IC 95% (-0,80 a 1,02), P = 0,763].

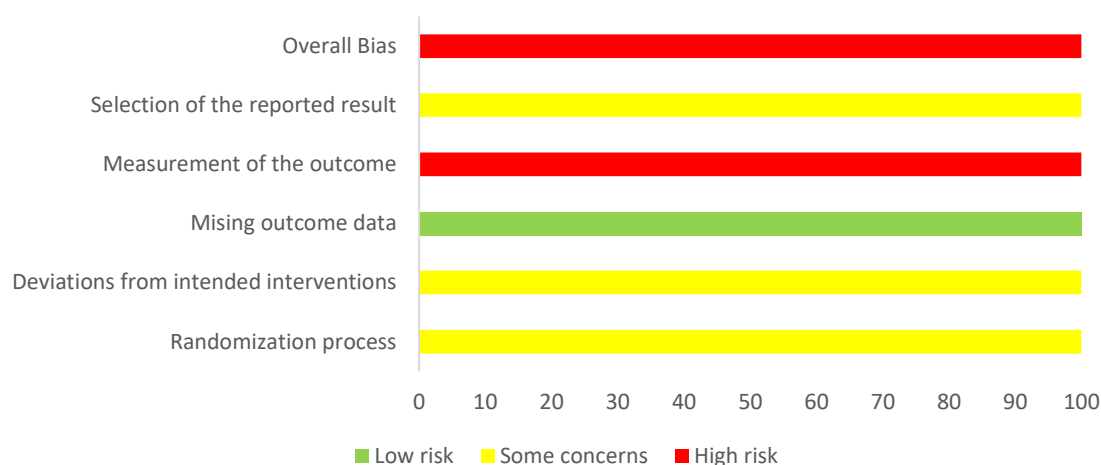
### **Eventos adversos**

Os eventos adversos mais frequentes no grupo controle foram a coloração acobreada da pele, que ocorreu em 5/7 (71,4%) pacientes e a urina avermelhada em 5/7 (71,4%) pacientes. Já no braço intervenção foram registrados náusea leve e autolimitada em 2/7 (28,5%) pacientes. Essa náusea foi altamente correlacionada com a claritromicina. Nesse grupo 4/7 pacientes também apresentaram alteração na coloração da pele.

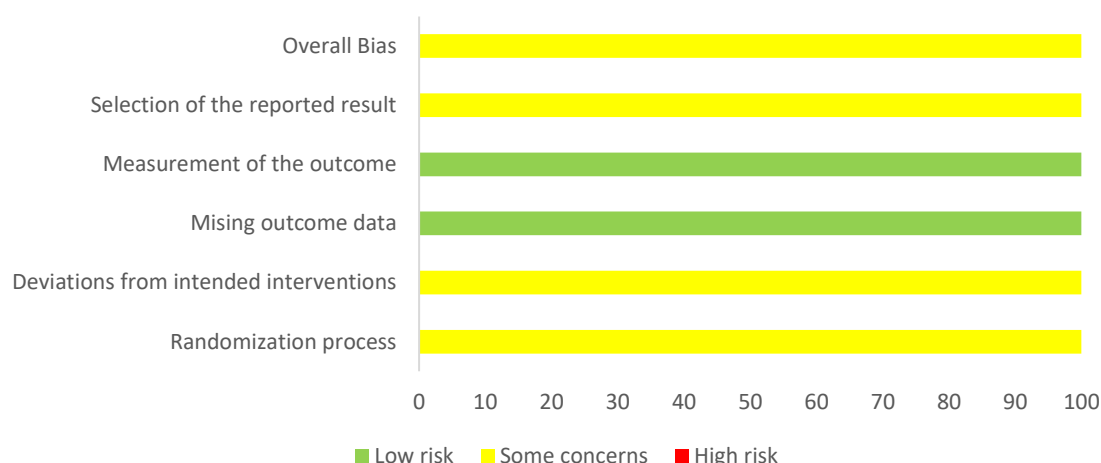
## **5.1 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

O risco de viés do estudo incluído foi avaliado com base na ferramenta 2.0 *Risk of Bias tool* (RoB2.0) da iniciativa Cochrane. Para os desfechos índice morfológico e índice bacteriológico o estudo foi classificado como “alto risco de viés” e para o desfecho eventos adversos como “algumas preocupações” conforme detalha as figuras 2 e 3 abaixo.

**Figura 2 - Avaliação da qualidade metodológica segundo RoB2.0 para os desfechos índice bacteriológico e índice morfológico**



**Figura 3 - Avaliação do risco de viés segundo a ferramenta RoB2.0 para o desfecho eventos adversos**



## 5.2. Avaliação da certeza da evidência

O corpo da evidência, formado por apenas um estudo, quando submetido a avaliação da certeza da evidência pelo sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), foi classificado como de certeza baixa, muito baixa e baixa para os desfechos “índice bacteriológico”, “índice morfológico” e “eventos adversos”, respectivamente. Essa classificação se deu por se tratar de uma evidência indireta e devido ao risco de viés do estudo incluído. A avaliação detalhada é apresentada no apêndice 3.

## 6. Posição de Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde – ATS

No dia 17/06/2025, foram consultadas seis Agências Internacionais de ATS: EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment, INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment, NICE – National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido), CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Canadá), Scottish Medicines Consortium (SMC), RedETSA – Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Nas seis agências analisadas, não foram encontradas recomendações referentes à tecnologia claritromicina para tratamento de hanseníase em indivíduos (adultos e crianças) que necessitem de substituição de um dos medicamentos do esquema terapêutico devido a reações adversas e/ou aparecimento de resistência constatada em exame de biópsia (20-25).

## 7. Monitoramento do Horizonte Tecnológico

No dia 09/06/2025 foi realizada busca na base eletrônica *Clinical Trials* com os seguintes descritores: ((leprosy OR leprosy multibacillary OR leprosy paucibacillary OR leprosy lepromatous OR leprosy borderline OR leprosy tuberculoid OR hansenosis OR Hansen OR mycobacterium leprae) AND (clarithromycin OR clarithromycin granules OR 14-R-hydroxy-clarithromycin OR 14-hydroxyclearithromycin OR 6-O-Methylerythromycin OR TE-031 OR TE031 OR TE 031 OR Biaxin OR A-56268 OR A56268 OR A 56268)). Não foi encontrado nenhum registro.

Após uma busca apenas pela condição/doença, encontrou-se 48 estudos, sendo apenas um elegível. Trata-se de um ensaio clínico de fase II (NCT03384641) conduzido no Brasil (Manaus e Bauru) que teve por objetivo avaliar a eficácia de um regime de 8 semanas de monoterapia com bedaquilina 200 mg em participantes adultos (18 a 65 anos) com hanseníase multibacilar (MB) sem tratamento prévio. Um total de nove pacientes foram incluídos na análise de intenção de tratar modificada. A probabilidade de crescimento positivo de *M. leprae* diminuiu de 100% em todos os pacientes no início do estudo para nenhum crescimento após 4 semanas de monoterapia com bedaquilina. Após 7 semanas de tratamento, todos os pacientes apresentaram melhora na aparência das lesões cutâneas em comparação com o início do estudo. Sete pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso (todos de grau 1 ou 2) durante o tratamento (26).

## 8. Consenso de Experts - Técnica Delphi

O uso da claritromicina suspensão oral como tratamento de segunda linha para casos infantis de hanseníase não é descrito no protocolo de tratamento da hanseníase do Sistema Único de Saúde brasileiro e nem nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Também não foram encontradas recomendações específicas, baseadas em evidências, do seu uso nesses documentos e nem no bulário do produto. Nesse contexto, optou-se por consultar especialistas por meio da técnica Delphi.

O método Delphi foi selecionado por sua capacidade de reunir, de forma estruturada e sistemática, opiniões de especialistas, favorecendo a elaboração de consensos mesmo em cenários em que as evidências científicas são limitadas ou inexistentes. É uma técnica útil em situações que demandam julgamento clínico e experiência prática de profissionais qualificados, minimizando vieses individuais e contribuindo para a tomada de decisão em saúde (27).

