



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS ÀS DROGAS
(MINOCILINA, OFLOXACINA E CLOFAZIMINA) DO
ESQUEMA ALTERNATIVO PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE MULTIBACILAR**

MARINA VALENTE MAIA

MANAUS, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



MARINA VALENTE MAIA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS ÀS DROGAS
(MINOCILINA, OFLOXACINA E CLOFAZIMINA) DO
ESQUEMA ALTERNATIVO PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE MULTIBACILAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Amazonas como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, na área de concentração em Hanseníase e Terapêutica.

Orientadora: Dra Maria da Graça Souza Cunha

MANAUS, 2012

MARINA VALENTE MAIA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS ÀS DROGAS
(MINOCILINA, OFLOXACINA E CLOFAZIMINA) DO
ESQUEMA ALTERNATIVO PARA TRATAMENTO DA
HANSENÍASE MULTIBACILAR**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação da Universidade Federal do
Amazonas como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em Ciências da
Saúde, na área de concentração em Hanseníase e
Terapêutica.**

BANCA EXAMINADORA

**Dra. Maria da Graça Souza Cunha, Presidente
Fundação Alfredo da Matta**

**Prof. Dra. Maria Leide Wan Del Rey Oliveira
Universidade Federal do Rio de Janeiro**

**Prof. Dr. João Vicente Braga
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia**

**Prof. Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Universidade Federal do Amazonas**

Dedicatória

À Deus, meu Divino Mestre.

*Aos constantes incentivos dos meus pais Mariana Valente
Maia e Antônio Soares Maia, que me ensinaram o gosto
e a importância da leitura.*

*A compreensão e inestimável ajuda do meu esposo e toda
minha família.*

*À minha orientadora, pela dedicação, carinho e respeito
pelo ensino, pesquisa e principalmente aos pacientes.*

"O que sabemos é uma gota,

O que ignoramos é um oceano"

Isaac

Newton

Agradecimentos

À Deus por me dar saúde, coragem e força para resistir às dificuldades encontradas ao longo do caminho.

À minha família pelo apoio e incentivo ao meu sucesso pessoal e profissional.

À minha orientadora, grande mestra Dra. Maria da Graça Souza Cunha, pela orientação preciosa, estímulo constante e disponibilidade, principalmente nos momentos difíceis.

À Dra. Rossilene Conceição da Silva Cruz pelo apoio científico e por compartilhar sua experiência clínica.

Aos colaboradores da enfermagem pelo relevante apoio técnico, não medindo esforços em seus trabalhos.

RESUMO

Introdução: Após introdução do esquema poliquimioterápico padrão (PQT/OMS), houve declínio nos coeficientes de prevalência e detecção de casos novos, entretanto, os registros de resistência medicamentosa e casos de recidiva representam ameaça para o controle da hanseníase, por isso a importância da proposição de novos esquemas alternativos e a necessidade de monitorar seus efeitos adversos, evitando-se casos de abandono ou irregularidade ao tratamento. **Objetivos:** Descrever os efeitos adversos do esquema terapêutico alternativo, contendo a associação clofazimina, ofloxacina e minociclina, em pacientes com hanseníase multibacilar e análise da evolução clínico-baciloscópica dos pacientes. **Materiais e Métodos:** Estudo prospectivo, descritivo e observacional, de casos multibacilares, incluindo casos de recidiva da doença ou intolerância à poliquimioterapia padrão, realizado na Fundação Alfredo da Matta, Manaus, Amazonas, Brasil, no período de abril de 2010 e janeiro de 2012. Os efeitos adversos foram registrados em formulários individuais para cada paciente, preenchidos ao longo do tratamento. Os indivíduos receberam o esquema alternativo, composto de doses diárias auto-administradas de 100mg de minociclina, 400mg de ofloxacina e 50mg de clofazimina e dose mensal supervisionada de 300mg de clofazimina por seis meses, seguida de 18 meses de doses diárias auto-administradas de ofloxacina 400mg, clofazimina 50 mg e dose supervisionada mensal de clofazimina 300mg. **Resultados:** Durante o período foram selecionados 26 pacientes, dos quais 21 foram incluídos no estudo. Efeitos adversos leves e transitórios foram observados em 33,3% dos pacientes. Do total de 37 efeitos secundários, 45,9% foram atribuídos à ofloxacina, como dor abdominal, náuseas, vômitos, cefaléia e insônia; 21,6% associados à clofazimina, com relatos e observação em 100% dos pacientes de hiperpigmentação cutânea; entretanto, nenhum efeito foi relacionado à minociclina, especificamente. O tempo médio de desenvolvimento das reações adversas a partir do início do esquema foi de 15,2 dias. A duração média do acompanhamento dos pacientes foi de 13,7 meses, sendo que 23,8% dos pacientes já concluíram o tratamento em 24 meses. A adesão e regularidade ao esquema foram satisfatórias, dos 15 pacientes que já completaram o primeiro ano de tratamento, 14 indivíduos realizaram 12 doses do esquema proposto em 12 meses. **Discussão/Conclusão:** O esquema alternativo demonstrou viabilidade e operacionalização semelhantes ao esquema PQT/MB, com segurança, boa tolerabilidade e adesão dos pacientes. A porcentagem de efeitos adversos às drogas foi compatível a de outros trabalhos, contudo, a inovação na combinação das três drogas acima, demonstra a importância dos resultados desta pesquisa. Não houve registros de casos graves que indicassem à suspensão ou interrupção do tratamento. Houve correlação significativa ($p < 0,001$) entre a classificação clínica e o diagnóstico histopatológico. Ao fim do primeiro ano do esquema alternativo, os pacientes apresentaram melhora clínica e redução do índice baciloscópico médio. Todavia, há necessidade de acompanhamento dos indivíduos e aumento do número amostral para garantir a eficácia e segurança ao tratamento em longo prazo.

Palavras-chave: Hanseníase; Tratamento Alternativo; Efeitos Adversos; Recidiva; Poliquimioterapia

ABSTRACT

Background: After introduction of multi-drug therapy (MDT/OMS) there were decline in prevalence coefficients and new cases detections, however, the records of drug resistance and relapse cases are threatening factors against lepra control, therefore, the importance of new alternative schemes and monitoring adverse effects, avoiding abandonment or irregularity to treatment. **Objectives:** Describe side-effects of multi-drug regimen containing minocycline, ofloxacin and clofazimine in multibacillary (MB) leprosy patients and analyse the clinical-bacteriologic indices. **Materials and Methods:** A prospective, descriptive and observational study, in multibacillary patients, including intolerance cases of standard MDT and relapse cases, carried out in Alfredo da Matta Foundation, Manaus, Amazonas, Brazil, during april 2010 and january 2012. The side-effects were recorded of every individual patient, filled during the course of alternative treatment. The patients received alternative therapy with daily self-administered doses of 100mg of minocycline, 400 mg of ofloxacin and 50mg of clofazimine and a month supervised dose of 300mg of clofazimine for 06 months, thereafter 18 months of daily self-administered doses of ofloxacin 400mg, clofazimine 50mg and month supervised dose of clofazimine 300mg. **Results and Discussions:** During research 26 patients were treated, however, of these, only 21 cases were included in this study. The mild and not persistent side-effects occurred in 33,3% of patients. From the 37 side-effects, 45,9% episodes was attributed to ofloxacin, such as abdominal pain, nausea, vomiting, headache and insomnia; 21,6% due to clofazimine, 100% of patients with skin pigmentation; however, no side-effets due to minocycline. Mean duration for the development of adverse effects from the start of therapy was 15,2 days. The media interval of follow-up was 13,7 months and 23,8% of patients completed the 24 months terapy. All the patients tolerated the drugs well and the adhesion was satisfactory, among 15 patients that completed the first treatment year, 14 took 12 doses at 12 months from alternative regimen. **Conclusion:** The alternative therapy had a similar feasibility and operational mode from MB/MDT, with safe, well tolerated and good adhesion with no serious events. The side-effects attributed to alternative regimen were comparable to previous studies, however this new three drugs combination indicates the importance of these research results. No drug was stopped unlike others standard MDT studies which had treatment interruption by side-effects. There was significant correlation ($p<0,001$) between clinical classification and histopatologic diagnosis. At the end of first year, there was clinical improvement and bacteriologic index reduction. Nevertheless, it's necessary a follow-up and new inclusions to guarantee the efficacy and safe for the alternative regimen.

Keywords: Leprosy; Alternative regimen; Side Effects; Relapse; Multi-Drug Therapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Prevalência da hanseníase no mundo.....	11
Figura 2	Coeficiente de prevalência da hanseníase no Brasil, por municípios.....	12
Figura 3	Clusters de casos de hanseníase.....	15
Figura 4	Fotomicrografia de <i>M. leprae</i> (X 95.000 vezes), bacilo causador da hanseníase.....	17
Figura 5	Fotomicrografia de <i>M. leprae</i> (pequenos bastonetes vermelhos), o agente causador da hanseníase.....	17
Figura 6	Cartela de tratamento poliquimioterápico paucibacilar.....	26
Figura 7	Cartela de tratamento poliquimioterápico multibacilar.....	27
Figura 8	Fluxo de procedimentos para avaliação da segurança e eficácia das drogas empregadas em esquema alternativo da hanseníase multibacilar.....	45
Gráfico 1	Coeficiente de prevalência da hanseníase no Brasil, por estados.....	12
Gráfico 2	Coeficiente de detecção da hanseníase no Amazonas.....	13
Gráfico 3	Coeficiente de detecção de hanseníase em menores de 15 anos em Manaus, Interior e Estado- Amazonas.....	16
Gráfico 4	Distribuição quanto ao sexo e faixa etária.....	50
Gráfico 5	Distribuição dos casos de recidiva e intolerância às drogas da PQT padrão, por sexo e grau de incapacidade antes do tratamento alternativo.....	53
Gráfico 6	Distribuição da classificação clínica e o diagnóstico histopatológico.....	55
Gráfico 7	Intervalo de tempo dos efeitos adversos às drogas do esquema alternativo.....	60

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1	Análise das variáveis, institucionalização com os episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença e manifestação de efeitos adversos às drogas do esquema alternativo.....	51
Tabela 2	Nervos afetados (dolorosos e/ou espessados) antes do esquema alternativo.....	52
Tabela 3	Análise das variáveis, nervos afetados com os episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença, institucionalização, grau de incapacidade da doença antes do tratamento alternativo e índice baciloscópico inicial.....	54
Tabela 4	Análise das variáveis, forma clínica com a classificação histopatológica, episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença, índice baciloscópico inicial, nervos afetados e efeitos adversos às drogas do esquema alternativo.....	56
Tabela 5	Correlação do índice baciloscópico inicial com as variáveis: tipo de caso e reação hansênica.....	57
Tabela 6	Correlação dos casos de recidiva e o intervalo de tempo entre a primeira e a última alta por cura e o início do esquema alternativo.....	58
Tabela 7	Esquema terapêutico anterior nos casos de recidiva.....	59
Tabela 8	Distribuição dos efeitos adversos às drogas do esquema alternativo, por sistemas.....	61
Quadro 1	Estratificação de Efeitos Adversos Leves.....	42
Quadro 2	Estratificação de Efeitos Adversos Moderados.....	43
Quadro 3	Estratificação de Efeitos Adversos Graves.....	44
Quadro 4	Frequência de efeitos adversos às drogas do esquema alternativo.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
MB	Multibacilar
PB	Paucibacilar
PQT	Poliquimioterápico
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization
OMS	Organização Mundial de Saúde
MS	Ministério da Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
PNCH	Programa Nacional de Controle de Hanseníase
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
BB	Borderline-Borderline
BL	Borderline-Lepromatoso
LL	Lepromatoso-Lepromatoso
VV	Virchowiano-Virchowiano
TT	Tuberculóide-Tuberculóide
FUAM	Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta
PABA	Para-Aminobenzóico
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DDS	Dapsona
RMP	Rifampicina
CFZ	Clofazimina
OFX	Ofloxacina
CLA	Claritromicina
IL	Interleucina
TLR	Receptor Toll Like
INF	Interferon
TNF	Fator de Necrose Tumoral
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucléico
RR	Reação reversa
ENH	Eritema Nodoso Hansênico

PGL1	Glicolípídeo-fenólico 1
PRR	Receptores de Reconhecimento de Padrões
Th1/Th2	Células T helper 1 e 2
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade Leucocitária
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PPSUS	Programa Pesquisa Para o SUS
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
PCR	Polymerase Chain Reaction
VMT	Voluntary Muscle Test
GIAT	Grau de Incapacidade Antes do Tratamento
IB	Índice Baciloscópico
HE	Hematoxilina-eosina
PI	Prevenção de Incapacidades
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
G6PD	Glucose-6-fosfato desidrogenase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	17
	2.1 Aspectos Históricos.....	17
	2.2 Epidemiologia.....	17
	2.3 A Transcendência da Hanseníase.....	23
	2.4 Imunologia da Hanseníase.....	25
	2.5 O Diagnóstico e Estratificação da Hanseníase.....	28
	2.6 Tratamento da Hanseníase.....	30
	2.7 A magnitude da resistência do <i>Mycobacterium leprae</i> à terapêutica.....	35
	2.8 Efeitos adversos às drogas empregadas no esquema padrão e alternativo.....	38
	2.9 Reações Hansênicas.....	41
3	OBJETIVOS.....	44
	3.1 Objetivo Geral.....	44
	3.2 Objetivos Específicos.....	44
4	METODOLOGIA.....	45
	4.1 Descrição do estudo.....	45
	4.2 Período de Estudo e Número Amostral.....	45
	4.3 Casuística.....	45
	4.4 Detalhamento dos Procedimentos.....	46
	4.5 Esquema Terapêutico Utilizado.....	

