

Chamada de Apoio Financeiro a Estudos em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em conjunto com o Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS), 2018.

1. Título

Avaliação da efetividade e da segurança de esquemas terapêuticos utilizados no tratamento de hanseníase: uma revisão sistemática.

2. Identificação do coordenador e link para o Currículo Lattes

- Sonia Isoyama Venancio, médica, com doutorado em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Atualmente é Pesquisadora Científica VI, líder do Grupo de Pesquisa Políticas e Práticas de Saúde e Assistente Técnico de Direção. É docente colaboradora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP e docente do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde. <http://lattes.cnpq.br/5325524254994256>
- Endereço: Instituto de Saúde, Rua Santo Antônio 590, 5º andar, Bela Vista, São Paulo, CEP: 01314-000

3. Identificação da equipe e respectivos links para o Currículo Lattes

- Tereza Setsuko Toma, médica, com doutorado em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Atualmente é Pesquisadora Científica VI, Diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP. É docente do Programa de Mestrado Profissional em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde.
<http://lattes.cnpq.br/3621675012351921>
- José Ruben de Alcântara Bonfim, médico sanitário, Doutor em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública da USP, pesquisador do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde, e analista de saúde da Comissão Farmacoterapêutica da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.
<http://lattes.cnpq.br/7928039412112298>
- Marcio Sussumu Hirayama, fisioterapeuta, Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Campinas, Professor do Centro Paulista de Mindfulness, Diretor do Núcleo de Análise e Projetos em Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde.
<http://lattes.cnpq.br/6302327779594217>
- Maritsa Carla de Bortoli, Doutora em Ciência dos Alimentos, Diretora do Núcleo de Fomento e Gestão de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde. <http://lattes.cnpq.br/7215886815063954>
- Rosana Evangelista Poderoso, Doutora em Ciências da Saúde, Bibliotecária da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP -
<http://lattes.cnpq.br/3659260110568826>
- Jaison Antonio Barreto, médico, Doutor em Dermatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Assessor médico da Associação Alemã de Assistência aos Hansenianos e Tuberculosos (DAHW), preceptor da residência médica em Dermatologia e médico do Instituto Lauro de Souza Lima. <http://lattes.cnpq.br/5343952256246039>

- Maria Angela Bianconcini Trindade, médica, Doutora em Dermatologia pela Universidade Federal de São Paulo. Professora do Mestrado Profissional em Saúde Coletiva do Instituto de Saúde, atua no Laboratório de Investigação Médica de Imunodermatologia do Hospital das Clínicas da USP. <http://lattes.cnpq.br/0667836678757347>

4. Justificativa da participação de cada membro com detalhes sobre a expertise e contribuições de cada profissional envolvido no projeto

- Sonia Isoyama Venancio será a coordenadora do projeto, participando de todas as etapas; contribuirá particularmente nos aspectos metodológicos, dada sua experiência em avaliação de tecnologias de saúde e de políticas informadas por evidências.
- Tereza Setsuko Toma tem experiência no processo de avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos e estudos observacionais, seleção e extração de dados, e contribuirá em todas as etapas do projeto.
- José Ruben de Alcântara Bonfim tem larga experiência de trabalho em comissão farmacoterapêutica e contribuirá particularmente na fase de análise dos dados sobre medicamentos.
- Márcio Sussumu Hirayama participará de todas as etapas do projeto.
- Maritsa Carla de Bortoli participará das etapas de seleção e extração de dados.
- Rosana Poderoso Evangelista é bibliotecária com experiência na construção de estratégias de busca em estudos de avaliação de tecnologias de saúde; em conjunto com a coordenadora do projeto, realizará a etapa de busca de evidências em bases de dados de literatura científica.
- Jaison Antonio Barreto, dada sua experiência em hanseníase, contribuirá na definição dos termos de busca e na discussão do processo de seleção, e particularmente na fase de análise dos dados.

- Maria Angela Bianconcini Trindade, dada sua experiência em hanseníase, contribuirá na definição dos termos de busca e na discussão do processo de seleção, e particularmente na fase de análise dos dados.

5. Identificação de membro da REBRATS se for o caso, com ano de entrada na rede

O Instituto de Saúde é membro da REBRATS desde 2012. Desde então, Sonia Ioyama Venancio colabora no Grupo de Trabalho de Desenvolvimento e Padronização Metodológica e Tereza Setsuko Toma coordena o Grupo de Trabalho Avaliação de Tecnologias em Serviços de Saúde desde 2013.