A técnica Delphi oferece diversas vantagens: anonimato, que impede a influência indevida de outros participantes potencialmente vistos como superiores; permite que pesquisadores reúnam opiniões de especialistas de diferentes regiões; baseia-se em um processo de feedback controlado, o que promove uma participação equilibrada entre os especialistas; flexibilidade para a escolha da análise estatística (28).

Na técnica Delphi aplicada nesse estudo constituiu-se um comitê de seis médicos que atuam na área acadêmica e/ou clínica nas especialidades Infectologia, Dermatologia e Hansenologia nos estados de Mato Grosso, Maranhão, Tocantins, Paraná e Pernambuco. Os participantes foram selecionados com base em sua qualificação técnica, experiência consolidada na área em questão e ausência de conflitos de interesse. Uma vez definida a composição do grupo e assegurados esses critérios, foi apresentado ao comitê de *experts* uma matriz com dimensões e critérios para coleta de opiniões por meio de comunicação eletrônica (e-mail), após o aceite do profissional em participar do estudo.

Os resultados de cada etapa foram registrados e submetidos ao cálculo da média e desvio padrão a partir dos scores atribuídos pelos especialistas. Foi considerado consenso quando o desvio padrão foi igual ou inferior a 3.

Os resultados da rodada número 1 são apresentados no quadro 2 abaixo.



Quadro 2 – Resultados da primeira rodada da técnica Delphi

Questões submetidas	Resultado
Pergunta 1. “Para casos infantis de hanseníase que apresentam reações adversas a medicamentos ou resistência a um dos antibióticos da poliquimioterapia qual a probabilidade de você prescrever claritromicina, ofloxacino ou minociclina?”	Houve consenso no uso da claritromicina grânulo oral e do não uso da ofloxacino ou minociclina, em casos infantis de hanseníase, especialmente devido a contraindicação dessas drogas na população de crianças.
Pergunta 2. “Na hipótese da claritromicina grânulos para suspensão oral estar disponível no SUS para tratamento de casos infantis de hanseníase que apresentam reações adversas a medicamentos ou resistência a um dos antibióticos da poliquimioterapia qual a probabilidade de prescrição das alternativas listadas: claritromicina, ofloxacino ou minociclina ou outros (identificar)?”	Houve consenso no uso da claritromicina grânulo oral e do não uso da ofloxacino ou minociclina em casos infantis de hanseníase, especialmente devido a contraindicação dessas drogas na população de crianças. Não foi citado nenhum outro medicamento, além dos apresentados na pergunta.
Pergunta 3. “Na hipótese de adotar a claritromicina grânulos para suspensão oral no tratamento de “segunda linha” de casos infantis de hanseníase qual a dose e frequência das doses você adotaria?” <i>Opções de resposta: 7mg/kg de peso 1 vez ao dia, 7mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 7,5mg/kg de peso 1 vez ao dia, 7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 10mg/kg de peso 1 vez ao dia, 10mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 15mg/kg de peso 1 vez ao dia, 15mg/kg de peso 2 vezes ao dia.</i>	Houve consenso em não usar as posologias: 7 mg/kg/peso 2x ao dia, 7,5 mg/kg/peso 1x dia, 10 mg/kg/peso 1x dia, 10 mg/kg/peso 2x dia, 15 mg/kg/peso 2x dia. Houve dissenso no uso posologias 7mg/kg de peso 1 vez ao dia, 15mg/kg de peso 1 vez ao dia e 7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia. Nos dois primeiros casos a justificativa foi que a frequência de 1 tomada diária é insuficiente para tratar micobactérias. No terceiro caso, a posição de alguns experts é de seguir as recomendações gerais de bula (usar 7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia).
Pergunta 4. “Com relação a duração do tratamento de casos infantis resistentes a medicamentos ou com reação adversas a medicamentos qual duração de tratamento do esquema contendo claritromicina você adotaria?” <i>Opções: 6 meses independente se PB ou MB, 6 meses para PB e 12 meses para MB, 12 meses independente se PB ou MB, 18 meses independente se PB ou MB.</i>	Houve consenso em não usar o tratamento de 6 meses independente do esquema PB ou MB, especialmente porque o protocolo do Ministério da Saúde recomenda um tratamento prolongado para casos não responsivos. Houve dissenso nas demais opções.
Pergunta 5. “Na hipótese de adotar a claritromicina grânulos para suspensão oral no tratamento de “segunda linha” de casos infantis de hanseníase (6 meses a 12 anos)	Houve consenso em não usar a claritromicina 25 mg/ml principalmente porque essa concentração exigiria um volume muito

qual das apresentações você adotaria: 25mg/ml ou 50mg/ml ou ambas?”	grande em crianças mais velhas e com mais peso. Houve dissenso em adotar as duas apresentações (25mg/ml ou 50mg/ml).
---	---

Os critérios que registraram discordâncias na rodada inicial foram apresentados em uma segunda rodada. Os pontos que permaneceram divergentes, nesta última rodada, foram considerados condutas não recomendadas.

Os resultados da segunda rodada são apresentados no quadro 2 abaixo.

Quadro 2 – Resultados da segunda rodada da técnica Delphi

Questões submetidas	Resultado
Pergunta 3. “Na hipótese de adotar a claritromicina grânulos para suspensão oral no tratamento de “segunda linha” de casos infantis de hanseníase qual a dose e frequência das doses você adotaria?” <i>Opções de resposta: 7mg/kg de peso 1 vez ao dia, 7mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 7,5mg/kg de peso 1 vez ao dia, 7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 10mg/kg de peso 1 vez ao dia, 10mg/kg de peso 2 vezes ao dia, 15mg/kg de peso 1 vez ao dia, 15mg/kg de peso 2 vezes ao dia.</i>	Houve consenso no uso da dose de 7,5 mg/kg de peso 2 vezes ao dia. Para a opção 7 mg/kg de peso 1 vez ao dia e 15mg/kg de peso 1 vez ao dia houve dissenso.
Pergunta 4. “Com relação a duração do tratamento de casos infantis resistentes a medicamentos ou com reação adversas a medicamentos qual duração de tratamento do esquema contendo claritromicina você adotaria?” <i>Opções: 6 meses independente se PB ou MB, 6 meses para PB e 12 meses para MB, 12 meses independente se PB ou MB, 18 meses independente se PB ou MB.</i>	Houve consenso em adotar a duração do tratamento de 12 meses, independente da classificação clínica da doença. Houve dissenso para as demais alternativas.
Pergunta 5. “Na hipótese de adotar a claritromicina grânulos para suspensão oral no tratamento de “segunda linha” de casos infantis de hanseníase (6 meses a 12 anos) qual das apresentações você adotaria: 25mg/ml ou 50mg/ml ou ambas”	Houve consenso na adoção da claritromicina suspensão na concentração 50mg/ml. A incorporação das duas apresentações (25mg/ml ou 50mg/ml) permaneceu em dissenso.

## **8.1. Considerações finais**

A técnica Delphi desenvolvida para captar a opinião de especialistas quanto ao uso de claritromicina suspensão oral no tratamento de segunda linha em casos infantis de hanseníase apontou o que segue:

- A claritromicina suspensão oral é uma opção terapêutica para casos de hanseníase infantil que necessitam trocar qualquer medicamento da PQT devido a eventos adversos ou resistência bacteriana.
- A minociclina e ofloxacino não devem ser utilizadas devido contraindicação formal de bula.
- A dose consensual de claritromicina é de 7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia.
- A duração do tratamento consensuada é de 12 meses independente da classificação clínica da doença.
- A apresentação de 50mg/ml de claritromicina oral é ideal para os casos de hanseníase infantil.
- Nenhum outro medicamento foi sugerido como alternativa terapêutica para tratamento de segunda linha de hanseníase infantil.

## **9. Análise Econômica**

### **9.1. Custo minimização**

Tendo em vista que a síntese de evidências apontou para uma eficácia e segurança semelhantes entre as alternativas comparadas, foi realizada uma análise de custo minimização para estimar o custo incremental de um esquema terapêutico contendo claritromicina, em comparação com a poliquimioterapia (PQT) contendo rifampicina, clofazimina e dapsona, no tratamento de casos infantis de hanseníase.