4.6	Fluxo de Procedimentos.....	51
4.7	Confirmação de Casos Suspeitos de Recidiva.....	52
4.8	Critérios Utilizados Para Classificação dos Episódios Reacionais.....	53
4.9	Tratamento e Conduta dos Episódios de Reações Hansênicas.....	
4.10	Critérios para Suspensão do Estudo.....	53
4.11	Aspectos Éticos.....	53
4.12	Análise Estatística.....	55
4.13	Análise e Discussão de Resultados.....	55
		56
5	RESULTADOS.....	57
6	DISCUSSÃO.....	70
7	CONCLUSÃO.....	82
	BIBLIOGRAFIA.....	85
	APÊNDICES.....	94
	ANEXOS.....	99

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase ainda persiste como um problema de saúde pública no Brasil e no mundo (PHETSUKSIRI et al., 2006). Tal enfermidade abrange desde elevada incidência ao alto grau de transcendência pelo potencial incapacitante, principalmente nos países em desenvolvimento, podendo levar à demanda assistencial por toda vida, inclusive com custos altos em reabilitação (WHO, 2007).

Entretanto, quando se compara a taxa de detecção de casos novos nos últimos 6 anos, houve redução significativa, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), de 407.791 casos em 2004 para 228.474 em 2010, redução de 44% na incidência de casos novos (OPAS/OMS, 2011).

O acesso à informação, diagnóstico e tratamento poliquimioterápicos precoces continuam sendo estratégias importantes para atingir a eliminação da doença. De acordo com a OMS, desde 1985 e até início de 2008, mais de 14 milhões de pessoas acometidas pela doença foram diagnosticadas e curadas (OMS, 2011).

A meta de eliminação da doença até 2015 em vários países, inclusive no Brasil, é reduzir a prevalência para menos de 1 caso/10.000 habitantes e depende não só de novas opções terapêuticas, mas de melhorias nos principais indicadores, como diagnóstico precoce e cura dos casos, vigilância dos contatos, em especial menores de 15 anos, avaliação e monitoramento das incapacidades físicas, bem como a detecção dos locais de maior risco da doença, conhecidos como clusters (BRASIL, 2008; WHO/MS, 2010).

Nesse contexto, a resistência do *Mycobacterium leprae* à terapêutica representa grande ameaça para o controle da endemia, especialmente pelo reduzido número de drogas disponíveis como primeira linha de tratamento (PENNA et al., 2009).

A implementação da poliquimioterapia (PQT) para o controle da hanseníase contribuiu para a redução dos casos da doença nas últimas décadas. No entanto, a emergência de resistência aos medicamentos específicos para seu tratamento, entre outros fatores, está relacionada à ocorrência de recidiva (MATSUOKA, 2007).

O risco estimado de recidiva após a implementação da PQT é de 1,1% para os casos paucibacilares (PB) e de 0,8% para os multibacilares (MB) em média nove anos após tratamento (OMS, 1995). Entretanto, em alguns estudos observam-se taxas de recidivas maiores, entre 3% e 17%, com intervalo de tempo entre 2 e 15 anos (CELLONA et al., 2003; GELBER et al., 2004; GIRDHAR et al., 2000; SHETTY et al., 2005; WHO, 1995).

O Brasil apresentou 1.483 recidivas em 2009, o que equivale a 3,9% dos casos novos diagnosticados no ano. Casos de recidiva não são incluídos no indicador de incidência, representado pelo coeficiente de detecção, no entanto, influenciam na prevalência da doença (FERREIRA; IGNOTTI e GAMBA, 2011). Demonstrações recentes de casos de recidiva, devido à resistência medicamentosa à dapsona e rifampicina nas regiões Norte e Sudeste do Brasil, principalmente, de pacientes provenientes de áreas de ex-colônias, indicam necessidade de pesquisas sobre novas alternativas terapêuticas para pacientes com recidiva da doença após um ou mais cursos de PQT (OPROMOLLA e OLIVEIRA, 1993).

Apesar de outros medicamentos estarem disponíveis como segunda linha de tratamento, seus usos podem não ser simples como a implementação da PQT e sua eficácia e segurança necessitam ainda serem conhecidas na medida em que mais pacientes são colocados nesses regimes alternativos. Boa parte destes esquemas é indicada em analogia a estudos de tuberculose, sem ensaios clínicos comprovados com pacientes de hanseníase (CUNHA, 2009).

Algumas associações de quinolonas, macrolídeos e tetraciclinas demonstram boa resposta clínica, e até mesmo cura, entretanto ainda necessitam de acompanhamento prolongado e identificação de seus principais efeitos adversos.

O apoio ao desenvolvimento deste projeto, que é parte do estudo mais amplo “Avaliação da resistência medicamentosa e do tratamento alternativo em pacientes com hanseníase multibacilar (PPSUS Edital nº 007/2009, decisão nº 005/2010, anexo 1)”, vem sendo realizado na Fundação Alfredo da Matta, e é de fundamental importância devido às dificuldades operacionais na região amazônica e à constante descoberta de casos novos e de recidiva. Por isso, buscam-se descrever os efeitos adversos das drogas alternativas, recomendadas pela OMS e preconizado pelo Ministério da Saúde (MS) contendo ofloxacina, minociclina e clofazimina no tratamento da hanseníase multibacilar em comparação ao esquema de PQT padrão disponível no SUS e estimar a eficácia e segurança de tal esquema.

Além disso, contribuirá para a Rede de Vigilância de Resistência Medicamentosa na Hanseníase entre os casos de recidiva pós-tratamento. Fato importante é que este estudo inovador emprega de forma combinada três drogas preconizadas pelo programa de controle da hanseníase, por tempo determinado, ou seja, vinte e quatro meses. Desta forma, poder-se-á verificar segurança e tolerabilidade ao esquema e em longo prazo a eficácia da terapia, podendo ser mais uma opção de tratamento em situações, principalmente, de recidiva da doença.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos Históricos

Hipócrates já fazia referência à lepra, para lesões eruptivas na pele, mas sem sintomas de neuropatia periférica. Por muitos anos a doença foi tratada como um problema espiritual, pecaminoso ou de cunho religioso e não como doença infecciosa e curável (TRINDADE, 1996).

Em 1841, nasceu Gerhard Henrik Armauer Hansen, o médico contestou a crença de hereditariedade da hanseníase, e propôs o caráter infecto-contagioso da doença causado por um microrganismo. Em 1873, Hansen comprovou sua teoria ao examinar, ao microscópio, amostras de material biológico colhido de lesões cutâneas de pacientes e verificar a presença do bacilo (AZEVEDO et al., 2006).

2.2 Epidemiologia

Em 2011, de 130 países e territórios, a prevalência mundial foi de 0,34 casos a cada 10.000 habitantes (192.246 casos registrados em tratamento). Em 2010, os países onde foram detectados mais casos e que ainda possuem áreas endêmicas foram: Índia (126.800), Brasil (34.894), Indonésia (17.012), República Democrática do Congo (5.049), Etiópia (4.430), Nigéria (3.913), Bangladesh (3.848) e Nepal (3.118) (OMS, 2011) (Figura 1).

Leprosy prevalence rates, data reported to WHO as of beginning January 2011

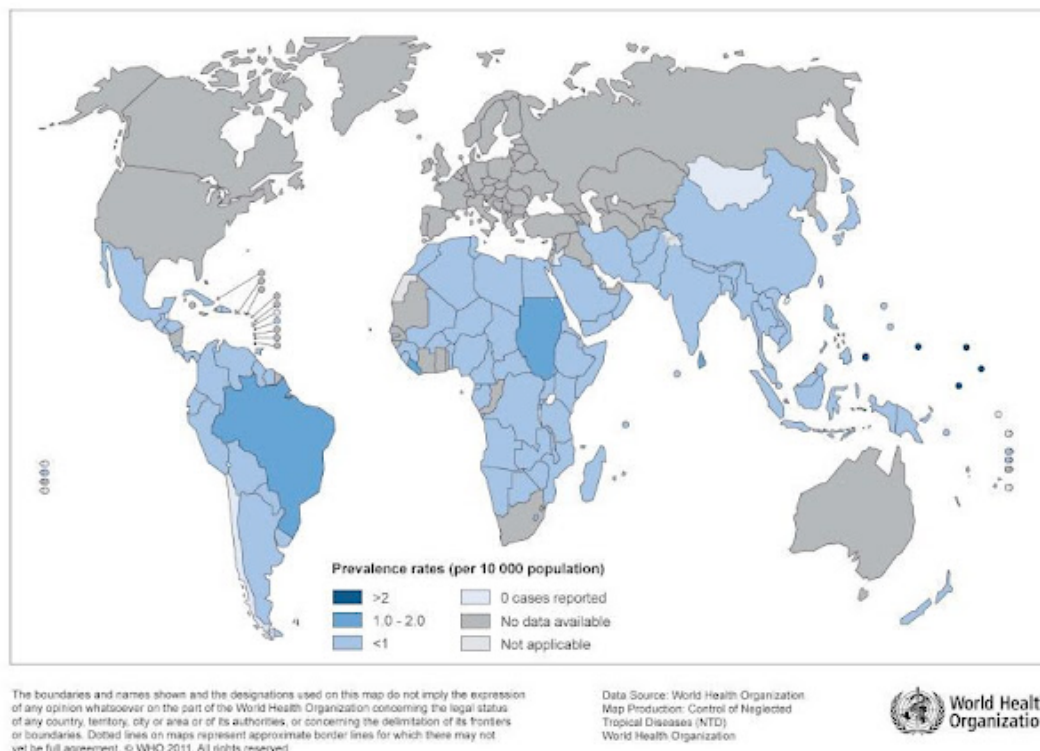


Figura 1 – Prevalência da hanseníase no mundo

Fonte: World Health Organization, January (2011)

Ressalta-se que, entre os países da América Latina, o Brasil teve o maior número de casos em 2011, com prevalência de 1,24 a cada 10.000 hab. (Figura 2). O coeficiente geral de detecção de casos novos, 15,88 por 100 mil habitantes, foi considerado médio: concentrando-se em estados da região norte e centro-oeste e em algumas regiões metropolitanas do nordeste, demonstrando redução significativa na detecção de casos em todas as regiões, em média de 4% ao ano (SVS-MS, 2011) (Gráfico 1).

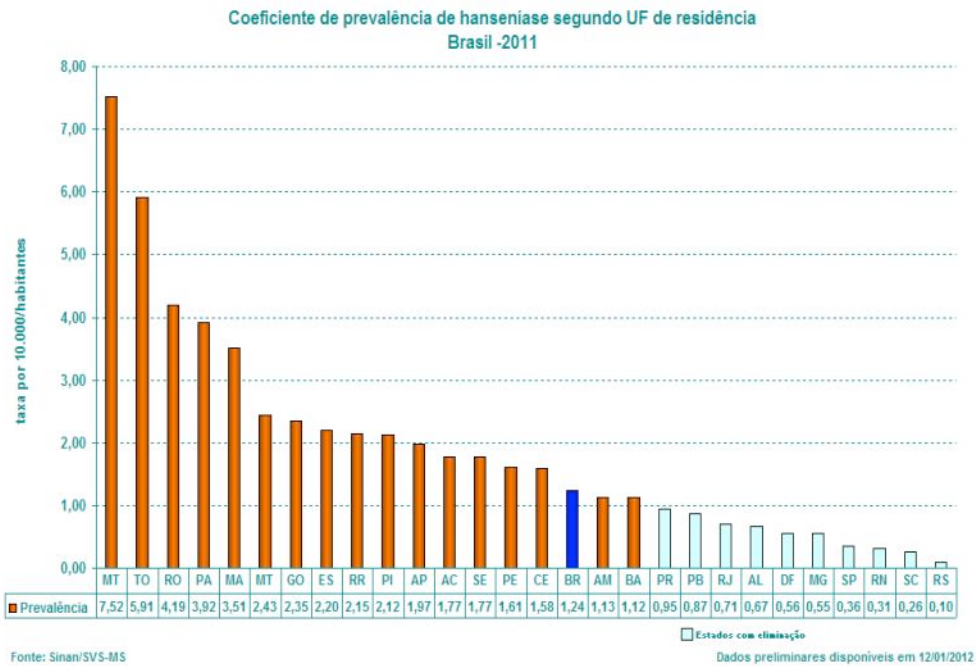


Gráfico 1– Coeficiente de prevalência da hanseníase no Brasil, por estados
Fonte: SINAN/SVS – MS (2011)