6. Uma declaração de potenciais conflitos de interesse para cada participante do projeto, com sua respectiva assinatura (modelo Anexo 2)

As declarações encontram-se no anexo.

7a. Hanseníase e esquemas terapêuticos

Em 2016, a OMS lançou a Estratégia Global de Hanseníase 2016–2020: Acelerando rumo a um mundo livre da hanseníase, que visa revigorar os esforços para controlar a hanseníase e evitar deficiências. A poliquimioterapia é uma combinação de medicamentos considerada muito segura e eficaz no tratamento da hanseníase, que também previne o surgimento de resistência aos medicamentos, conforme esquema abaixo recomendado para as formas multibacilar (MB) e paucibacilar (PB). Há regimes terapêuticos substitutos que só devem ser usados em casos de intolerância grave ou com contraindicações a um ou mais medicamentos dos regimes padrão, ou quando há sinais de resistência¹.

¹ OMS. Estratégia mundial para Hanseníase 2016–2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250119/9789290225607-Por.pdf?sequence=13&isAllowed=y>

Diferentes sistemas de classificação têm sido propostos para a hanseníase. Para fins de tratamento, a OMS tem recomendado a identificação de 2 grupos²:

- Hanseníase Paucibacilar (PB), com presença de até cinco lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico negativa;
- Hanseníase Multibacilar (MB), com presença de seis ou mais lesões de pele com baciloscopia de raspado intradérmico positiva.

Em 2017, o Ministério da Saúde publicou o Guia Prático de Hanseníase³, no qual orienta os esquemas terapêuticos abaixo.

Para paciente Paucibacilar, durante 6 meses:

- Rifampicina, 600mg (dose mensal supervisionada)
- Dapsona, 100mg (dose diária)

Para paciente multibacilar, durante 12 meses:

- Rifampicina, 600mg (dose mensal supervisionada)
- Dapsona, 100mg (dose diária)
- Clofazimina, 300mg (dose mensal supervisionada)
- Clofazimina, 50mg (dose diária)

Para crianças, deve-se considerar o peso corporal:

- Superior a 50 kg - mesmo tratamento prescrito para adultos;
- Entre 30 e 50 kg - cartelas infantis (marrom/azul);
- Abaixo de 30 kg - ajustes de dose por quilo:
 - Rifampicina, 10 a 20 mg/kg (mensal);
 - Dapsona, 1-2mg/kg (mensal e diária) sem ultrapassar 50 mg/dia;
 - Clofazimina, 5mg/kg (mensal) e 1mg/kg (diária).

7b. Objetivos

² OMS - World Health Organization. Classification of Leprosy, 2018 [acesso 2018 Dez 7]. Disponível em: <https://www.who.int/lep/classification/en/>

³ Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [recurso eletrônico] Brasília, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hanseníase.pdf

Avaliar a efetividade e segurança de esquemas terapêuticos utilizados no tratamento de hanseníase.

8. Material e métodos

A revisão sistemática será elaborada em conformidade com as recomendações do PRISMA⁴, e das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde⁵.

8.1. Protocolo de pesquisa

Conforme recomendado será registrado na plataforma PROSPERO, antes do início dos trabalhos.

8.2. Pergunta de investigação com base no acrônimo PICO

- P (população): Pessoas com hanseníase multi ou paucibacilar, incluindo crianças, mulheres em idade fértil e adultos.
- I (intervenção): Esquema único
- C (comparador): Esquema padrão; fármacos utilizados nos esquemas terapêuticos
- O (*outcome*): índice baciloscópico, progressão da incapacidade, taxa de recaída; eventos adversos totais e eventos adversos graves.

8.3. Critérios para inclusão de estudos primários

8.3.1. Tipos de estudos

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que tenham avaliado remissão e complicações da doença e eventos adversos em pessoas submetidas aos diferentes esquemas terapêuticos. Não haverá restrição quanto ao tempo de acompanhamento, nem com relação a ter sido ou não publicado em periódicos científicos.

⁴ PRISMA. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA Statement. 2015. Disponível em: <<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/>>.

⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. 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. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf>.