O presente estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (29) e apresenta as seguintes características:

- Tipo de estudo: custo minimização.
- População alvo: crianças de 6 meses a 12 anos com hanseníase que necessitam de substituição de qualquer uma das drogas que compõem o esquema terapêutico da hanseníase, seja devido a presença de deficiência de glicose-6-fosfato

desidrogenase (G6PD); resistência a rifampicina ou eventos adversos decorrentes do tratamento.

- Perspectiva: SUS no âmbito da Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso.
- Horizonte temporal: 12 meses que é equivalente ao tempo de tratamento para casos multibacilares e casos de resistência.
- Desfecho utilizado: custo do tratamento.
- Custos considerados: custo direto médico sob a perspectiva do pagador.
- Comparador: esquema de tratamento adotado no SUS, a poliquimioterapia.
- Intervenção: esquema terapêutico contendo claritromicina suspensão oral em substituição a clofazimina, dapsona ou rifampicina.
- Moeda adotada: real (R\$).
- Taxa de desconto: não considerada.
- Modelo utilizado: árvore de decisão.
- Software utilizado: Amua versão 0.3.3

### 9.1.1. Parâmetros do modelo

Os parâmetros utilizados no modelo são apresentados na tabela 1 abaixo.

Tabela 1 – Parâmetros utilizados na modelagem de custo-minimização segundo fonte

Parâmetro	Valor	Fonte
Proporção de casos de hanseníase por idade entre casos infantis de hanseníase em Mato Grosso*	0 a 4 anos – 1% 5 a 9 anos – 30% 10 a 14 anos – 69%	SINAN/SVSA/MS (30)
Proporção de pacientes que apresentaram EA relacionado a PQT	37,9%	Goulart IMB et. al.,2002 (31)
Proporção de pacientes com EA devido a rifampicina	6,2%	Goulart IMB et. al.,2002 (31)
Prevalência de resistência a rifampicina	1,4%	OMS, 2019 (32)
Prevalência da deficiência de G6PD em Mato Grosso	1,76%	Ferreira MF, 2014 (33)
Preço de claritromicina suspensão 50mg/ml (mediana)	R\$ 48,40	Painel de Preços em saúde (34)
Custo de PQT	R\$ 0	Tratamento não custeado pela SES-MT
Posologia de claritromicina/duração do tratamento	7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia/12 meses	Definida por consenso de experts

Legenda: G6PD=glicose-6-fosfato desidrogenase; EA=eventos adversos; PQT=poliquimioterapia. \*O estrato de 0 a 14 anos foi utilizado como *proxy* para a população desse estudo que é crianças de 6 meses a 12 anos.

Com o objetivo de prever o número de frascos de claritromicina em suspensão oral necessários para o tratamento de um ano considerou-se o rendimento do frasco com base nas seguintes variáveis: (a) volume final do medicamento após reconstituição de 60ml informado na bula (13); (b) estabilidade do produto após preparo de 14 dias (13); (c) guia de dosagem por quilograma de peso segundo bula do fabricante (tabela 2); (d) peso por idade segundo a Organização Mundial da Saúde - OMS. Para o peso por idade foi considerado a tabela de peso versus idade para o sexo masculino considerando o score z de zero (35); (e) posologia de 7,5mg/kg de peso duas vezes ao dia e duração do tratamento de 12 meses determinados em consenso de expert pela técnica Delphi; (e) substituição da rifampicina resultando em uma dose mensal, enquanto a substituição por dapsona e clofazimina em doses diárias. A tabela 2 abaixo apresenta a previsão de consumo de frasco por quilo de peso.

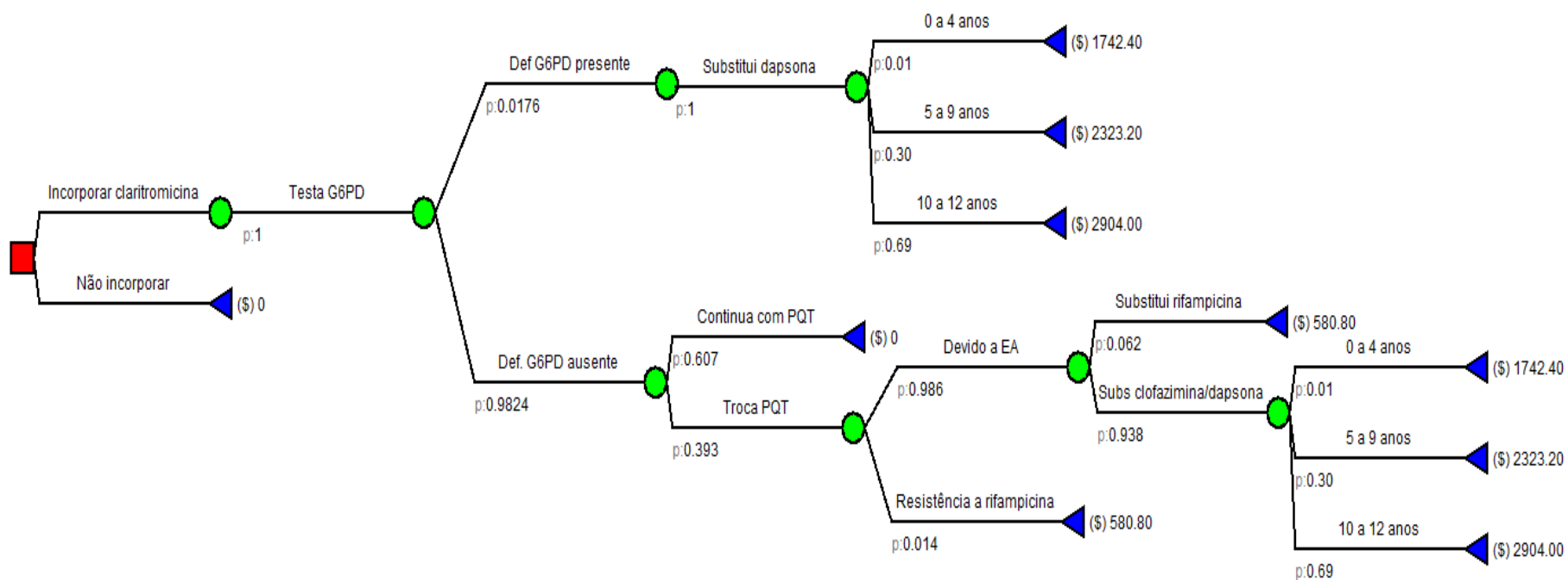
Tabela 2 - Necessidade de unidades de frascos de claritromicina segundo peso corporal

Peso (Kg)	Volume (ml) da suspensão reconstituída de 50 mg/mL	Número de doses/rendimento (dias)	Número de frascos mensais	Número de frascos anuais
8-11	1,25 mL	48/24	2	24
12-19	2,5 mL	24/12	3*	36
20-29	3,75 mL	16/8	4	48
30-40	5 mL	12/6	5	60

\*Usada regra de arredondamento

Os parâmetros levantados foram imputados numa árvore de decisão conforme figura 4 abaixo.

Figura 4 - Árvore de decisão da incorporação de claritromicina para tratamento de casos infantis de hanseníase.



Fonte: Elaboração própria

### **9.1.2. Resultados**

A decisão de incorporar claritromicina suspensão oral para casos infantis de hanseníase poderá custar, em média, R\$ 1.035,27/caso infantil de hanseníase/ano e a não incorporação implica num custo zero para a Secretaria Estadual da Saúde de Mato Grosso uma vez que o esquema terapêutico atualmente adotado para hanseníase é custeado pela OMS e Ministério da Saúde.

O custo da substituição de dapsona no início do tratamento devido a deficiência de G6PD pode ser de R\$ 2.718,14/ paciente/ano. Já a troca de qualquer uma das drogas do esquema PQT devido a eventos adversos ou resistência a rifampicina pode custar R\$ 2.557,56/ paciente/ano.