Coeficiente de prevalência de Hanseníase por municípios, Brasil – 2011*

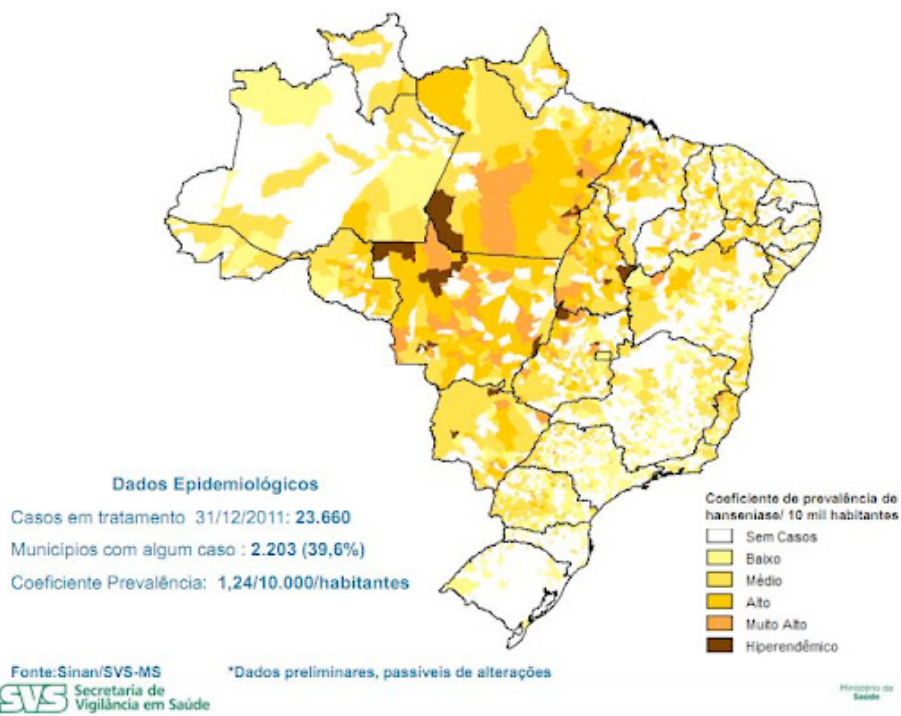


Figura 2 – Coeficiente de prevalência da hanseníase no Brasil, por municípios
Fonte: SINAN/SVS – MS (2011)

No estado do Amazonas, conforme visualizado no gráfico 2, foram detectados 814 casos no ano de 2010, sendo 706 (86,7%) casos novos, 44 (5,4%) recidivas, 51 (6,3%) outros reingressos e 11 (1,4%) transferências de outros estados. Do total de casos novos, 277 (39,2%) eram de Manaus e 429 (60,8%) eram de outros 51 municípios. Analisando-se os coeficientes ao longo dos anos, observou-se redução de 82,8% de casos novos em Manaus, sendo em 2010 de 15,37/100.000 hab., portanto classificado como nível alto (20,0 --| 10,0/100.000 hab.), ao contrário do interior que demonstrou oscilação nos últimos 10 anos, ora com redução, ora com aumento dos números (FUAM- Boletim Epidemiológico, 2010).

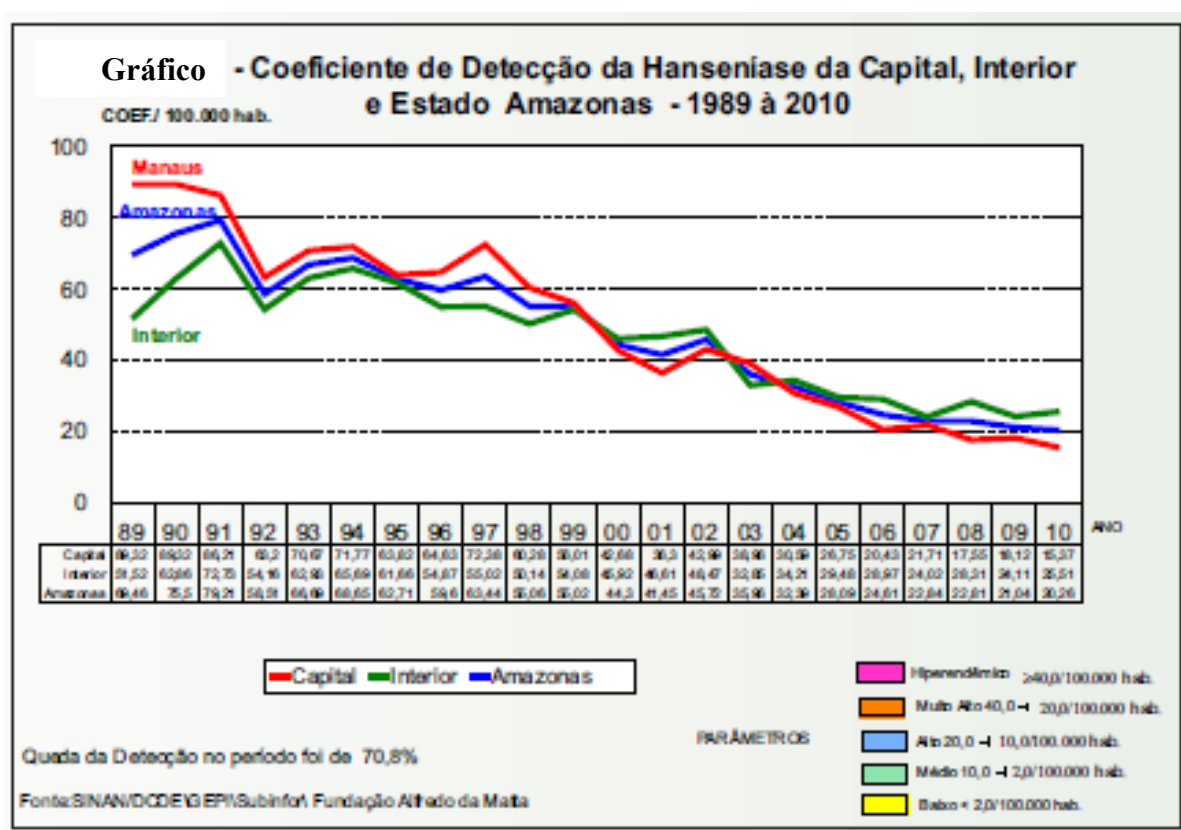


Gráfico 2 – Coeficiente de detecção da hanseníase no Amazonas
Fonte: Fundação Alfredo da Matta, Boletim Epidemiológico (2010)

Determinantes sociais e históricos, associados à ocupação da Amazônia Legal e à manutenção de iniquidades sociais nas regiões norte e nordeste ajudam a explicar o acúmulo de pessoas infectadas, em se tratando de doença de longo período de incubação (BRASIL, 2008).

Na Amazônia, a endemia persiste por mais de 100 anos, sendo explicada pela maior imigração de pessoas durante o ciclo da borracha e com as construções de estradas, além da existência de barreiras físicas e sociais que dificultam o acesso aos serviços de saúde (PENNA et al., 2009).

Na região Sul, os estados do Rio Grande do Sul e Santa Catarina já alcançaram as metas estabelecidas para eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Estes dados contrastam com os coeficientes de prevalência e de detecção que persistem na região amazônica. Para este enfrentamento, em 2006, o governo brasileiro apresentou o Pacto pela Saúde 2006, que priorizava a necessidade do SUS de responder efetivamente à problemática das doenças emergentes e endemias, entre elas a hanseníase (BRASIL, 2006). Uma das ações era fortalecer o processo de vigilância epidemiológica (VÁSQUEZ, 2008). Em 2009, este pacto foi reiterado, através da Estratégia Global Aprimorada para Redução da Carga da Hanseníase: 2011-2015 (WHO/MS, 2010).

A detecção das localidades de maior risco de desenvolver a doença permite direcionamento dos programas de controle para áreas de maior potencial de transmissão e assim maior efetividade epidemiológica. A abordagem por *clusters* como pode ser visto na figura 3, evita que áreas pequenas sejam esquecidas ou pouco valorizadas, priorizando-se assim áreas realmente de risco e não quanto ao tamanho da população (MS, 2008).

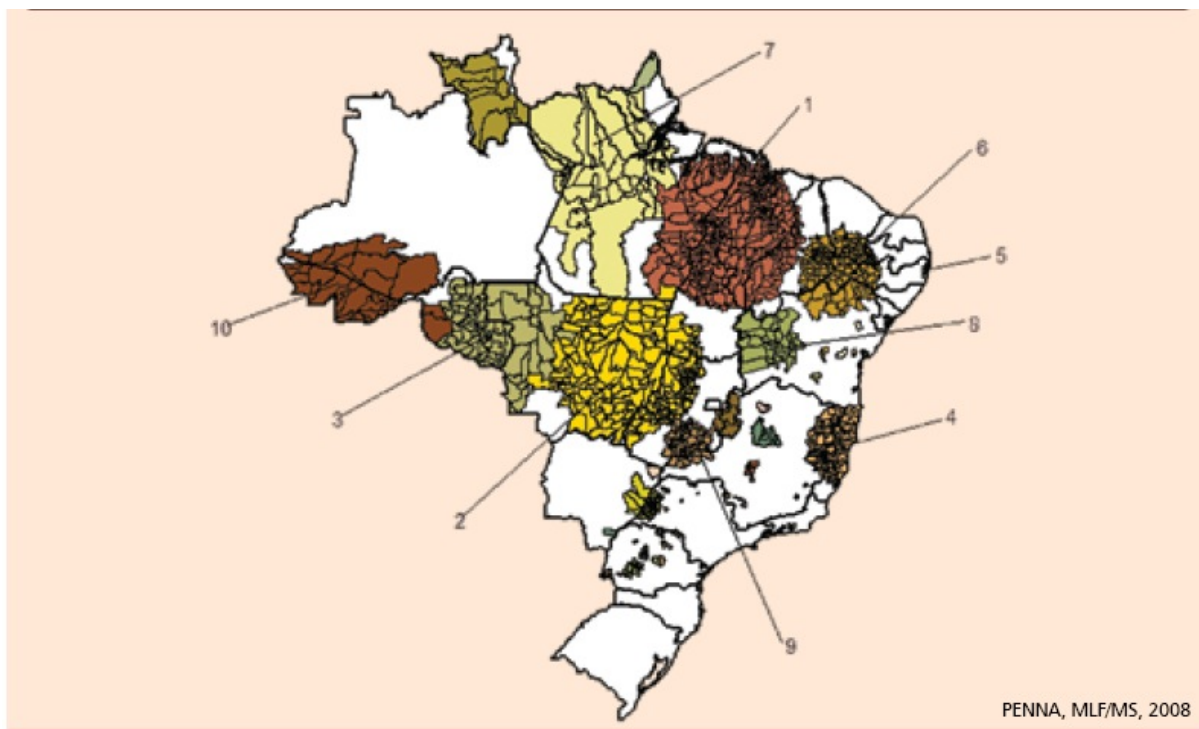


Figura 3 – Clusters de casos de hanseníase
Fonte: SINAN/SVS Ministério da Saúde (2008)

Outro indicador importante são os casos em menores de 15 anos, pois têm relação direta com doença recente e focos de transmissão ativos, portanto considerados prioritários para o controle da doença e para o Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH/SVS/MS). No Amazonas, em 2010 o coeficiente de detecção em menores de 15 anos foi de 4,76/100.000 hab., considerado um indicador com nível de endemicidade alto (5,0--| 2,5/100.000 hab.) (FUAM- Boletim Epidemiológico, 2010) (Gráfico 3).

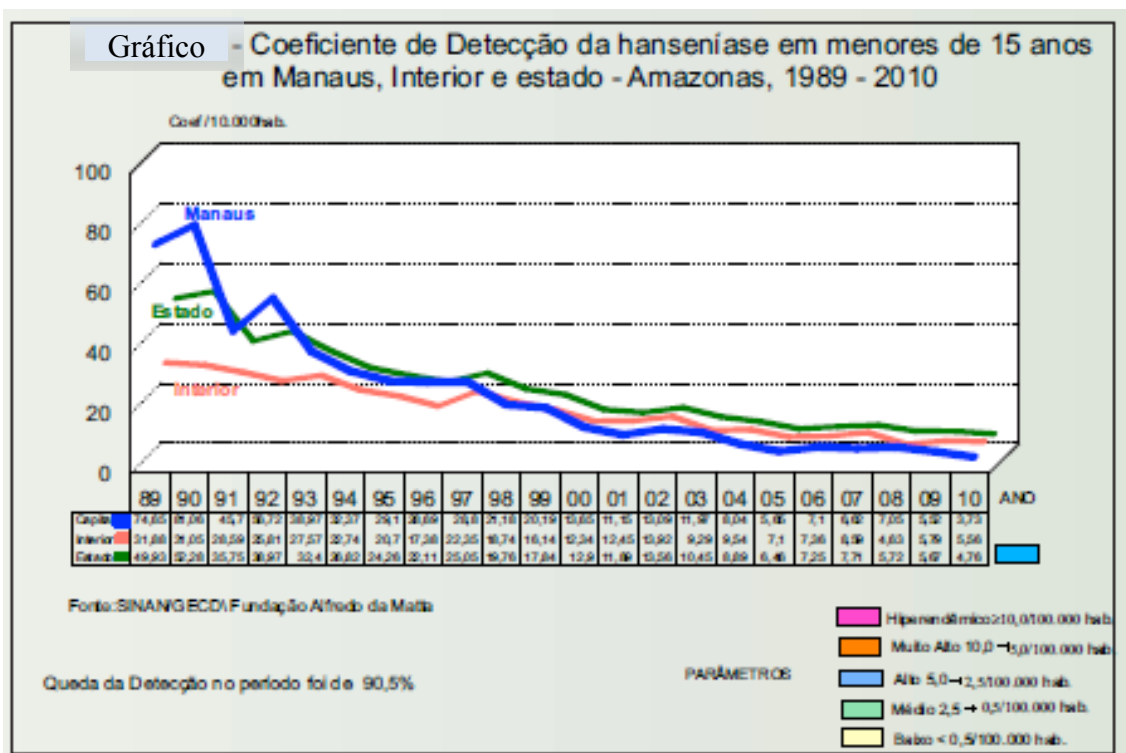


Gráfico 3 – Coeficiente de detecção de hanseníase em menores de 15 anos em Manaus, Interior e Estado- Amazonas

Fonte: Fundação Alfredo da Matta, Boletim Epidemiológico (2010)

2.3 Transcendência da Hanseníase

Hanseníase é uma doença infecciosa crônica, causada pelo *M. leprae*, que pode ser transmitida por secreções nasais, saliva, tosse ou espirro de portadores que não receberam tratamento. Vale ressaltar, que a contaminação por contato social é pouco provável, devido à influência de outros fatores como genética do hospedeiro, ambiente, estado nutricional, vacinação com BCG e taxa de exposição ao bacilo que determinam suscetibilidade e resistência do indivíduo à doença (BRASIL, 2002; MENDONÇA et al., 2008).