8.3.2. Tipos de participantes

Serão incluídos estudos sobre crianças, mulheres em idade fértil e adultos, com ou sem comorbidades.

8.3.3. Tipos de intervenções

Serão incluídos estudos sobre qualquer um dos fármacos, analisados individualmente ou em combinação. Para serem incluídos na revisão sistemática os estudos devem ter um grupo de comparação claramente definido e cada medicamento precisa estar claramente descrito.

8.3.4. Tipos de desfechos

Dados sobre remissão ou complicações da doença ou quaisquer efeitos inesperados ou indesejáveis que ocorram com os participantes dos estudos, interrupção do tratamento devido a eventos adversos, eventos adversos totais e eventos adversos graves.

8.3.5. Critérios de exclusão

Não serão incluídos estudos sobre quimioprevenção da doença.

8.4. Métodos de busca para identificação de estudos primários

8.4.1. Busca eletrônica de evidências

As buscas nas bases de dados serão realizadas por uma bibliotecária e a coordenadora do projeto para cada fármaco ou suas combinações, que serão cruzados com os termos Hanseníase / Leprosy / Lepra / Doença de Hansen (DeCS), Leprosy / Leprosy, Multibacillary / Leprosy, Paucibacillary e Entry terms (MeSH).

As buscas serão realizadas nas seguintes bases de dados de literatura científica: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online / via PubMed), EMBASE (Elsevier), CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/ via BVS – Biblioteca Virtual em Saúde).

As estratégias de busca serão realizadas primeiramente utilizando-se os termos MeSH (Medical Subject Headings) para PubMed e Cochrane Central;

Emtree para EMBASE e DeCS (descritores em ciências da saúde) para LILACS. As estratégias serão ampliadas/explodidas utilizando-se os sinônimos (LILACS) ou “Entry terms” para PubMed e Embase, assim como termos livres.

Adicionalmente serão realizadas buscas em bancos de teses, em listas de referência de todos os estudos primários e artigos de revisão identificados. Além de sites de agências reguladoras como Food and Drug Administration - MedWatch (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>), European Medicines Evaluation Agency (<http://www.emea.europa.eu>), Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>), UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (<http://www.mhra.gov.uk>) e Clinical Trials (clinicaltrials.gov).

Não haverá restrição quanto à data de publicação ou de idiomas.

8.5. Coleta e análise de dados

8.5.1. Seleção dos estudos

A seleção e exclusão de publicações em duplicata será feita por meio do software Mendeley. Dupla de pesquisadores irá selecionar, de forma independente, títulos e resumos de artigos identificados na busca de literatura para determinar seu potencial de inclusão na revisão e os codificarão como 'sim / talvez' (elegível ou potencialmente elegível / não claro) ou 'não'. Dupla de pesquisadores irá selecionar de forma independente, os textos completos para inclusão e registrarão as razões para a exclusão de estudos inelegíveis. As discordâncias serão resolvidas por meio de consenso. O processo de seleção será registrado em um fluxograma PRISMA e uma tabela com as características dos estudos excluídos.

8.5.2. Extração de dados

Os dados dos estudos selecionados serão extraídos para uma matriz com auxílio do software Microsoft Excel, conforme características abaixo.

Métodos: desenho do estudo, grupos intervenção e controle, duração total do estudo, número de centros e locais de estudo, cenário do estudo, perdas, data do recrutamento dos pacientes do estudo.

Participantes: número de participantes incluídos no estudo e número de participantes em cada grupo, número de participantes que completaram o acompanhamento, média de idade, faixa etária, sexo, duração da doença, gravidade da condição, tratamento prévio, presença de comorbidade.

Intervenções nos grupos intervenção e comparação: regime de dosagem, via de administração, uso concomitante de medicamentos, duração do tratamento, mortalidade, hospitalizações por eventos adversos.

Resultados: remissão da doença, eventos adversos, gravidade dos eventos.

Conflitos de interesse: tipos de financiamento, declarações dos autores dos estudos.

Dupla de pesquisadores extrairá, de forma independente, os resultados dos estudos incluídos. As divergências serão resolvidas por consenso. Os dados serão transferidos da matriz para o software Review Manager (RevMan) para realização da meta-análise.