### **9.1.3. Análise de sensibilidade**

Com o objetivo de testar as incertezas do modelo econômico foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada com variação dos custos com o medicamento. Desta forma, assumiu-se o pressuposto de variação nos custos em 20% (para mais e para menos) uma vez que o menor e o maior valor do medicamento registrado no painel de preço em saúde foram extremamente discrepantes.

Assim, a decisão de incorporar claritromicina poderá custar de R\$ 828,22/ caso infantil de hanseníase/ano a R\$ 1.242,32/ caso infantil de hanseníase/ano.

### **9.1.4. Considerações finais**

O regime de tratamento de casos infantis de hanseníase contendo claritromicina custa mais que o esquema adotado no SUS, PQT, com um custo incremental de R\$ 1.035,27/ caso infantil de hanseníase /ano, para o tratamento completo (12 meses). O custo dessa incorporação pode variar em função do preço do medicamento de R\$ 828,22/ caso infantil de hanseníase/ano a R\$ 1.242,32/ caso infantil de hanseníase/ano.

## **9.2. Análise de Impacto Orçamentário - AIO**

Com o objetivo de prever o impacto no orçamento de uma possível incorporação de claritomicina suspensão oral para casos infantis de hanseníase foi realizado uma análise de impacto orçamentário sob a perspectiva da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de Mato Grosso.

A análise adotou um horizonte temporal de cinco anos e foi desenvolvida conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (29) com as seguintes características:

- Tipo de estudo: análise de impacto orçamentário.
- População alvo: crianças de 0 a 12 anos com hanseníase que necessitam de substituição de qualquer uma das drogas que compõem o esquema terapêutico da hanseníase, seja devido a presença de deficiência de G6PD; resistência a rifampicina ou eventos adversos decorrentes do tratamento.
- Horizonte temporal: 5 anos.
- Custos considerados: custos diretos médicos sob a perspectiva do pagador.
- Comparador: esquema de tratamento adotado no SUS, a poliquimioterapia.
- Intervenção: esquema terapêutico contendo claritromicina suspensão oral em substituição a clofazimina, dapsona ou rifampicina.
- Moeda adotada: real (R\$).
- Taxa de desconto: não considerada.
- Perspectiva: Sistema Único de Saúde no âmbito do estado de Mato Grosso.
- Software utilizado: Excel

### **9.2.1. Definição da população**

A população utilizada no modelo foi definida por projeção de demanda pela técnica do alisamento exponencial com base na série histórica dos últimos 10 anos (2014 a 2024, excluindo os anos atípicos de 2020, 2021 e 2022, justificados pela pandemia de Covid-19) de casos novos de hanseníase em crianças de 0 a 14 anos no Estado de Mato Grosso. A demanda foi projetada para a população de 0 a 14 anos, bem como de forma individualizada para os estratos: 0 a 4 anos; 5 a 9 anos e 10 a 14 anos.



A pergunta PICO desse documento utiliza a faixa etária de 0 a 12 anos, entretanto, os dados disponíveis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), estão estratificados entre 0 a 4 anos, 5 a 9 anos e 10 a 14 anos, logo, optou-se por utilizar os dados até 14 anos, abrangendo um grupo parcialmente fora do recorte original, mas necessário para contemplar o formato de dados disponível (30).

O comportamento dos dados foi avaliado pela correlação de Pearson e correlação de Spearman com o intuito de verificar a força e a direção dos dados brutos (reais) entre as variáveis anos e número de casos; identificando, assim, se os casos de hanseníase por faixa etária aumentam ou diminuem com o passar dos anos.

Para o cálculo da correlação de Spearman foram testados alguns valores para o coeficiente de suavização ( $\alpha$ ). A escolha de tais valores foi baseada na variabilidade e no volume de cada faixa etária, minimizando o impacto de flutuações ocasionais em uma série com menor número de casos. Assim, na faixa etária de 0 a 4 anos foi utilizado  $\alpha=0,5$ , pois esta faixa detém um número menor de casos e maior variação ano a ano. Nas faixas de 5 a 9 anos e de 10 a 14 e para o conjunto global de 0 a 14 anos foram utilizados  $\alpha=0,7$  devido à maior quantidade de casos.

A Tabela 1 demonstra os casos novos de hanseníase em crianças de 0 a 4 anos no período 2014 a 2024 (exceto 2020, 2021 e 2022) no Estado de Mato Grosso e a previsão para 2025, com  $\alpha=0,5$ . Os resultados da correlação de Pearson e de Spearman foram negativos (-0,6162 e -1,5357, respectivamente), apontando para uma tendência decrescente entre o número de casos de hanseníase no decorrer dos anos para essa faixa etária.

Tabela 1- Casos novos de hanseníase em crianças de 0 a 4 anos (2014 - 2024) no Estado de Mato Grosso, e previsão para 2025, com alisamento exponencial ( $\alpha = 0,5$ ).

Ano	Casos de 0 a 4 anos	Alisamento exponencial	$\alpha = 0,5$	correlação de Pearson (dados brutos)	Coeficiente de Spearman (dados suavizados)
2014	8	8	0,5	-0,6162	-1,5357
2015	14	11			
2016	5	8			
2017	4	6			
2018	0	3			
2019	6	4,5			
2023	4	4,25			
2024	2	3,125			
2025	2	2,370			

Fonte: Adaptado de SINAN/SVSA/MS.

A Tabela 2 apresenta os casos novos de hanseníase na faixa de 5 a 9 anos e sua previsão, com  $\alpha=0,7$ . Os resultados da correlação de Pearson e de Spearman indicam uma tendência decrescente entre o número de casos de hanseníase no decorrer dos anos para essa faixa etária.

Tabela 2- Casos novos de hanseníase em crianças de 5 a 9 anos (2014 - 2024) no Estado de Mato Grosso, e previsão para 2025, com alisamento exponencial ( $\alpha = 0,7$ ).

Casos novos	5 a 9 anos	Alisamento exponencial	$\alpha = 0,7$	correlação de Pearson (dados brutos)	Coeficiente de Spearman (dados suavizados)
2014	68	68	0,7	-0,009657698	-0,952380952
2015	56	59,6			
2016	40	45,88			
2017	55	52,264			
2018	58	56,2792			
2019	31	38,58376			
2023	63	55,675128			
2024	56	55,9025384			
2025	53	53,6898029			

Fonte: Adaptado de SINAN/SVSA/MS.

Em relação aos casos novos de hanseníase na faixa etária de 10 a 14 anos, é possível observar na Tabela 3 que há uma tendência crescente entre o número de casos de hanseníase no decorrer dos anos.

Tabela 3- Casos novos de hanseníase em crianças de 10 a 14 anos (2014 - 2024) no Estado de Mato Grosso, e previsão para 2025, com alisamento exponencial ( $\alpha = 0,7$ ).

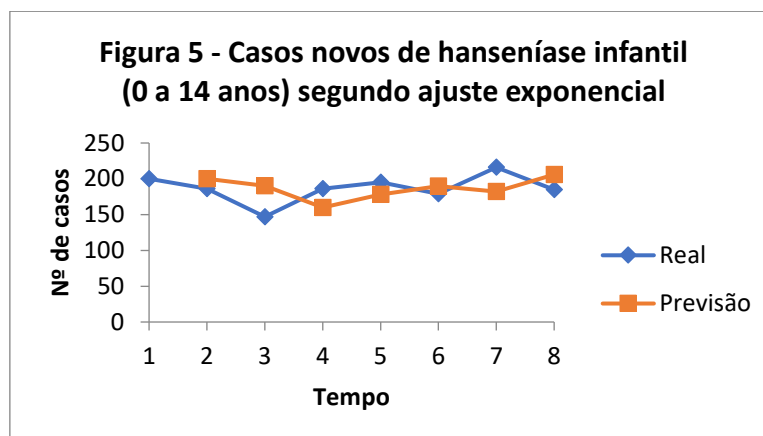
Casos novos	10 a 14 anos	Alisamento exponencial	$\alpha = 0,7$	correlação de Pearson (dados brutos)	Coeficiente de Spearman (dados suavizados)
2014	124	124	0,7	0,690554	0,714286
2015	116	118,4			
2016	102	106,92			
2017	127	120,976			
2018	137	132,1928			
2019	142	139,0578			
2023	149	146,0174			
2024	127	132,7052			
2025	151	145,8461			

Fonte: Adaptado de SINAN/SVSA/MS.