O *M. leprae* é um parasita intracelular obrigatório que apresenta afinidade por células cutâneas e de nervos periféricos. O bacilo de Hansen (Figuras 4 e 5) apresenta reprodução prolongada, com tempo médio de multiplicação de 12 a 14 dias, o que explica a cronicidade na sua evolução e longo período de incubação (LOMBARDI e FERREIRA, 1990).

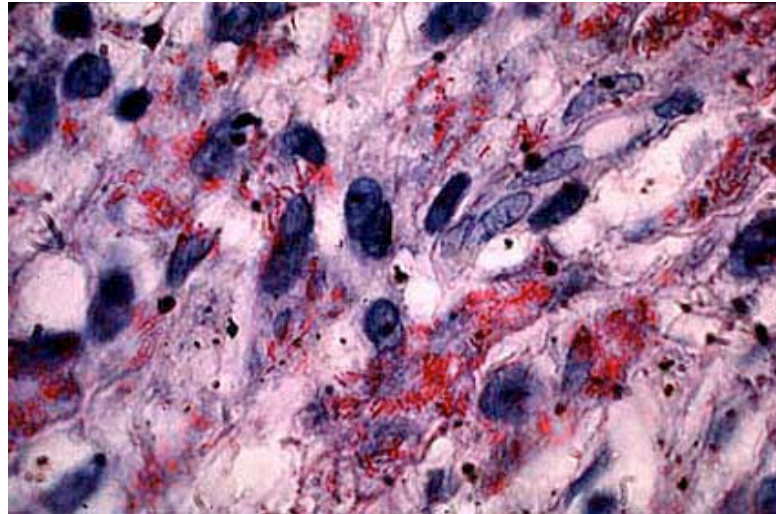


Figura 4 - Fotomicrografia de *M. leprae* (X 95.000 vezes), bacilo causador da hanseníase
Fonte: OMS (2005)

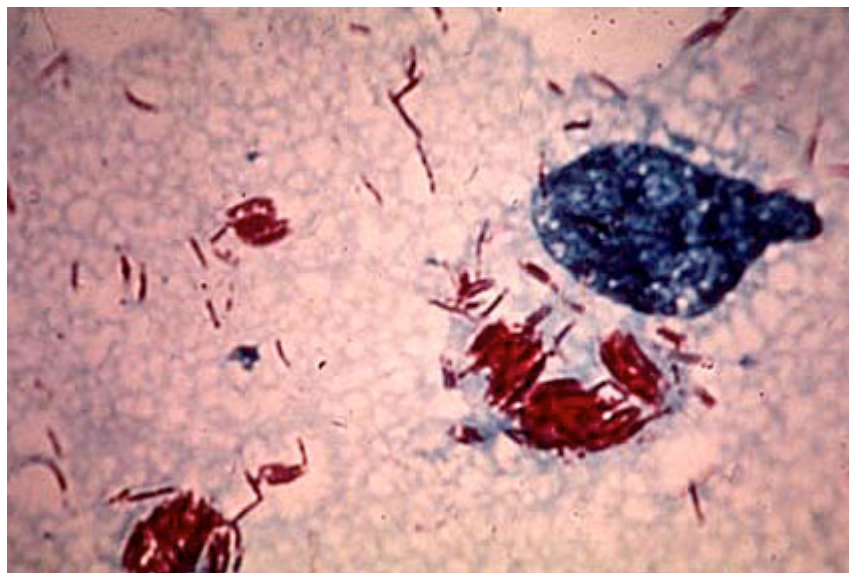


Figura 5- Fotomicrografia de *M. leprae* (pequenos bastonetes vermelhos), o agente causador da hanseníase
Fonte: OMS (2005)

O período de incubação da doença dura em média, 3 a 5 anos, e a evolução clínica depende muito do estado imunológico do paciente. Portanto, condições sócio-econômicas, moradia, higiene e alimentação precárias ajudam a manter o ciclo de transmissão do bacilo (LOMBARDI e FERREIRA, 1990).

A infectividade e virulência são tão altas que o bacilo pode permanecer vivo e manter sua capacidade de infecção durante nove dias em secreção nasal seca de pacientes e, em condições favoráveis, pode ser viável até quarenta e seis dias. Entretanto, apresenta baixa patogenicidade, ou seja, capacidade de produzir doença (LOMBARDI e FERREIRA, 1990).

A doença é altamente incapacitante, do ponto de vista físico, psicológico e social, devido às seqüelas nervosas em membros superiores e inferiores, além de cegueira e deformidades permanentes. Na tentativa de sistematizar o estudo das incapacidades ocasionadas pela hanseníase, a evolução foi dividida em três graus: 0, sem alterações; 1, para os que apresentam insensibilidade nos olhos, pés e mãos; e 2, quando já há deformidades, como lagofalmo, mão em garra, pé caído e alterações motoras irreversíveis (PIMENTEL, 2003).

Das complicações, a neuropatia periférica é a principal causa de morbidade da doença, com seqüelas, às vezes, irreversíveis das fibras sensitivas, motoras e autônomas (LOMBARDI e FERREIRA, 1990). Verifica-se a preferência do bacilo pelas células de Schwann, as quais são capazes de processar e apresentar antígenos para as células T CD4+, resultando em neuropatia desmielinizante (MENDONÇA et al., 2008).

Na ausência de uma vacina que aborte ou impeça a infecção, a interrupção da cadeia deve basear-se na detecção e tratamento precoces de casos novos de hanseníase, especialmente em menores de 15 anos, exames dos comunicantes, educação do paciente, da família e comunidade, prevenção de incapacidades e deficiências, reabilitação e encaminhamento das complicações como estratégias fundamentais em todo território pelo Programa Nacional de Controle da Hanseníase (PNCH) (BRASIL, 2008).

2.4 Imunologia da Hanseníase

A resposta individual à hanseníase é determinada por fatores hereditários que regulam o tipo de apresentação de antígeno. Estudos genéticos identificaram *loci* susceptíveis no

cromossoma 10p13 e diferença na apresentação da doença, com alelos HLA-DR2 e HLA-DR3 associados à forma tuberculóide (TT), conferindo resistência do indivíduo à doença e HLA-DQ1 associado à forma virchowiana (VV), determinando maior susceptibilidade à hanseníase, além de polimorfismos nos genes promotores para TNF- α e IL-10 (MENDONÇA et al., 2008).

A resposta imune pode ser dividida em inata e adaptativa. Assim, verifica-se que a combinação da resposta inata efetiva e a baixa virulência do patógeno estão associadas a maior resistência à doença. Existem os linfócitos B, relacionados à hipersensibilidade humoral e os T, relacionados à hipersensibilidade celular e os macrófagos que atuam junto ao linfócito T na resistência à infecção do bacilo de Hansen. A resposta humoral é ineficaz para a eliminação dos bacilos, papel este desempenhado por macrófagos capazes de fagocitar e destruir o bacilo, apresentando apenas a fração antigênica aos linfócitos. A proliferação ou a destruição dos bacilos no interior dos macrófagos determinará em qual pólo a doença será classificada. A fagocitose dos bacilos pelos macrófagos vai provocar a produção de citocinas que, por sua vez, estimularão linfócitos. Dependendo do subgrupo de linfócitos ativados, pode haver estímulo ou supressão da atividade macrofágica, provocando, respectivamente, predominância de mecanismos de defesa ou de disseminação da doença. Os mecanismos de defesa são relacionados à presença das citocinas, TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IFN- γ (interferon gama) (COSTA, 2008).

A cada invasão de microorganismos, há um reconhecimento por receptores específicos, conhecidos como receptores de reconhecimento de padrões (PRR), entre eles, os receptores Toll-like (TLRs) que são importantes identificadores de patógenos pelos macrófagos e células dendríticas. Além disso, existem cerca de dez receptores já reconhecidos, como o TLR2 que é ativado por lipoproteínas do bacilo e possui resposta protetora relacionada à secreção de IL12 e 23, e a diferenciação de macrófagos e células

dendríticas, que agem como apresentadoras de antígenos e, também, causam secreção de IL12 e ativação de células T (MENDONÇA et al., 2008).

Na forma paucibacilar, a resposta imune parece ser regulada pela subpopulação celular com padrão Th1 que libera as citocinas IL2, IL12, IL15, IL18 e INF- γ , promove ativação dos macrófagos, cujo resultado é uma resposta vigorosa contra os bacilos e até a eliminação dos bacilos. Na forma tuberculóide, o INF- γ , IL-2 e linfotóxina- α são secretados nas lesões, resultando em fagocitose intensa e formação de granulomas (MENDONÇA et al., 2008).

Os indivíduos multibacilares apresentam padrão Th2 que promovem a liberação de IL4, IL10 e IL13 responsáveis pela desativação dos macrófagos aumentando a proliferação bacilar (MENDONÇA et al., 2008). A produção de TNF- α , em particular, é responsável pela ativação celular, formação de granuloma, e destruição tecidual, bem como pelos episódios reacionais da hanseníase. Na forma virchowiana, a predominância de IL-4, IL-5 e IL-10, diminuição da expressão dos TLR2 nos monócitos, a supressão da produção de IL-12 e a incapacidade dos macrófagos destruírem o *M. leprae*, desencadeiam a formação da célula de VIRCHOW (macrófagos ricos em bacilos e com degeneração lipídica intracitoplasmática) e, conseqüentemente, maior gravidade das lesões (MENDONÇA et al., 2008). Lembrando que, o quadro de depressão imunológica dos pacientes virchowianos pode ser reconstituído, com o tratamento poliquimioterápico (TALHARI, 1984).

A resposta imunológica celular à doença pode ser avaliada pela reação de Mitsuda, que consiste na inoculação intradérmica de uma suspensão de bacilos mortos pelo calor. Para tal fim diagnóstico, há antígenos integral (bacilos e tecidos do hansenoma), bacilar (somente bacilos) e protéico (fração protéica do bacilo), todos provenientes de doentes virchowianos ou de tatu contaminado pelo bacilo de Hansen. A leitura é realizada após um mês, quando podemos encontrar lesão infiltrada (reação positiva) ou ausência de lesão (reação negativa). Assim, pacientes com maior quantidade de bacilos nas lesões e reação de Mitsuda negativa

são mais susceptíveis ao desenvolvimento de formas mais exuberantes da doença, enquanto aqueles com ausência de bacilos nas lesões e reação de Mitsuda positiva são mais resistentes. Verifica-se que, com o passar do tempo e sensibilização às diversas exposições durante a vida, ocorre maturidade celular, podendo a positividade ao Mitsuda atingir até 80-90% na idade adulta (LANGUILLON, 1999; TALHARI, 1984).

2.5 O Diagnóstico e Estratificação da Hanseníase

Os quadros clínico e epidemiológico são de grande importância no diagnóstico precoce da hanseníase. Desta forma, os sinais e sintomas incluem manchas hipocrômicas e eritematosas, alteração de sensibilidade térmica e dolorosa, parestesias ou sensações de choques e, em estados avançados, surgimento de lesões infiltradas, nódulos e neuralgias em membros superiores e inferiores, além de diminuição da força muscular (BRASIL, 2002).

A hanseníase indeterminada, na fase inicial, é caracterizada por uma ou poucas manchas, mais claras que a pele normal (manchas hipocrômicas) ou ligeiramente hiperemiadas (manchas eritematosas), localizadas em qualquer região. Manifestam-se como lesões planas, sem relevo, cujos limites em sua maioria são imprecisos. A forma inicial pode apresentar-se apenas com distúrbio de sensibilidade, principalmente a térmica, sem alteração da cor (BRASIL, 2002).

O exame baciloscópico é responsável pela confirmação etiológica, constituindo-se importante auxiliar no diagnóstico de casos duvidosos, de recidivas, na classificação da doença e na distinção bacilífera. (SCOLLARD, 2006). A baciloscopia pode ser negativa em algumas formas clínicas da hanseníase, não sendo excludente da doença. Por outro lado, exame baciloscópico positivo é certeza de diagnóstico da forma multibacilar. Consideram-se paucibacilares os indivíduos cujo índice baciloscópico na escala de Ridley e Jopling (1966) é igual ao zero (BRASIL, 2002; RIDLEY e JOPLING, 1966).

A dificuldade em cultivar o microorganismo em meios artificiais de laboratório dificulta o estudo da doença. Em 1960, Shepard conseguiu inocular o bacilo de Hansen na pata do camundongo, o que simbolizou um progresso no estudo da resistência do bacilo aos medicamentos (LOMBARDI e FERREIRA, 1990).

A hanseníase apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas e caracteriza-se por dois pólos opostos e estáveis, intercalados por três formas instáveis que podem progredir para um dos pólos, dependendo da resposta imune do hospedeiro. A doutrina da polaridade da hanseníase foi primeiramente concebida por um dermatologista brasileiro, Rabello Filho, em seu artigo "Lepra Tuberculóide", em 1935. O conceito de polaridade foi mantido no Congresso de Leprologia de Madrid, em 1953, e acrescido de um novo grupo ("borderline"), definido como formas interpolares, instáveis e que evoluíam para o pólo virchowiano se não fossem tratados. Em 1966, Ridley e Jopling propuseram uma classificação espectral com cinco grupos, e que é a mais utilizada atualmente. Já a OMS classifica a doença em duas formas, a paucibacilar (até cinco lesões de pele) e a multibacilar (mais de cinco lesões de pele), a fim de facilitar a administração da poliquimioterapia (LANGUILLON, 1999).