8.5.3. Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos e qualidade geral da evidência

Dupla de pesquisadores avaliará, de forma independente, o risco de viés de cada estudo usando a Ferramenta de Avaliação do Risco de Viés de Ensaios Controlados Randomizados e a ferramenta ROBINS-I (*Risk of Bias of Non-randomised Studies of Interventions*) para ensaios não randomizados e estudos observacionais, ambos da Colaboração Cochrane. As discordâncias serão resolvidas por consenso.

A qualidade geral da evidência para os desfechos primários e secundários será avaliada por meio do sistema GRADE - *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*, utilizando o software gratuito gradepro (<https://gradeopro.org/>).

8.5.4. Apresentação das medidas de efeito

Para dados dicotômicos, os resultados serão apresentados como razões de risco (RR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para dados de

resultados contínuos, os resultados serão apresentados como diferenças médias (DM).

8.5.5. Unidade de análise

A unidade de análise serão os participantes dos estudos incluídos. No caso de estudos com múltiplos braços de tratamento, será avaliada a pertinência de desdobrar cada braço ou combinar todos os grupos de intervenção experimentais relevantes em um único grupo e, igualmente, desdobrar cada braço ou combinar todos os grupos controle relevantes em um único grupo controle.

8.5.6. Dados perdidos

A análise será realizada pelos métodos por protocolo e por intenção de tratar (se as informações relatadas o permitirem), para mensurar o impacto no caso de haver perdas de participantes antes da conclusão dos estudos.

8.5.7. Avaliação da heterogeneidade

Serão consideradas as características clínicas e metodológicas dos estudos incluídos. A heterogeneidade estatística será testada em cada meta-análise usando as estatísticas Q de Cochrane, I² e Chi² calculados internamente no software *Review Manager*. Se forem encontrados níveis consideráveis de heterogeneidade (ou seja, ≥50%) serão exploradas as possíveis razões para serem discutidas.

8.5.8. Avaliação do viés de publicação

Se houver mais de 10 estudos incluídos na meta-análise, o viés de publicação será analisado utilizando-se o teste de Egger e gráfico de funil, nos quais se realiza uma estimativa ponderada da regressão linear do efeito da intervenção e a assimetria é uma indicação de viés graficamente.

8.5.9. Síntese dos dados

Os dados que estiverem disponíveis serão utilizados para realizar análises estatísticas usando o software *Review Manager*. Quando não houver heterogeneidade significativa, os dados dos resultados dos ensaios individuais serão agrupados numa meta-análise, sempre que possível. As análises serão realizadas por meio dos modelos de efeitos aleatórios e fixos visando compará-

las e entender o impacto do grau de heterogeneidade de intervenções e resultados. Nos casos em que não for possível agrupar os dados ou apenas um estudo foi incluído na comparação, os resultados serão apresentados na forma narrativa.

8.5.10. Análise de subgrupos e investigação da heterogeneidade

Para cada fármaco ou suas combinações serão analisados os dados globais e, se pertinente, subgrupos conforme faixa etária, sexo, raça/cor, assim como conforme a criticidade dos eventos adversos.

8.5.11. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade será realizada para explorar o impacto da heterogeneidade de acordo com qualidade metodológica dos estudos incluídos, estudos não publicados, tamanho da amostra dos estudos, idade dos participantes, sexo dos participantes, posologia de medicamentos, se um número suficiente de estudos for identificado.

9) Cronograma

A revisão sistemática será desenvolvida em um período de sete meses (210 dias), conforme abaixo.

Atividade	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago
Reunião da equipe	X						
Seleção de bolsistas	X						
Realização da busca de evidências	X						
Seleção dos artigos	X						
Extração e análise dos dados		X	X	X	X		
Redação da RS	X	X	X	X	X		
Relatório técnico de progresso			X				
Versão final para revisão por pares						X	
Ajuste e entrega da RS							X

10) Indicação de pessoa física ou jurídica para o gerenciamento dos recursos

10.1. Nome da instituição beneficiária e CNPJ

FUNDO ESPECIAL DE DESPESA ISAUDE

10.2. Dados bancários da instituição

Em anexo

11) Declaração do líder do projeto (pesquisador responsável) sobre a disponibilidade em participar na publicação do HAOC, na forma de livro técnico eletrônico, para apresentação dos resultados finais (modelo Anexo 3).

Em anexo