Quando considerada toda a população de 0 a 14 anos o comportamento dos dados apontam que a série é estacionária com correlação de Spearman de -0,45. A Figura 1

ilustra os casos novos de hanseníase com a previsão calculada pelo alisamento exponencial na faixa etária de 0 a 14 anos, com  $\alpha=0,7$  com tendência decrescente.

Figura 5- Casos novos de hanseníase infantil (2014-2025) segundo alisamento exponencial



Considerando a previsão de 2025 calculada pelo alisamento exponencial, é possível complementar que estão previstos 206 casos novos de hanseníase em crianças de 0 a 14 anos no Estado de Mato Grosso.

### 9.2.2. Parâmetros utilizados no modelo

Para povoar o modelo os parâmetros utilizados são apresentados na tabela 4 abaixo.

Tabela 4 – Parâmetros do modelo de impacto orçamentário segundo fonte.

Parâmetro	Valor	Fonte
Proporção de casos de hanseníase por idade entre casos infantis de hanseníase em Mato Grosso*	0 a 4 anos – 1% 5 a 9 anos – 30% 10 a 14 anos – 69%	SINAN/SVSA/MS (30)
Proporção de casos novos de hanseníase multibacilares entre todos os casos novos.	97,5%**	SINAN/SVSA/M (30)
Proporção de pacientes que apresentaram EA relacionado a PQT	37,9%	Goulart IMB et. al.,2002 (31)
Proporção de pacientes com EA devido a rifampicina	6,2%	Goulart IMB et. al.,2002 (31)
Prevalência de resistência a rifampicina	1,4%	OMS, 2019 (32)
Prevalência da deficiência de G6PD em Mato Grosso	1,76%	Ferreira MF, 2014 (33)

Preço de claritromicina suspensão 50mg/ml (mediana) (R\$)	48,40	Painel de Preços em saúde (34)
Custo de PQT (R\$)	0	Tratamento não custeado pela SES-MT
Posologia de claritromicina/Duração do tratamento	7,5mg/kg de peso 2 vezes ao dia/12 meses	Definida por consenso de experts
Custo do tratamento de crianças de 0 a 4 anos (R\$)	1.742,40	Calculado
Custo do tratamento de crianças de 5 a 9 anos (R\$)	2.323,20	Calculado
Custo do tratamento de crianças de 10 a 12 anos (R\$)	2.904,00	Calculado
Custo da substituição da rifampicina	580,8	Calculado
Market share da claritromicina	100%	Pressuposto
Casos novos de hanseníase em crianças de 0 a 12 anos*	0 a 4 anos – 2 5 a 9 anos – 53 10 a 14 anos – 151	Dados projetados por alisamento exponencial

\*O estrato de 0 a 14 anos foi utilizado como *proxy* para a população desse estudo que é crianças de 6 meses a 12 anos. \*\*Usada regra de arredondamento

### 9.2.3. Resultado

O impacto orçamentário de uma provável incorporação de claritromicina suspensão oral para tratamento de casos de hanseníase infantil que necessitam de troca de um dos medicamentos que compõem a poliquimioterapia em decorrência de eventos adversos, contraindicação e resistência bacteriana a rifampicina é de R\$ 214.315,20 no primeiro ano e o impacto acumulado ao longo de cinco anos de R\$ 1.071.576,00 conforme tabela 5 abaixo.

Tabela 5 – Impacto orçamentário de incorporação de claritromicina suspensão oral

Ano	Impacto orçamentário
2026	R\$ 214.315,20
2027	R\$ 214.315,20
2028	R\$ 214.315,20
2029	R\$ 214.315,20
2030	R\$ 214.315,20
Acumulado 2026-2030	R\$ 1.071.576,00

Para testar as incertezas do modelo econômico foi calculado um impacto orçamentário considerando dois cenários, um otimista variando o custo do medicamento

em 20% para menos e um pessimista assumindo o maior preço praticado no mercado público brasileiro conforme tabela 6 abaixo (34).

Tabela 6 - Impacto orçamentário de incorporação de claritromicina suspensão oral segundo cenários

Ano	Impacto orçamentário – Cenário otimista	Impacto orçamentário- Cenário pessimista
2026	R\$ 171.452,16	R\$ 602.827,92
2027	R\$ 171.452,16	R\$ 602.827,92
2028	R\$ 171.452,16	R\$ 602.827,92
2029	R\$ 171.452,16	R\$ 602.827,92
2030	R\$ 171.452,16	R\$ 602.827,92

Um terceiro cenário foi ainda projetado, considerando que todas as crianças fizessem uso do número máximo de frascos de claritromicina (60 frascos/ano). Nesse cenário o IO seria de R\$ 229.996,80.

#### 9.2.4. Conclusão do IO

Estima-se que a incorporação de claritromicina, sob a perspectiva do SUS estadual, para tratamento de hanseníase infantil que necessita de troca de qualquer uma das drogas que compõem a quimioterapia devido a eventos adversos; presença de deficiência de G6PD e de resistência a rifampicina, implique num impacto orçamentário de R\$ 214.315,20/ano podendo variar de R\$ 171.452,16 a R\$ 602.827,92 na dependência do custo com o medicamento.

## 10. Aceitabilidade

Essa avaliação de tecnologias em saúde foi solicitada pela Vigilância em Saúde do estado de Mato Grosso por entender que uma provável incorporação de claritromicina suspensão oral vá beneficiar crianças com hanseníase. Ademais não há alternativas terapêuticas para casos de contraindicação, não resposta, eventos adversos severos e resistência bacteriana para a população de crianças.

Um consenso de experts realizado para esta demanda revelou que a aceitabilidade da claritromicina é alta entre prescritores. Ademais, o método não identificou nenhum outro medicamento para a segunda linha de tratamento de hanseníase infantil.

## 11. Viabilidade de implantação

Considerando que a claritromicina seria usada em substituição a uma das drogas da poliquimioterapia e que por já existir uma política pública para diagnóstico, tratamento e monitoramento de casos de hanseníase, com distribuição de medicamentos, entende-se que uma possível incorporação da claritromicina não implicaria em problemas relacionados a implantação, nem em custos logísticos adicionais.

## 12. Considerações finais

- Embora o conjunto de evidências tenha apresentado uma baixa certeza, com base na evidência atual, a claritromicina parece uma alternativa interessante para tratamento de casos de hanseníase infantil que necessitem de substituição de um dos componentes da poliquimioterapia, seja por contraindicação, eventos adversos ou resistência a antimicrobianos. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela tendo em vista suas limitações.

-O uso da claritromicina no tratamento de casos infantis de hanseníase torna-se mais valoroso pelo fato de não haver alternativas terapêuticas a poliquimioterapia; e ainda porque drogas como ofloxacino e minociclina usada na população de adultos, na segunda linha de tratamento, é formalmente contraindicada em crianças.

-A claritromicina 50mg/ml grânulo para suspensão oral já é parte da relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) e é sabidamente ativa contra *Micobacterium leprae*.

-O monitoramento do horizonte tecnológico apurou que apenas uma droga, a bedaquilina, está sendo estudada para o tratamento de hanseníase. O estudo é de fase 2, na população de adultos, com um “n” amostral pequeno.

-A análise de custo minimização demonstrou que a incorporação de claritromicina é mais custosa do que o tratamento padrão do SUS. No entanto, o custo incremental é relativamente baixo.

### 13. Recomendação

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* - GRADE foi utilizado para elaboração da recomendação quanto a incorporação de claritromicina para casos infantis de hanseníase, considerando os seguintes fatores para determinar a força da recomendação: importância do problema; qualidade geral da evidência; balanço entre benefícios e riscos; valores e preferências; utilização de recursos; equidade; aceitabilidade; viabilidade.

A equipe técnica após avaliação do material produzido **RECOMENDA FORTEMENTE** a incorporação do claritromicina suspensão oral 50mg/ml para tratamento de casos infantis de hanseníase que necessitam de substituição de uma ou mais drogas do esquema PQT, seja por eventos adversos, deficiência de G6PD ou resistência bacteriana a antimicrobianos do esquema.