A classificação de Madrid (1953), proposta no VI Congresso Internacional de Leprologia, ainda é aceita na grande maioria dos serviços e utiliza-se de critérios clínicos, bacteriológicos, histopatológicos e imunológicos, reconhecendo duas formas polares estáveis, tuberculóide e virchowiana, e duas instáveis, dimorfo e indeterminado, que evoluem para um dos pólos de acordo com a imunidade do indivíduo.

A classificação de Ridley & Jopling (1966) utiliza critérios histológicos, imunológicos e clínicos, cuja utilização em estudos científicos, divide a hanseníase em formas indeterminada, tuberculóide polar (TT), tuberculóide-*borderline* (BT), *borderline* (BB), lepromatosa-*borderline* (BL) e lepromatosa (LL). Apesar das dificuldades na sua aplicação, principalmente, por necessitar da anatomia patológica, é muito utilizada em centros

especializados e para trabalhos de pesquisa. Além de ser mais completa, a classificação subsidia informações quanto ao prognóstico, eventos reacionais, evolução da doença e detecção de recidivas, sem causar prejuízo ao material que pode ser, inclusive, utilizado para estudos científicos. Em geral, cerca de 70% dos casos têm baciloscopia negativa, por isso o diagnóstico depende às vezes de detecção de granulomas endoneurais ou de fragmentos nervosos dentro dos granulomas. Quando há dificuldade na detecção destes fragmentos, pode-se utilizar a técnica de imunohistoquímica anti-proteína S-100, que cora tais fragmentos neurais (RIDLEY e JOPLING, 1966).

A baciloscopia dos fragmentos deve ser graduada de 1+ a 6+, onde 1+/6+ representa raros bacilos, 2+/6+ poucos bacilos, mas encontrados com relativa facilidade, 3+/6+ e 4+/6+ intermediários, 5+/6+ muitos bacilos com distribuição difusa, mas sem formar conglomerados densos e 6+/6+ muitos bacilos, com distribuição difusa e conglomerados densos nos granulomas (RIDLEY e JOPLING, 1966).

A classificação da Organização Mundial de Saúde, introduzida em 1982, é denominada classificação operacional e utilizada na alocação de pacientes para a terapia medicamentosa. Tal classificação operacional visa definir de forma prática e rápida, o esquema de tratamento com poliquimioterapia, e é baseada no número de lesões cutâneas: paucibacilar, casos com até cinco lesões de pele e, multibacilar, casos com mais de cinco lesões de pele. Entretanto, a baciloscopia de pele (esfregaço intradérmico), deve ser utilizada como exame complementar sempre que possível, principalmente para a segurança na classificação dos casos como PB ou MB (PORTARIA 3.125 MS/2010).

2.6 Tratamento da Hanseníase

Os objetivos na utilização de quimioterápicos em doenças infecciosas são assegurar a cura do doente e interromper a transmissão da infecção na comunidade. Há séculos são

utilizadas drogas que modificam clínica e histologicamente a doença. Dentre estas, os ésteres derivados do óleo de *Hydnocarpus* (Chaulmoogra), cujo uso remonta ao século VI na Birmânia, e cuja introdução ocorreu na Europa em 1854 (GALLO, 1998).

Com a introdução das sulfonas, no fim da década de 1940, houve melhora clínica e bacteriológica, entretanto, no fim de 1950, a descoberta de modificações, na morfologia do *M. lepra*, interferiram nesta resposta terapêutica. Em 1962, os resultados com um corante iminofenazínico, a clofazimina (CFZ), no tratamento da Hanseníase, foram publicados no mundo, como mais uma droga contra a doença, apesar de baixo poder bactericida quando administrada sozinha (BROWNE et al, 1962). No Brasil, Opromolla em 1972 e Azulay em 1975 foram os pioneiros nesta descrição e relato (GALLO, 1998).

Com a identificação de outros agentes microbicidas como a rifampicina (RMP), componente fundamental dos atuais tratamentos quimioterápicos padrões para hanseníase, foi possível a combinação desta com as outras drogas, visando prevenção e tratamento de casos de resistência medicamentosa. Uma única dose de 1200mg de RMP pode reduzir o número de bacilos viáveis na pele até níveis indetectáveis em poucos dias (LEVY et al., 1976; BROWNE et al., 1962). Embora a RMP seja um poderoso fármaco, seu uso sozinho ou em combinação com dapsona (DDS) nos casos de resistência à DDS levou ao desenvolvimento rápido de cepas resistentes também à RMP (GROSSET et al., 1989).

O tratamento quimioterápico com múltiplas drogas foi recomendado desde 1981 pela OMS, em um momento de franco aumento da resistência medicamentosa à dapsona, sendo visto como essencial na luta contra a enfermidade. O esquema terapêutico de primeira linha consiste nos seguintes medicamentos: rifampicina, dapsona e clofazimina que administrados de forma associada evitam a resistência medicamentosa do bacilo, de ocorrência frequente somente com a monoterapia (OMS, 1984). Verificou-se grave problema com o uso isolado da dapsona como monoterapia, além de alto índice de resistência medicamentosa secundária de

19% e índices mais alarmantes de resistência primária à dapsona de até 50% nos casos recém-diagnosticados e sem tratamento prévio (MCDOUGALL, 1988).

No Brasil, a poliquimioterapia foi implementada em 1986 e, em 1991, foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde (MS), sendo o tratamento recomendado para todos os casos de hanseníase (GOULART et al, 2008).

Em princípio a recomendação da OMS era administrar aos casos paucibacilares (PB), rifampicina e dapsona durante seis meses e aos casos multibacilares (MB), acrescentar a clofazimina e estender o tratamento por vinte e quatro meses ou até que os esfregaços cutâneos tornassem-se negativos. A primeira grande meta era eliminar a hanseníase no ano de 2000 (WHO, 1983).

Em 1997, a OMS recomendou que a duração do tratamento preconizado para casos multibacilares, constituído por rifampicina, dapsona e clofazimina fosse reduzida de 24 para 12 doses. Associado ao tratamento medicamentoso rigoroso enfatizou a prevenção à invalidez e deformidades (WHO, 1983).

Na época, o tratamento foi muito questionado devido aos registros de casos de efeitos adversos. Atualmente, ainda é realizado o esquema poliquimioterápico (PQT) por seis meses nos casos PB e doze meses nos casos MB, através da combinação de duas e três drogas, respectivamente, distribuído gratuitamente pelo Ministério da Saúde e administrado por via oral conforme os esquemas abaixo (BRASIL, 2009):

- Esquema Paucibacilar (PB), figura 6:

Neste caso é utilizada combinação da rifampicina e dapsona, no seguinte esquema:

- rifampicina: uma dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) com administração supervisionada; e

- dapsona: uma dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg auto-administrada;

- duração do tratamento: 6 doses mensais supervisionadas.
- critério de alta: 6 doses supervisionadas em até 9 meses.

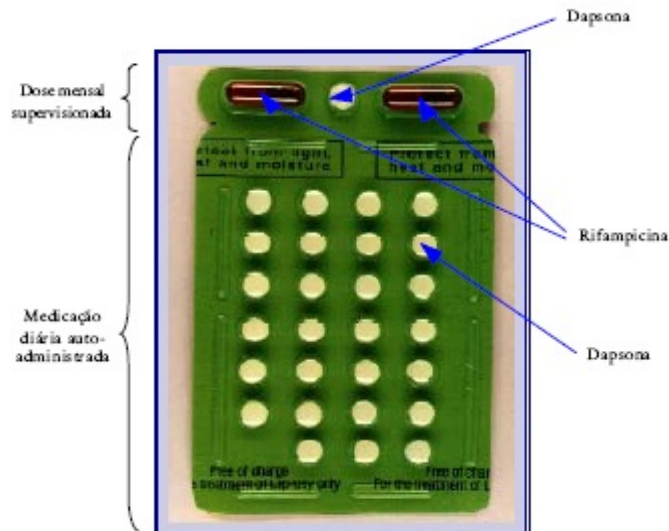


Figura 6 – Cartela de tratamento poliquimioterápico paucibacilar
Fonte: MS (2008)

- Esquema Multibacilar (MB), figura 7:

Utiliza-se combinação da rifampicina, dapsona e clofazimina, da seguinte forma:

- rifampicina: uma dose mensal de 600mg (2 cápsulas de 300mg) em administração supervisionada;
- clofazimina: uma dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg) com administração supervisionada e uma dose diária de 50mg auto-administrada; e
- dapsona: uma dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg auto-administrada;
- duração do tratamento: 12 doses mensais supervisionadas;
- critério de alta: 12 doses supervisionadas em até 18 meses

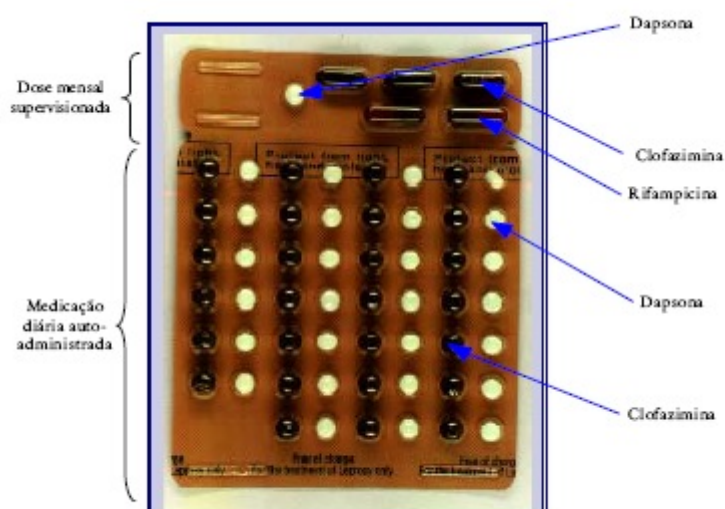


Figura 7 – Cartela de tratamento poliquimioterápico multibacilar
Fonte: MS (2008)

O acompanhamento consiste na consulta mensal, com a administração da dose supervisionada e na continuação em domicílio do tratamento diário. Neste retorno mensal, o paciente é visto e avaliado pela equipe de saúde quanto à evolução das lesões de pele, comprometimento neural, neurites e estados reacionais. Além de receberem orientação para prevenção de incapacidades e deformidades no momento do diagnóstico e da alta.

Os casos multibacilares sem melhora clínica e com lesões ativas da doença, no final do tratamento preconizado de 12 doses, deverão ser encaminhados para avaliação em serviço de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) quanto à necessidade de 12 doses adicionais de PQT/MB. A conduta deverá ser baseada na associação de sinais de atividade da doença, mediante exame clínico e correlação laboratorial (baciloscopia e, se indicada, histopatologia) (CUNHA, 2009).

Aqueles que iniciam o tratamento com numerosas lesões ou extensas áreas de infiltração cutânea podem ter risco maior de desenvolver reações e dano neural após completar as 12 doses. Esses casos poderão apresentar uma regressão mais lenta das lesões de pele e queda progressiva do índice baciloscópico após a conclusão do tratamento com 12 doses (CUNHA, 2009).

Em situações de intolerância ou efeitos adversos aos medicamentos da PQT, devem-se conduzir os casos de acordo com as manifestações secundárias relacionadas a cada droga, portanto, o tratamento poderá ser suspenso temporariamente e o paciente encaminhado à avaliação em unidades de referência, além de serem solicitados exames laboratoriais específicos para confirmação e diagnóstico diferencial de outras patologias que podem ocorrer concomitantemente. Se a suspensão do uso do medicamento não for suficiente para a regressão do quadro e os exames laboratoriais apresentarem alterações importantes, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação e acompanhamento em serviços de atenção especializada hospitalar.

Um dos objetivos da terapêutica é a alta por cura do paciente que pode ser provisória ou definitiva. No Brasil, atualmente, o paciente MB recebe alta por cura após 12 doses do esquema preconizado pela OMS e os PB após completar 6 doses supervisionadas em até 9 meses (BRASIL, 2008).

A cada ano surgem novos impasses sobre a forma de administração das medicações e faz-se urgente o desenvolvimento de novas terapias, novos esquemas, facilitação e simplificação da administração da PQT e ampliação do acesso ao tratamento, principalmente para aqueles que vivem em áreas de difícil acesso e zonas rurais, além de se obter a máxima eficácia e benefício das novas drogas e manter-se a vigilância contínua sobre a emergência da resistência medicamentosa.

2.7 A magnitude da resistência do *Mycobacterium leprae* à terapêutica

Apesar do declínio das taxas de detecção e prevalência da hanseníase, o surgimento de resistência medicamentosa representa empecilho e ameaça para diversos programas de controle de doenças infecciosas, especialmente nos casos em que a prevenção secundária

(quimioterapia) é a principal ferramenta de estratégia no controle e combate à doença (PENNA et al., 2009).

A frequência de recidivas entre pacientes que recebem o tratamento recomendado pela OMS, quando comparados aos mais prolongados, é difícil de estabelecer e ser reconhecida, principalmente, devido à alta complexidade clínico-laboratorial para esse diagnóstico na atenção básica, o que compromete a confiabilidade desse dado. Alguns casos informados como recidivas podem ser errôneos e representar a manutenção das lesões ou reações reversas. Por isso, nos últimos anos têm-se realizados estudos com intuito de desenvolver técnicas adequadas e de baixo custo, principalmente com auxílio da biologia molecular, que aliam sequenciamento rápido de DNA, na identificação de cepas do bacilo resistentes às drogas empregadas no esquema poliquimioterápico (MATSUOKA et al., 2008).

A proporção de recidivas da hanseníase pós-PQT é alta segundo registros nacionais, quando comparada ao total de casos notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), ficou em torno de 4,0% em 2008 (MS-SVS, 2008).

Os critérios para o diagnóstico de recidiva são os mesmos adotados pelo Ministério da Saúde e referem-se aos pacientes que, após a alta por cura, apresentaram lesões novas e/ou exacerbação de lesões anteriores, novas lesões neurológicas com resposta insatisfatória após tratamento com corticosteróide e/ou talidomida e resultados de exames baciloscópicos e/ou histopatológicos compatíveis com formas ativas. Nos casos multibacilares, suspeita-se de recidiva, quando ocorrem reações após três anos da alta por cura ou quando aparecem durante o tratamento e permanecem sem resposta à talidomida e prednisona por cinco anos (MS, 2010).

Os resultados obtidos com a associação de quimioterápicos bacteriostáticos e bactericidas contra o bacilo, utilizados nos tratamentos específicos, constituem, ainda hoje, a estratégia mais importante para o controle da doença (BRASIL, 2008).

Monitorar casos de resistência à rifampicina em nosso país é muito importante, pois seu alto potencial bactericida contra o *M. leprae* a torna droga de eleição no esquema padrão vigente, lembrando que o uso irregular das drogas auto-administradas é um dos principais fatores de resistência à esta droga (BAOHONG, 2002).

Estudos recentes têm demonstrado que 19% de 265 cepas de *M. leprae*, isolados de biópsias de pacientes de hanseníase, foram resistentes a várias concentrações de dapsona (DDS), rifampicina (RMP) ou clofazimina (CLO), sendo 6,23% delas resistentes a mais de uma droga (WILLIAMS; GILLS, 2004).

A identificação dos primeiros casos de resistência múltipla à rifampicina e dapsona por técnicas moleculares e técnica de inoculação experimental em pata de camundongos, em países em desenvolvimento e principalmente, no Brasil, nas regiões Norte e Sudeste foi importante e faz parte de um projeto grande e apoiado pelo CNPq (PROJETO RECHANS/CNPq/DECIT 2005-2009).

A possibilidade de adoção de fármacos alternativos em substituição ao esquema PQT/MB deve ser considerada. Combinações antimicrobianas podem ser particularmente eficientes, como a combinação rifampicina e minociclina que rapidamente ocasiona um clearance de todos os bacilos viáveis; combinações bactericidas que incluem rifampicina ou ofloxacina, claritromicina ou minociclina também podem melhorar a eficácia do tratamento (OPROMOLLA, 2000; CELLONA et al., 2003; GELBER et al., 2004).

O problema de resistência medicamentosa na hanseníase pode não ser eminente no momento, entretanto, verifica-se a necessidade de medidas efetivas para evitar o surgimento de resistência primária (NOTA TÉCNICA no 05/2009 PNCH/DEVEP/SVS/MS).

2.8 Efeitos adversos às drogas do esquema padrão e alternativo

Quando verificamos os efeitos adversos do esquema padrão, embora a OMS defenda não haver efeitos tóxicos ou que estes são muito raros, podendo ser contornados com ajustes pequenos na medicação, muitos autores relatam casos de erupção cutânea, púrpura trombocitopênica, hepatite, síndrome pseudogripal, anemia hemolítica, choque, insuficiência respiratória e falência renal aguda após uso de rifampicina; reações psicóticas, síndrome da dapsona, icterícia, agranulocitose e metahemoglobinemia com a dapsona; e principalmente alterações cutâneas associadas à clofazimina (DEPS et al., 2007).

Em relação à composição química, farmacodinâmica, farmacocinética e os efeitos adversos às drogas, verificou-se que: a dapsona (DDS) é uma sulfona, também conhecida como 4-4' Diamino-Difenil Sulfona, absorvida rapidamente, alcança níveis plasmáticos em três a seis horas. A concentração inibitória mínima (CIM) no *M.leprae* é de 0,003mg/litro. A vida média é de vinte e sete horas e as concentrações são mantidas superiores à CIM por 10 dias. A concentração de 100mg é inibitória à multiplicação do bacilo, pois atinge níveis plasmáticos 500 vezes superiores a CIM. Age competindo com o ácido para-aminobenzóico (PABA), inibindo a síntese de ácido fólico.

Administrada na dose de 100mg diariamente tem baixo poder bactericida contra *M. leprae*. Por isso desde o início devem-se usar doses máximas do medicamento e não reduzir durante as reações hansênicas (FAJARDO, et al., 1995). As anemias hemolíticas leves são comuns depois do tratamento com o medicamento, entretanto são raras as anemias graves, exceto em pacientes com deficiência de G6PD, metahemoglobinemia, anemia hemolítica (pacientes com deficiência de G6PD); outros efeitos secundários são síndrome de Stevens-Johnson, eritrodermia, neuropatia motora periférica, síndrome da dapsona e hepatite. Além disso, reações adversas de hipersensibilidade retardada e, com menos frequência, agranulocitose, também têm sido relatadas (DEPS, et al. 2007).

A Rifampicina é um antibiótico semi-sintético do grupo das Rifamínas, possui ampla distribuição nos tecidos e lipossolubilidade, mantendo a atividade antimicrobiana mesmo em ambiente ácido. A CIM no *M. leprae* é de 0,3mg/litro e na dose de 600mg a concentração sérica é 30 vezes superior à CIM. É potente contra o bacilo e de alto poder bactericida, podendo eliminar em única dose quase 99,9% da população da micobactéria (BAOHONG, 1994).

Tem custo elevado, porém uma única dose mensal de 600mg tem grande ação bactericida contra o bacilo e com resultado tão eficaz como doses diárias. A toxicidade é relativamente baixa e se relaciona mais com a dose e o intervalo entre as mesmas. Os efeitos colaterais são eritema e prurido cutâneo, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, hepatite, trombocitopenia, anemia hemolítica, púrpuras, sangramentos anormais, síndrome pseudo-gripal, nefrite intersticial e choque. As manifestações surgem imediatamente ou após 2 a 3 horas de ingestão; as cutâneas durante o primeiro mês; gastro-intestinais nos primeiros seis meses; e síndrome pseudo-gripal entre o segundo e o quinto mês de tratamento. Alguns pacientes podem apresentar insuficiência renal, trombocitopenia, síndrome influenza-like e hepatite. Os efeitos da rifampicina sobre o metabolismo de outros medicamentos, como dapsona, corticosteróides e contraceptivos orais, não representam problema quando administrada em dose mensal. Existem derivados, como a rifambutina, que tem meia-vida maior e com grande potencial bactericida, mas ainda inferiores quando comparados à rifampicina e de custo mais alto (DEPS, et al., 2007).

A Clofazimina tem um importante poder antiinflamatório e é a única com essa função no arsenal terapêutico de primeira linha. É um corante imofenazínico, bacteriostático, mas que não possui uniformidade tecidual de distribuição, portanto impossível de determinar a concentração inibitória mínima. As propriedades antiinflamatórias, inclusive como redutoras e controladoras de episódios reacionais, como o eritema nodoso hansênicos, são relacionadas à

quimioatração de neutrófilos e transformação linfocitária induzida por mitogênese, diminuindo-as (JAMET et al., 1992). Aparentemente não é tóxica nas doses empregadas para o tratamento hansênico. No entanto, pode causar pigmentação de pele, particularmente nas lesões cutâneas, desaparecendo por completo uma vez interrompido o tratamento. Quando utilizadas em doses altas, principalmente para combater reações, pode causar problemas digestivos. Os efeitos colaterais são ictiose, xerose cutânea, coloração avermelhada na pele, suor, secreção pulmonar e urina, dor abdominal, diminuição da peristalse e ileíte (DEPS, et al., 2007).

A ofloxacina é uma carboxiquinolona descoberta em 1987, de amplo espectro de ação, com baixa concentração inibitória mínima e toxicidade reduzida, age através da inibição da síntese de DNA girase e topoisomerase IV, com moderada atividade contra o *M. leprae*. Medicação bem absorvida por via oral, com 80% da eliminação por via renal, sem sofrer metabolização hepática. Os efeitos adversos encontrados podem ser rash, urticária, prurido vaginal, dispnéia, tosse, convulsões, alucinações, diarreia, tontura, cefaléia, hiporexia, náuseas, vômitos e insônia (BAOHONG, 1994; JI et al., 1994)).

A minociclina, uma tetraciclina semi-sintética de 2ª geração, é o único antibiótico do grupo das tetraciclinas que apresenta atividade contra o bacilo por apresentar propriedades lipofílicas que lhe permite aumentar a penetração da parede celular. Tem um efeito aditivo quando administrada em combinação com DDS e RMP. O mecanismo de ação contra o *M. leprae* ainda não foi esclarecido, embora se acredite que atue através da inibição da síntese de proteínas. As tetraciclinas ligam-se de modo reversível à subunidade 30S dos ribossomos, bloqueando a ligação do aminoacil-tRNA ao complexo mRNA-ribossomo (TAYLOR e CHAU, 1996). Medicação relativamente segura, com efeitos adversos relatados em menos de 13,6% de pacientes.

Os efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais, náuseas e vômitos, distúrbios vestibulares, como tonturas, hiperpigmentação da pele, membranas mucosas, prurido, urticária, fotossensibilidade e rash. Outras complicações mais sérias, porém raras são hepatite, pneumonite, pancreatite, nefrite, poliartrite, lúpus eritematoso induzido por drogas e síndrome de hipersensibilidade e mais raro ainda, foi um caso de anafilaxia relatado. Pode ser encontrado também eosinofilia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica e até agranulocitose (JANG et al., 2010). Altas doses de minociclina (200mg) associada à claritromicina (2000mg) potencializam os efeitos adversos, principalmente os gastrointestinais, observados em esquemas de teste de doses mensais (BAOHONG, 1996).

Vale ressaltar que a ofloxacina e a minociclina são contra-indicadas em crianças menores que 15 anos e mulheres grávidas ou em fase de lactação pelo risco de lesão da cartilagem articular com retardo na ossificação de indivíduos em fase de crescimento. É importante relatar que vários dos efeitos adversos relatados ocorrem nas primeiras semanas do tratamento.

2.9 Reações Hansênicas

As reações hansênicas (tipos 1 e 2) são alterações do sistema imunológico de caráter inflamatório agudo ou subagudo que podem ocorrer, mais frequentemente, nos casos multibacilares, antes, durante ou após o tratamento específico da doença. A Reação Tipo 1 ou a Reação Reversa (RR) caracteriza-se pelo aparecimento de novas lesões dermatológicas (manchas ou placas), infiltração, alterações de cor e edema nas lesões antigas, com ou sem espessamento e dor em nervos periféricos. A Reação Tipo 2, cuja manifestação mais frequente é o Eritema Nodoso Hansênico (ENH) caracteriza-se pelo aparecimento de nódulos subcutâneos dolorosos, acompanhados ou não de febre, dores articulares e mal-estar generalizado, com ou sem espessamento e dor nos nervos periféricos. Alguns fatores podem

influenciar na evolução das reações como vacinação, gravidez, puerpério, uso de medicamentos, estresse físico e emocional. Frente a suspeita de reação hansênica, recomenda-se: confirmar o diagnóstico de hanseníase e fazer a classificação operacional; diferenciar o tipo de reação hansênica; investigar fatores predisponentes (infecções, distúrbios hormonais, fatores emocionais e outros), tratar precocemente e acompanhar a evolução das reações (MENDONÇA et al., 2008).

O diagnóstico dos estados reacionais é realizado por meio do exame físico geral e dermatoneurológico do paciente. Tais procedimentos são fundamentais para monitorar o comprometimento de nervos periféricos e para a avaliação da terapêutica antirreacional.

A Reação Reversa está representada pela reação tipo IV de Gell & Coombs, sendo desencadeada por reação aos antígenos bacilares fragmentados. A resposta costuma ser precoce em pacientes borderlines após início da terapêutica, mais borderlines tuberculóides (BT) e borderlines borderlines (BB) do que borderlines virchowianos (BV), com participação de linfócitos T e produção tecidual de citocinas Th1 (IL-2 e IFN- γ) e de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , principais causadoras de desmielinização. Outros marcadores como a IL-10 e a neopterinina (produto de ativação de macrófagos) são utilizados como marcadores de atividade imune (MENDONÇA et al, 2008). No tratamento, os corticosteróides são as principais drogas utilizadas para supressão da atividade inflamatória e agem na recuperação da função nervosa.