Recomenda ainda, caso a claritromicina suspensão oral seja incorporada, a construção de um protocolo de utilização da claritromicina para normatizar o acesso ao medicamento e fomentar o seu uso racional no tratamento de casos infantis de hanseníase.

### Referência

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 68 p.: il.
- 2- CAVALCANTE, Natália Ferreira; *et al.* Perfil epidemiológico da hanseníase em crianças e adolescentes no estado do Acre – Amazônia Ocidental, Brasil – no período de 2018 a 2022. RECIMA21 – Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia, v.4, nº. 8, 2023.
- 3- BRASIL, Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente Ministério da Saúde, 2024. ISSN 9352-7864.
- 4- UNHR, Relator Especial sobre discriminação contra pessoas com hanseníase. UNHR, Genebra, n.1, p.1-7, 2022.
- 5- MORAES, T.M. Avaliação sorológica dos antígenos microbacterianos ND-OBSA,

LID-1 e NDO-LID em pacientes com hanseníase, contatos intradomiciliares e estudantes de um município hiperendêmico da Amazônia Brasileira [tese]. Belém: Universidade Federal do Pará; 79 f., 2014.

6- Cunha MHCM, Xavier MB, Pires CA, Oliveira MS. Episódios reacionais hansênicos: estudo de fatores relacionados com adesão ao tratamento em uma unidade de referência. Vol. 38, Hansen Int. 2013.

7- WHITE, C.; FRANCO-PAREDES, C. Leprosy in the 21st century. Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology., 1 jan. 2015.

8- WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy, 2018.

9- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 152 p.: il. ISBN 978-65-5993-387-7

10- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024.

11- Ji B, Jamet P, Perani EG et al. Atividade bactericida potente da claritromicina e da minociclina contra o Mycobacterium leprae na hanseníase virchowiana. J Infect Dis 1993; 168:188.

12-DrugBank Online. Clarithromycin [Internet]. Edmonton (AB): DrugBank; c2005–2025 [citado 2025 jun 18]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01211>.

13-Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Klaricid UD (claritromicina): bula profissional [Internet]. São Paulo: Abbott; [atualizada c2025; citado 1 jul 2025]. Disponível em: <https://www.abbottbrasil.com.br/nossas-bulas/klaricid-ud-claritromicina.html>.

14-EMS S/A. Claritromicina: granulado para suspensão oral pediátrica [Internet]. Hortolândia (SP): EMS S/A; 2024 [atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20 dez 2024; citado 2025 jul 2]. Disponível em: [https://uploads.consultaremedios.com.br/drug\\_leaflet/pro/Bula-Clarithromicina-Suspensao-Oral-EMS-Profissional-Consulta-Remedios.pdf](https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/pro/Bula-Clarithromicina-Suspensao-Oral-EMS-Profissional-Consulta-Remedios.pdf)

15- Lexicomp. Clarithromycin: Drug information. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2025 [citado 2025 mai 13]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clarithromycin-drug-information>



- 16- Elsevier Drug Information. *Clarithromycin (Biaxin, Biaxin XL): drug monograph* [Internet]. Updated May [ano não especificado]; cited 2025 Jul 1. Available from: <https://www.elsevier.com/clinical-solutions/drug-information/editorial-policy>
- 17- Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. [cited 2025 Mai 19]. Available from <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351027090200388/?substancia=3178&monodroga=S&situacaoRegistro=V>
- 18- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group (2013).
- 19- Gunawan H, Sasmojo M, Putri HE, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. Clinical pilot study: clarithromycin efficacy in multibacillary leprosy therapy. *Int J Mycobacteriol.* (2018) 7:152–5. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_58\_18
- 20- European Network for Health Technology Assessment – EUnetHTA. Disponível em: <https://www.eunetha.eu>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 21- International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA. Disponível em: <https://www.inahta.org>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 22- National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 23- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH. Disponível em: <https://www.cadth.ca>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 24- Scottish Medicines Consortium – SMC. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 25- Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas – RedETSA. Disponível em: <https://redetsa.org>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- 26- Barreto J, Sammarco Rosa P, Adams L, Aguilar Z, Bakare N, Chaplan SR, Akli RD, Ernault E, Kulke S, Lounis N, Millington D, Palmer JA, Remmerie B, Wang M, Young S, Truman R, Rebello PFB. Bedaquiline Monotherapy for Multibacillary Leprosy. *N Engl J Med.* 2024 Dec 12;391(23):2212-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2312928. PMID: 39665652.
- 27- Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Manage Sci.* 1963;9(3):458-67

- 28 - Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. *Medicine* (Baltimore). 2023 Feb 17;102(7):e32829. doi: 10.1097/MD.00000000000032829. PMID: 36800594; PMCID: PMC9936053.
- 29-Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. 2014. 1–134 p.
- 30-Ministério da Saúde. Indicadores e Dados Básicos de Hanseníase nos Municípios Brasileiros. [acesso em 06 ago 2025]. Disponível em: <https://indicadoreshanseniaze.aids.gov.br/>
- 31-Goulart IMB, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2002 Sep;35(5):453–60. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822002000500005>
- 32-Organização Mundial de Saúde. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase. 2019. 1–110 p.
- 33- Ferreira MF. Triagem neonatal de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e prevalência das mutações G202A (G6PD A-) e C563T (G6PD Mediterrâneo) em Mato Grosso/Brasil [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.16.
- 34-Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde. [acesso em 06 ago 2025]. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BP\\_S.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BP_S.html)
- 35-World Health Organization [homepage na internet] Weight-for-age: z-scores: boys [acesso em 06 ago 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

## Apêndice 1 Lista de estudos excluídos

Quadro 1 – Lista de títulos excluídos segundo motivo de exclusão

Estudo	Motivo da exclusão	Referência
Montezuma T et. al.,2023	Desenho de estudo	Montezuma T, Vernal S, Andrade EN, Brandão JG, de Oliveira GLA, Gomes CM. Effectiveness and safety of multidrug therapy containing clofazimine for paucibacillary leprosy and clarithromycin for rifampicin-resistant leprosy: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2023 May 10; 10:1139304. doi: 10.3389/fmed.2023.1139304. PMID: 37234244; PMCID: PMC10206035.

## Apêndice 2 – Estratégia de busca

### Primeira estratégia de busca - Tabela 1

Tabela 1 – Busca inicial por títulos segundo base de dados consultada.

Data	Base de dados	Descritores	Títulos recuperados
05/06/2025	PubMed	((("child"[All Fields] OR "children"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields] OR "infant"[All Fields] OR "Child"[All Fields] OR "Child, Preschool"[All Fields] OR "Pediatrics"[Mesh]) AND ("leprosy"[All Fields] OR "leprosy multibacillary" [All Fields] OR "leprosy paucibacillary"[All Fields] OR "leprosy lepromatous"[All Fields] OR "leprosy borderline"[All Fields] OR "leprosy tuberculoid"[All Fields] OR "hanseniasis"[All Fields] OR "hansen"[All Fields] OR "mycobacterium leprae"[All Fields] OR "Leprosy"[Mesh] OR "Leprosy, Multibacillary"[Mesh] OR "Leprosy, Paucibacillary"[Mesh] OR "Leprosy, Tuberculoid"[Mesh] OR "Leprosy, Lepromatous"[Mesh] OR "Leprosy, Borderline"[Mesh]) AND ("clarithromycin"[All Fields] OR "clarithromycin granules"[All Fields] OR "14-R-hydroxy-clarithromycin" [Supplementary Concept] OR "14-hydroxyclarithromycin" [Supplementary Concept] OR "Clarithromycin"[Mesh] OR "14-R-hydroxy-clarithromycin" [Supplementary Concept] OR "14-hydroxyclarithromycin" [Supplementary Concept]))	12
05/06/2025	EMBASE	((('child' OR 'children' OR 'pediatric' OR 'infant' OR 'preschool child' OR 'pediatrics') AND ('leprosy' OR 'leprosy multibacillary' OR 'leprosy paucibacillary' OR 'leprosy lepromatous' OR 'leprosy borderline' OR 'leprosy tuberculoid' OR 'hanseniasis' OR 'hansen' OR 'mycobacterium leprae' OR 'leprosy'/exp OR 'multibacillary leprosy'/exp OR 'paucibacillary leprosy'/exp OR 'tuberculoid leprosy'/exp OR 'lepromatous leprosy'/exp OR 'borderline leprosy'/exp) AND (clarithromycin OR 'clarithromycin granules' OR '14 R hydroxy clarithromycin' OR '14 hydroxyclarithromycin' OR 'clarithromycin'/exp)) #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	23
05/06/2025	Lilacs	((((child)) OR (children) OR (pediatric) OR (infant) OR (Child, Preschool) OR (Pediatrics)) AND ((tw:(leprosy)) OR (leprosy multibacillary) OR (leprosy paucibacillary) OR (leprosy lepromatous) OR (leprosy borderline) OR (leprosy tuberculoid) OR (hanseniasis) OR (Hansen) OR (mycobacterium leprae)) AND ((clarithromycin) OR (clarithromycin granules) OR (14-R-hydroxy-clarithromycin) OR (14-hydroxyclarithromycin))	11