O Eritema Nodoso Hansênico está representado pela reação tipo III de Gell & Coombs, relacionada à deposição de imunocomplexos e ocorre mais em pacientes multibacilares virchowianos (VV) e com menor frequência nos borderlines virchowianos (BV). Há infiltrado de neutrófilos e ativação de complemento, com altos níveis de IL-1, TNF- α e aumento da expressão de RNA mensageiro para IL-6, IL-8, IL-10. O tratamento consiste em uso de corticóides ou drogas inibidoras do TNF- α , como a talidomida, apesar de outras

drogas poderem ser empregadas e eficazes como azatioprina, metotrexato, zinco oral e até anticorpo monoclonal, como o infliximabe (MENDONÇA et al., 2008).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Descrever os efeitos adversos do esquema terapêutico alternativo, contendo a associação clofazimina, ofloxacina e minociclina, em pacientes com hanseníase multibacilar.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a evolução clínica e baciloscópica dos pacientes submetidos ao esquema alternativo;
- Comparar a operacionalização do esquema alternativo com o esquema padrão;
- Avaliar a adesão dos pacientes ao tratamento alternativo;
- Descrever e analisar os seguintes dados epidemiológicos: procedência, local de moradia, faixa etária, cor e sexo do paciente;
- Descrever e analisar os seguintes dados clínicos: tratamento prévio realizado, tempo entre o primeiro e o último tratamento e a recidiva, grau de incapacidade, exame neurológico e características das lesões clínicas.

4. METODOLOGIA

4.1 Descrição do estudo

Estudo descritivo, prospectivo, observacional, que incluiu pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar, entre casos de intolerância às drogas da poliquimioterapia padrão e casos de recidiva pós-tratamento, atendidos na Fundação de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta (FUAM), Manaus, Amazonas.

4.2 Período de estudo e número amostral

No período de abril de 2010 a janeiro de 2012, foram selecionados 26 pacientes. Entretanto, foram excluídos da análise cinco casos, por apresentarem idade igual ou superior a 65 anos.

Ressaltando que, os pacientes continuarão em acompanhamento, por pelo menos 7 anos pós-tratamento específico, para avaliação da taxa de recidiva da doença segundo esquema utilizado, não sendo objetivo da presente pesquisa.

4.3 Casuística

Critérios de Inclusão:

- Pacientes de ambos os sexos;
- Maiores de 18 anos;
- Casos de hanseníase multibacilar (casos de intolerância às drogas da PQT padrão e casos com recidiva da doença);

- Diagnosticados como hanseníase multibacilar e classificados clinicamente como borderline-borderline (BB), borderline-lepromatoso (BL) e lepromatoso (LL), seguindo critérios da classificação de Ridley e Jopling (1966);
- Índice baciloscópio $\geq$ três cruzeiros (3+) em algum sítio.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar, voluntariamente do estudo, após a apresentação dos objetivos e métodos do mesmo, sendo anexada assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido- TCLE (Apêndice 1).

Critérios de Exclusão:

- Indivíduos $\geq$ 65 anos;
- Mulheres gestantes ou em aleitamento;
- Pacientes indígenas;
- Pacientes com outras patologias associadas, tais como câncer, diabetes mellitus descompensado, hipertensão arterial grave, doença renal ou cardíaca graves;
- Pacientes que apresentaram condições psicológicas que pudessem interferir no tratamento e acompanhamento.

4.4 Detalhamento dos procedimentos

4.4.1 Triagem:

Os pacientes foram atendidos, no ambulatório da Fundação Alfredo da Matta, por demanda espontânea ou encaminhamentos de outras unidades de saúde. O exame dermatológico consistiu na inspeção de corpo inteiro, em ambiente com boa luminosidade, registro das lesões cutâneas, quanto à cor, se hipocrômicas ou eritematosas; característica e sensibilidade das lesões, como infiltração de pele, exame para hipoestesia ao toque, punção com agulha, sensibilidade térmica e anidrose. No exame neurológico, foram examinados os nervos supra-orbitais, auriculares, ulnares, medianos, fibulares, tibiais posteriores e surais.

Após triagem médica, história clínica completa e exame físico, os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão foram registrados como casos de primeira vez, com intolerância às drogas PQT/MB ou casos de recidiva. Toda avaliação clínica e dados epidemiológicos, inclusive exame dermatoneurológico inicial, foram registrados em prontuário médico e formulário específico da pesquisa (Apêndice 2).

Neste momento, aproveitou-se para explicar o objetivo da pesquisa, apresentando então o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, salientando que o não consentimento, em nada interferiria no atendimento e tratamento do paciente.

Em seguida, os voluntários foram encaminhados para exames de baciloscopia, biópsia de pele para exame histopatológico, com posterior análise de resistência medicamentosa por método de Polymerase Chain Reaction (PCR).

De forma complementar, foi realizada avaliação de hemograma, bioquímica, função renal, hepática, urina e coprológico, no início do tratamento, a fim de monitorizar possíveis efeitos colaterais secundários e até mesmo alterações e comorbidades preexistentes ao início do esquema alternativo que pudessem interferir na interpretação dos resultados.

4.4.2 Avaliação das incapacidades físicas

A avaliação de incapacidades físicas foi realizada no início do tratamento, na qual foram registrados nervos periféricos acometidos (espessados e/ou dolorosos), áreas de hipo/anestesia detectadas pela técnica dos monofilamentos de Semmes-Weinstein, trofismo e força muscular pela técnica VMT (*voluntary muscle test*) e sensibilidade corneana. As alterações encontradas foram anotadas e avaliadas segundo a OMS, sendo calculado o grau de incapacidade pelo grau máximo encontrado no preenchimento do formulário, correspondendo ao grau de incapacidade antes do tratamento (GIAT).

4.4.3 Baciloscopia

No momento do diagnóstico e após seis meses do início do tratamento alternativo, os pacientes foram submetidos a exame baciloscópico, sendo determinado o índice baciloscópico inicial (IB inicial) e o índice baciloscópico após início do tratamento alternativo (IB pós-início do tratamento).

4.4.4 Histopatologia

A avaliação histológica dos fragmentos de biópsia de lesões cutâneas (HE e Wade) foi feita segundo os critérios de Ridley & Jopling, tendo sido, juntamente com o exame dermatoneurológico, determinante para a classificação da forma clínica e histopatológica (RIDLEY e JOPLING, 1966).

4.4.5 Procedimentos clínicos e exames de análises clínicas mensais:

Os pacientes tiveram retorno mensal durante o tratamento alternativo, agendado, para avaliação clínica, entrega, administração supervisionada das medicações e eventualmente consultas adicionais, na vigência de episódios reacionais. Nos três primeiros meses e a cada semestre, os exames de sangue (hemograma, bioquímica, função hepática, renal), urina e coprológico foram repetidos e analisados para detecção de possíveis alterações. No momento da alta, a avaliação de prevenção de incapacidade foi repetida, visando à identificação de comprometimento nervoso.

4.4.6 Estratificação de Risco

Após observação dos sinais, sintomas e exames de análises clínicas, os pacientes foram estratificados conforme suas manifestações, procurando-se diferenciar episódios de reações hansênicas e efeitos adversos às drogas do esquema alternativo. Percebe-se que os efeitos secundários às drogas costumam ocorrer, em sua maioria, de forma precoce, ou seja, logo após o início da terapia, ao contrário das reações tipo 1 ou 2 que em geral demoram mais a aparecerem, por se tratarem de resposta imunológica.

Os riscos eram então estratificados e classificados em leve, moderado e grave, baseados no Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0, publicado em 9 de agosto de 2006 (NIH - CTCAE, 2006). As manifestações leves incluíam sintomas inespecíficos e constitucionais, como fadiga, febre, mialgia, artralgia, cefaléia, insônia, perda de peso e vertigem com poucas repercussões sobre o hemograma, com redução da hemoglobina (inferior a 12,7 para homens e 11,5 para mulheres) e hematócrito (menos que 42% para homens e 36% para mulheres), leucopenia e leucocitose eram consideradas quando inferior a 4500 e superior a 10000, respectivamente, eosinofilia superior a 5%, linfocitose superior a 35%; função hepática (AST/ALT inferior a 2,5X o valor normal) e renal (uréia maior que 40 e inferior a 60 e creatinina superior a 1,3 e inferior a 2,5), listados no quadro 1.

Febre (38< T< 39)	Fadiga ocasional + mialgia + artralgia
Insônia ocasional	Perda de Peso 5-10%
Cefaléia	Prurido localizado + xerose
Rash cutâneo	Constipação ocasional
Hb ≥ 10	Diarréia < 4 episódios
Hemólise sem sintomas	Vômitos até 1 episódio
Hiperpigmentação localizada	Sangramento sem repercussão hemodinâmica/ sem transfusão
Eritema sem dor+ ardência no corpo + ardência ocular	Transaminases/ GGT/ FAL até 2,5X
Bilirrubinas até 1,5 mg/dl	Aumento de Uréia e Creatinina leves

Quadro 1: Estratificação de efeitos adversos leves

Fonte: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NIH - CTCAE, 2006)

Os efeitos secundários moderados abrangiam desde alterações insidiosas, como queda de hemoglobina mais pronunciada, perda de peso e piora de função renal e hepática, a quadros agudos e abruptos, como urticária e broncoespasmo, sinalizando para observação dos

pacientes, substituição ou até interrupção do tratamento, dependendo da intensidade das manifestações conforme quadro 2.

Febre (39 < T < 40)	Fadiga com repercussão sobre as atividades habituais
Urticária < 24h	Necessidade de Medicação IV
Broncoespasmo	Hb entre 8-10
Insônia semanal, sem interferir nas atividades diárias	Queda de 2g/dl, sem necessidade de transfusão
Hiperpigmentação generalizada	Perda de Peso 10-20%
Eritema doloroso	Prurido generalizado
Rash com prurido	Constipação-uso de laxativos e enemas
Diarréia 4-7 episódios	Vômitos 1-5 X
Icterícia	Bilirrubinas 1,5- 3,0
Transaminases/ GGT/ FAL 2,5-5 X	Aumento de Uréia e Creatinina 2x

Quadro 2: Estratificação de efeitos adversos moderados

Fonte: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NIH - CTCAE, 2006)

Os efeitos graves incluíam efeitos persistentes, com alto potencial de morbidade e risco, desta forma indicavam cuidados intensivos do paciente, interrupção imediata da medicação, notificação e avaliação pelo corpo clínico, principalmente em casos de sangramento, vômitos incoercíveis, queda acentuada de hemoglobina, angioedema e alteração importante de função hepática, demonstrados no quadro 3.

Febre (T>40)	Fadiga com grande repercussão sobre as atividades habituais
Edema/ Angioedema	Icterícia + Alteração Hepática
Hb < 8	Necessidade de Medicação IV
Insônia com mudanças nas atividades habituais	Hipotensão
Perda de Peso ≥ 20%	Queda > 2 g/dl, e necessidade de transfusão ou corticóide
Rash com prurido e descamação+ Vesículas e pápulas	Eritema com descamação
Constipação com necessidade de esvaziamento manual	Prurido generalizado com repercussão sobre as atividades habituais
Vômitos ≥ 6	Urticária ≥ 24h
Asterix/ Elevação persistente de Transaminases	Diarréia >7x/dia
Transaminases/ GGT/ FAL 5-20X	Sangramento com transfusão
Aumento de Uréia e Creatinina- IRA >5x	Bilirrubinas 3-10mg/dl

Quadro 3: Estratificação de efeitos adversos graves

Fonte: Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NIH - CTCAE, 2006)

4.4.7 Encerramento do tratamento

Os pacientes que concluíram o tratamento de 24 meses foram submetidos no momento da alta, a novo exame baciloscópico e avaliação de grau de incapacidade. Ressalte-se que, os pacientes de alta após conclusão do tratamento serão acompanhados por um período mínimo de sete anos para observação da eficácia do tratamento.

4.5 Esquema terapêutico utilizado

- Esquema alternativo: clofazimina 300 mg a cada 4 semanas, supervisionado; ofloxacino 400mg/dia + minociclina 100mg/dia + clofazimina 50mg/dia por 6 meses. Em

seguida, administração de 300mg de Clofazimina/mensal supervisionado e 50mg de clofazimina/dia + 400mg de ofloxacina/dia por mais 18 meses.