05/06/2025	Scopus	TITLE-ABS-KEY ("child" OR "children" OR "pediatric" OR "infant" OR "Child, Preschool" OR "pediatrics") AND TITLE-ABS-KEY ("leprosy" OR "leprosy multibacillary" OR "leprosy paucibacillary" OR "leprosy lepromatous" OR "leprosy borderline" OR "leprosy tuberculoid" OR "hanseniasis" OR "hansen" OR "mycobacterium leprae") AND ALL ("clarithromycin" OR "clarithromycin granules" OR "14-R-hydroxy-clarithromycin" OR "14-hydroxyclearithromycin")	59
05/06/2025	Web of Science	child OR children OR pediatric OR infant OR child, preschool OR pediatrics (All Fields) and leprosy OR leprosy multibacillary OR leprosy paucibacillary OR leprosy lepromatous OR leprosy borderline OR leprosy tuberculoid OR hansenosis OR Hansen OR mycobacterium leprae (All Fields) and clarithromycin OR clarithromycin granules OR 14-R-hydroxy-clarithromycin OR 14-hydroxyclearithromycin (All Fields)	6
05/06/2025	CINAHL (via Ebscohost)	((child OR children OR pediatric OR infant OR Child OR "child preschool" OR pediatrics) AND ((leprosy OR "leprosy multibacillary" OR "leprosy paucibacillary" OR "leprosy lepromatous" OR "leprosy borderline" OR "leprosy tuberculoid" OR hanseniasis OR hansen OR "mycobacterium leprae"))) AND ((TX clarithromycin OR clarithromycin granules OR 14-R-hydroxy-clarithromycin OR 14-hydroxyclearithromycin))	47
05/06/2025	Cochrane	("child" OR "children" OR "pediatric" OR "infant" OR "Child, Preschool" OR "pediatrics") in All Text AND ("leprosy" OR "leprosy multibacillary" OR "leprosy paucibacillary" OR "leprosy lepromatous" OR "leprosy borderline" OR "leprosy tuberculoid" OR "hanseniasis" OR "hansen" OR "mycobacterium leprae") in Title Abstract Keyword AND ("clarithromycin" OR "clarithromycin granules" OR "14-R-hydroxy-clarithromycin" OR "14-hydroxyclearithromycin") in All Text	5

Adicionalmente foram consultadas as bases de literatura cinzenta MEDNAR e Opengrey. No entanto, em nenhuma delas foram localizados títulos elegíveis. Na base MEDNAR (<https://mednar.com/mednar/desktop/en/search.html>) a estratégia utilizada foi: (child OR pediatric OR infant OR pediatrics) AND (leprosy OR hansen OR mycobacterium leprae OR hanseniasis OR leprosy multibacillary OR leprosy paucibacillary) AND (clarithromycin OR clarithromycin granules) com recuperação de 218 títulos. Já na base Opengrey (<https://lifesciences.datastations.nl/>) foram encontrados dois títulos utilizando a estratégia: (leprosy OR hansen OR mycobacterium leprae OR

hanseniasis OR leprosy multibacillary OR leprosy paucibacillary) AND (clarithromycin OR clarithromycin granules).

## Segunda estratégia de busca – Tabela 2

Tabela 2 – Segunda estratégia de busca segundo base de dados consultada

Base de Dados	Estratégia de Busca Aplicada	Resultados	Observações	Data de busca
PubMed	("Leprosy"[MeSH Terms] OR "leprosy, multibacillary"[MeSH Terms] OR "leprosy, paucibacillary"[MeSH Terms] OR "leprosy, tuberculoid"[MeSH Terms] OR "leprosy, lepromatous"[MeSH Terms] OR "leprosy, borderline"[MeSH Terms] OR "Mycobacterium leprae"[MeSH Terms]) AND ("Clarithromycin"[MeSH Terms] OR "14-R-hydroxy-clarithromycin"[Supplementary Concept] OR "14-hydroxyclearithromycin"[Supplementary Concept]) AND ("Clofazimine"[MeSH Terms] OR "Dapsone"[MeSH Terms] OR "Rifampin"[MeSH Terms])	18		13/06/2025
Embase (Science Direct)	(Rifampin OR Dapsone OR Clofazimine) AND (leprosy) AND (Clarithromycin)	257	Filtros: review articles, research articles, case reports	16/06/2025
Scopus	ALL ( "leprosy" ) OR ALL ( "leprosy, multibacillary" ) OR ALL ( "Leprosy, Paucibacillary" ) OR ALL ( "Leprosy, Tuberculoid" ) OR ALL "Leprosy, Lepromatous" OR ALL ( "Leprosy, Borderline" ) OR ALL ( "Mycobacterium leprae" ) AND ALL ( "Clarithromycin" ) AND ALL ( "Clofazimine" ) OR ALL ( "Dapsone" ) OR ALL ( "Rifampin" ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) )	359	Filtros: Article, Review	16/06/2025
Web of Science	((((ALL=(leprosy)) AND ALL=(Clarithromycin)) AND ALL=(Clofazimine)) OR ALL=(dapsone)) OR ALL=(rifampin))	1431	Filtro: Review Articles	16/06/2025
Cochrane Library	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Leprosy] explode all trees 422 #2 MeSH descriptor: [Leprosy, Borderline] explode all trees 23 #3 MeSH descriptor: [Leprosy, Lepromatous] explode all trees 57 #4 MeSH descriptor: [Leprosy, Multibacillary] explode all trees 68 #5 MeSH descriptor: [Leprosy, Paucibacillary] explode all trees 35 #6 MeSH descriptor: [Leprosy, Tuberculoid] explode all trees 12 #7 MeSH descriptor: [Mycobacterium leprae] explode all trees 94	3		16/06/2025

	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 427 #9 MeSH descriptor: [Clarithromycin] explode all trees 1752 #10 #8 AND #9 5 #11 MeSH descriptor: [Clofazimine] explode all trees 128 #12 MeSH descriptor: [Rifampin] explode all trees 1549 #13 MeSH descriptor: [Dapsone] explode all trees 352 #14 #11 OR #12 OR #13 1912 #15 #10 AND #14 3			
BDTD	hanseníase AND claritromicina AND clofazimina OR dapsona OR rifampicina	0	<a href="https://bdtb.ibict.br/vufind/">https://bdtb.ibict.br/vufind/</a>	16/06/2025
IRIS – OMS	leprosy AND clarithromycin AND clofazimine OR dapsone OR rifampin	98	<a href="https://iris.who.int">https://iris.who.int</a>	16/06/2025

### Literatura cinzenta

Data: 16/06/2025

-Catálogo CAPES

Descritores: hanseníase AND claritromicina AND clofazimina OR dapsona OR rifampicina

Títulos recuperados: 5 títulos

Títulos elegíveis: 0

### Apêndice 3 – Certeza da evidência segundo sistema GRADE

**Pergunta:** [Esquema terapêutico contendo claritromicina grânulos para suspensão oral nas concentrações 25 mg/mL e 50 mg/mL em substituição a um dos medicamentos da poliquimioterapia.] comparado a [Qualquer antimicrobiano do esquema terapêutico do SUS] para [Crianças de 6 meses a 12 anos com hanseníase que necessitem de substituição de um dos medicamentos do esquema terapêutico devido a reações adversas e/ou aparecimento de resistência constatada em exame de biópsia]

**Contexto:** Casos de hanseníase infantil não dispõe de alternativa terapêutica ao esquema PQT para casos de resistência antimicrobiana, eventos adversos e contraindicações a drogas do esquema

Tabela 1 – Certeza da evidência segundo desfecho

Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

#### Índice bacteriológico (seguimento: média 3 meses)

1 (n=14)	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a</sup>	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	nenhuma	DM 0,11 IC 95% (-0,80 a 1,02), P = 0,763	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Importante
-------------	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	---------	--	------------------------------	------------

#### Índice morfológico (seguimento: média 3 meses)

1 (n=14)	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>c</sup>	não grave	grave <sup>d</sup>	grave <sup>e</sup>	nenhuma	DM -14,99 (IC 95% -31,81 a 1,83), P = 0,130	⊕○○○ Muito baixa <sup>c,d,e</sup>	Importante
-------------	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	---------	---	--------------------------------------	------------

#### Eventos adversos



Avaliação de certeza							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 (n=14)	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave <sup>f</sup>	grave <sup>g</sup>	nenhuma	<p>Grupo controle: coloração acobreada da pele em 5/7 (71,4%) pacientes e a urina avermelhada em 5/7 (71,4%) pacientes.</p> <p>Grupo intervenção: náusea em 2/7 (28,5%) pacientes; alteração na coloração da pele em 4/7 pacientes.</p>	⊕⊕○○ Baixa <sup>f,g</sup>	Crítico

**IC:** Intervalo de confiança

#### Explicações

- a. O estudo não informou como foi realizado a randomização. Não relata se houve cegamento. O tempo de seguimento foi curto.
- b. A evidência é proveniente da população adulta e não de crianças; da forma farmacêutica comprimido e não suspensão oral; a dose e posologia também são diferentes.
- c. Há dúvidas quanto ao processo de randomização e cegamento de participantes e avaliadores. O momento da avaliação do desfecho não foi ideal.
- d. A evidência é indireta por população e intervenção.
- e. O intervalo de confiança da medida de efeito é largo. O número de eventos totais é pequeno.
- f. A evidência é indireta por população e intervenção.
- g. O número de eventos totais é pequeno

A condição		
A hanseníase é uma doença crônica de natureza infecciosa causada pelo <i>Mycobacterium leprae</i> , bactéria que tem tropismo pela pele e nervos periféricos e pode ocasionar deformidades físicas.		
A Tecnologia		
A Claritromicina é um macrolídeo semissintético derivado da eritromicina indicado para o tratamento de diversas infecções bacterianas localizadas na pele, ouvido e estômago. É um antibiótico de ação bacteriostática ou bactericida, a depender do organismo e da concentração do medicamento. É sabidamente ativa contra micobactérias, incluindo <i>Mycobacterium leprae</i> .		
Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa/Considerações
<b>Importância do problema:</b> <i>O problema é prioritário?</i>	Não ( ) Provavelmente não ( ) Incerto ( ) Provavelmente sim ( ) Sim (x) Há variabilidade ( )	-A hanseníase é uma doença negligenciada. -Mato Grosso é hiperendêmico para a doença. -Casos infantis de hanseníase são indicadores de transmissão da doença. -Incidência alta de hanseníase em crianças no estado de Mato Grosso.
<b>Eficácia da intervenção:</b> <i>Qual o nível de evidência para o conjunto das evidências?</i>  A claritromicina parece capaz de reduzir o índice morfológico-IM e o índice bacteriológico-IB de forma semelhante a poliquimioterapia, podendo, assim ser considerada como uma alternativa para compor o esquema terapêutico da hanseníase (IB-certeza da evidência baixa; IM-certeza da evidência muito baixa).	Sem estudos Concluídos ( ) Muito baixo ( ) Baixo (x) Moderado ( ) Alto ( )	-As evidências são baseadas em apenas um estudo com baixo “n” amostral e com um tempo de seguimento curto. -As evidências são indiretas para população.
<b>Riscos da intervenção:</b> -A claritromicina parece ser bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns são leves (diarreia, náuseas, vômito, dor abdominal, e paladar alterado)	Sem estudos Concluídos ( ) Muito baixo ( ) Baixo (x) Moderado ( ) Alto ( )	-Embora a evidência de segurança do estudo considerado seja classificada como baixa, a claritromicina é amplamente usada e bem tolerada na população infantil.
<b>Benefícios da intervenção:</b> - O benefício potencial da intervenção é que ela é sabidamente ativa contra <i>Mycobacterium leprae</i> , é de baixo custo, está disponível no mercado farmacêutico oriunda de vários fabricantes.	Concorda (x) Não Concorda ( )	-Os casos infantis de hanseníase não têm opção terapêutica para a segunda linha de tratamento, sendo a claritromicina uma opção sabidamente bem tolerada e parece ser eficaz nessa linha de tratamento.

<b>Balanco dos riscos e benefícios:</b> <i>Qual é o balanço entre benefícios e riscos?</i> -Balanço positivo que favorece a intervenção	-Favorece a intervenção ( X ) -Favorece o comparador ( ) -Não favorece a intervenção ( ) -Há equilíbrio entre os riscos e os benefícios ( )	-Há mais benefícios do que risco com o uso da claritromicina na população estudada.
<b>Custos:</b> <i>Os custos ou uso de recursos associados à intervenção são pequenos em relação aos benefícios esperados?</i> -A incorporação da claritromicina grânulos orais implicaria num custo de R\$ 1.035,27/caso infantil de hanseníase/ano - Custo substituição de dapsona devido deficiência de G6PD: R\$ 2.718,14/ paciente/ano. -Custo da troca de drogas do esquema PQT: R\$ 2.557,56/ paciente/ano.	-Grande ( ) -Moderado ( ) -Baixo ( X ) -Economia ( )	-O investimento é pequeno tendo em vista que a intervenção precoce e efetiva resulta em pacientes sem incapacidade ou com menos incapacidade.
<b>Impacto Orçamentário:</b> <b>1º Ano:</b> R\$ 214.315,20 (taxa de implantação de 100%)	-Grande ( ) -Moderado ( ) -Baixo ( x ) -Economia ( )	- O impacto no orçamento é considerado pequeno mesmo para uma taxa de implantação de 100% comparado ao orçamento estadual da assistência farmacêutica.
<b>Equidade:</b> <i>Quais são os impactos na equidade em saúde</i>	Aumento (X ) Provável aumento ( ) Incerto ( ) Provável redução ( ) Redução ( ) Há variabilidade ( )	-A incorporação da claritromicina inclui uma parcela da população que era negligenciada por falta de alternativas terapêuticas, diminuindo portanto iniquidades.
<b>Aceitabilidade</b> - <i>A opção é aceitável para os principais atores interessados (gestores, profissionais de saúde e pacientes interessados)?</i> - Aceitação entre prescritores foi alta (100%).	Não ( ) Provavelmente não ( ) Incerto ( ) Provavelmente sim ( ) Sim ( X ) Há variabilidade ( )	- A aceitação entre os prescritores foi alta no consenso de experts. -A demanda de incorporação é proveniente da SES-MT de área envolvida com a gestão do programa de hanseníase. -A claritromicina contempla a uma necessidade médica não atendida.

<b>Viabilidade de implementação:</b> <i>A opção é viável para a implementação?</i>	Sim (X )	-Já existe um programa no SUS para manejo da hanseníase com distribuição de medicamentos, sendo que essa logística pode ser aproveitada.
-Parece não haver grandes barreiras para implantação da decisão de incorporação da tecnologia.	Não ( )	
	Provavelmente sim ( )	
	Provavelmente não ( )	-A claritromicina não exige recursos adicionais para implantação.
<b>Outras considerações: se incorporada a claritromicina é necessária a construção de um protocolo de uso para normatizar o acesso ao medicamento.</b>		