4.6 Fluxo de procedimentos

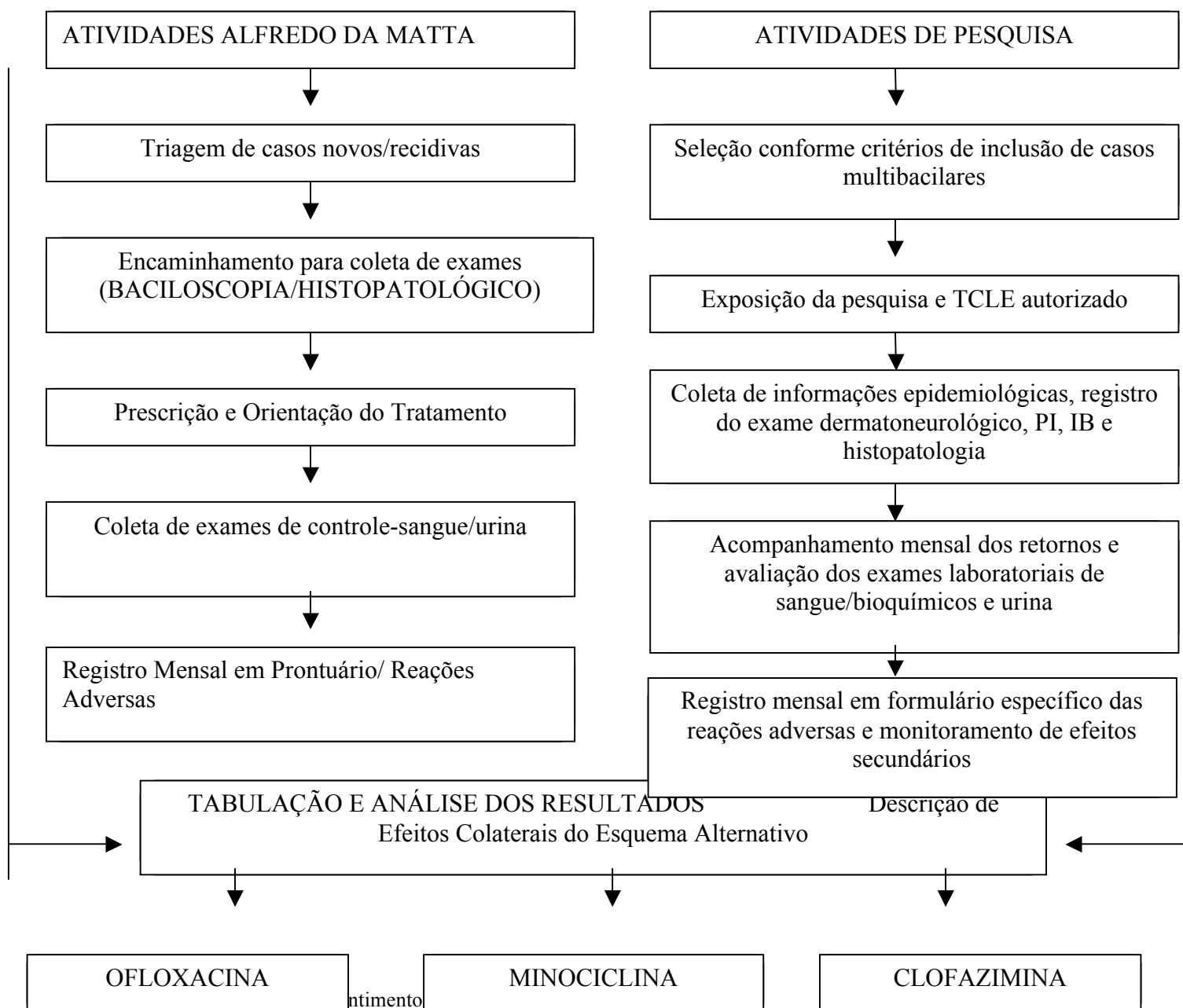


Figura 8 – Fluxo de procedimentos para avaliação da segurança e eficácia das drogas empregadas em esquema alternativo da hanseníase multibacilar

4.7 Confirmação de Casos Suspeitos de Recidiva

- Os doentes que apresentaram novas lesões cutâneas, infiltradas, sugestivas de recidiva foram submetidos a novo exame baciloscópico, biópsia de pele para exame histopatológico e realização de Polymerase Chain Reaction (PCR), a fim de avaliar presença de mutações relacionadas à resistência medicamentosa às drogas utilizadas.
- O diagnóstico clínico de recidiva foi estabelecido quando o paciente apresentou novas lesões cutâneas acompanhadas do aumento de 2+ do índice baciloscópico em relação ao exame prévio e/ou presença de bacilos íntegros.

4.8 Critérios utilizados para classificação dos episódios de reações hansênicas

Episódios de reação reversa foram diagnosticados na presença de eritema e edema em lesões cutâneas, acompanhadas ou não, de neurite, edema nas mãos, pés e face. O eritema nodoso hansênico foi diagnosticado quando o paciente apresentou nódulos eritematosos, dolorosos, acompanhados ou não de outras manifestações como mialgia, espessamento e dor neural, irite, artrite, linfadenopatia, dactilite, orquite, edema e febre.

Em caso de dor espontânea ou à palpação do nervo, acompanhada de espessamento do tronco neural e/ou comprometimento sensitivo ou motor de aparecimento recente (< 6 meses de duração) diagnosticava-se neurite.

4.9 Tratamento e conduta dos episódios de reações hansênicas

O tratamento dos casos reacionais ocorreu em regime ambulatorial. De acordo com o tipo de episódio reacional, foram adotados os seguintes procedimentos:

- Reação Reversa:

1. Os doentes continuaram o esquema alternativo, quando tal quadro se instalou ainda durante os 24 meses e administrou-se prednisona 1mg/kg/dia até remissão dos sintomas dolorosos. Em seguida realizou-se retirada progressiva do corticóide, conforme o esquema recomendado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

2. Quando necessário, os pacientes eram avaliados quanto à imobilização do membro afetado.

3. Em doentes que evoluíssem com neurite grave ou prolongada, não controlada pelo corticóide, avaliava-se indicação de descompressão neural, para alívio dos sintomas dolorosos.

- Eritema Nodoso Hansênico

1. Administrou-se talidomida 100mg a 300mg/dia aos doentes masculino e mulheres fora do período fértil, com retirada gradativa da medicação seguindo recomendação do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

2. Pacientes do sexo feminino em idade fértil foram tratadas com prednisona 1mg/kg/dia reduzindo a dose em 10mg a cada semana, procurando-se evitar uso prolongado de corticóide em pacientes multibacilares.

3. Quando necessário, associava-se a prednisona 1mg/kg/dia à talidomida nos pacientes do sexo masculino com eritema nodoso hansênico necrotizante ou acompanhado de neurite, irite, artrite, dactilite, orquite ou edema em mão e pé reacional.

4. Em doentes que evoluíssem com neurite grave ou prolongada, não controlada pelo corticóide, avaliava-se indicação de descompressão neural, para alívio dos sintomas dolorosos.

4.10 Critérios para suspensão do estudo

Mensalmente os pacientes foram avaliados para avaliação de presença de efeito adverso moderado ou grave que pudesse motivar a suspensão do tratamento alternativo.

4.11 Aspectos Éticos

O trabalho foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Alfredo da Matta e aprovado conforme Parecer N° 020/2011 (Anexo 2).

4.12 Análise Estatística

Os dados colhidos nas fichas clínicas foram armazenados em um banco de dados, criado no Excel da MICROSOFT® OFFICE Excel 2007. De forma preliminar foram realizadas as análises descritivas padrões através do cálculo das medidas de posição, dispersão e estruturação de tabelas e gráficos, além de teste para verificar a aderência dos dados à distribuição normal.

As comparações das variáveis quantitativas foram feita através do Teste t de Student, em que a distribuição surge naturalmente a partir de variáveis aleatórias que seguem a distribuição normal, como teste de diferença entre duas médias, quando a média e variância são desconhecidas. Quando os pressupostos necessários não foram satisfeitos, o teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi o mais apropriado. A relação entre variáveis qualitativas foi observada pela diferença entre proporções, calculada por meio do Teste Exato de Fisher.

Para as análises, os softwares estatísticos utilizados foram o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 16.0, o programa R 2.11 e o aplicativo Epi Info versão 3.5.3.

Em todas as análises foi fixado um nível de significância alpha de 0,05 e um coeficiente de confiança de 95%.

4.13 Análise e Discussão de Resultados

Os resultados foram comparados a outros trabalhos da literatura e discutidos sobre a evolução clínica e laboratorial dos pacientes, avaliação da tolerância aos fármacos, adesão, regularidade e operacionalização do tratamento.

5. RESULTADOS

Durante o período do estudo, 21 pacientes foram incluídos, 17 homens (80,9%) e 04 mulheres (19,1%), com distribuição etária de 26 a 64 anos, cuja média de idade foi $47,6 \pm 11,4$ anos, mediana 52 anos, conforme gráfico 4. Quanto à cor, 18 (85,7%) eram pardos e 03 (14,3%) não pardos.

Verificou-se que 17 pacientes (80,9%) residiam em Manaus e 04 (19,1%) no interior. Dos que residiam na capital, 08 (47,1%) eram da zona leste, 06 (35,3%) da zona norte e 03 (17,6%) da zona sul. Ao verificar o local de moradia, 03 indivíduos (14,3%) eram institucionalizados, residentes na ex-colônia, Hospital Geraldo da Rocha e casos de recidiva. Não houve correlação significativa da institucionalização com as variáveis, reação hansênica e efeitos adversos, demonstrado na tabela 1.

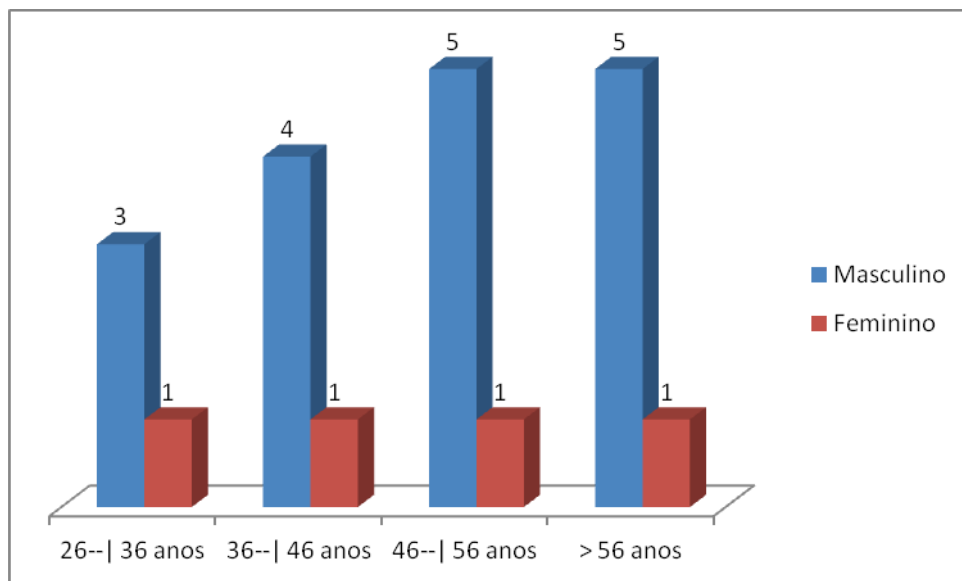


Gráfico 4 : Distribuição quanto ao sexo e faixa etária
Fonte: Excel 2007

Variáveis	Institucionalizado				Total
	Não	%	Sim	%	
Reação Hansênica					
Não	14	87,5	2	12,5	16
Sim	4	80,0	1	20,0	5
	p-valor >0.99				
Recidiva					
Não	3	100,0	0	0,0	3
Sim	15	83,3	3	16,7	18
	p-valor >0.99				
Efeitos Adversos					
Não	13	92,9	1	7,1	14
Sim	5	71,4	2	28,6	7
	p-valor = 0,247				

Teste Exato de Fisher

Tabela 1: Análise das variáveis, institucionalização com os episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença e manifestação de efeitos adversos às drogas do esquema alternativo

Fonte: SPSS, versão 16.0 / Programa R 2.11

Dos pacientes submetidos ao esquema alternativo, todos foram casos multibacilares, sendo, 03 (14,3%) casos de intolerância às drogas do esquema PQT padrão e 18 casos (85,7%) de recidiva da doença.

O motivo para indicação do esquema alternativo nos casos de intolerância às drogas do esquema padrão foi: 01 caso (4,7%) de intolerância à dapsona; 01 caso (4,7%) por síndrome pseudogripal devido à rifampicina e 01 caso (4,7%) apresentou intolerância combinada à dapsona e rifampicina, com quadro de hepatite medicamentosa, manifestações gastrointestinais e alterações enzimáticas de função hepática, com elevação até duas vezes o valor normal.

Entre os pacientes considerados casos de recidiva, 04 (22,2%) foram recidivas precoces, ou seja, até quatro anos após alta por cura de tratamento prévio, os outros 14 (77,8%) apresentaram recidivas após sete anos de alta.

Os pacientes foram submetidos ao exame dermatoneurológico no início do tratamento alternativo e as características clínicas das lesões cutâneas registradas foram: 18 casos (85,7%) com infiltrações difusas e incontáveis nódulos principalmente em abdome e tórax,

cuja evolução demonstrou diminuição do número de lesões após o 2º mês de tratamento em 12 casos (66,7%); 03 pacientes (14,3%) com lesões planas e em menor número, tipo máculas e placas, com evolução favorável após o 1º mês de início do esquema alternativo nos 03 casos. Durante o exame, foram encontrados 20 pacientes (95,2%) com alteração de sensibilidade cutânea térmica e dolorosa. Em relação à cor das lesões, 14 indivíduos (66,6%) apresentaram lesões hipocrômicas e 07 eritematosas (33,1%).

No exame neurológico, foram examinados os nervos supra-orbiculares, auriculares, ulnares, medianos, fibulares, tibiais posteriores e surais, tendo sido anotados os troncos nervosos periféricos espessados e/ou dolorosos, espontaneamente e à palpação. Tais avaliações, realizadas no início do esquema alternativo, demonstraram que 04 pacientes (19,1%) não apresentaram alteração de troncos nervosos periféricos e 17 pacientes (80,9%) possuíam comprometimentos nervosos. Entre os 17 pacientes que apresentaram nervos afetados no exame pré-tratamento alternativo, 15 (88,2%) foram casos de recidiva. Na tabela 2, observam-se os nervos afetados no início do tratamento alternativo.

NERVOS AFETADOS	Nº PACIENTES
Nervo ulnar	10
Nervo tibial posterior	8
Nervo fibular	6
Nervo auricular	3
Nervo mediano	3
Nervo sural	1
Nervo supra-orbicular	1

Tabela 2: Nervos afetados (dolorosos e/ou espessados) antes do esquema alternativo
Fonte: Excel 2007

Quanto à avaliação do grau de incapacidade antes do tratamento (GIAT), os pacientes distribuíram-se da seguinte forma: 16 pacientes (76,2%) com algum grau de incapacidade já no início do esquema, sendo 10 (47,6%) GIAT = 1, 06 (28,6%) GIAT = 2 e 05 pacientes (23,8%) sem comprometimento, portanto GIAT = 0. Quando relacionados aos casos de

recidiva, verificou-se que 55,5% dos casos masculinos e 100% dos femininos tinham incapacidades no início do tratamento alternativo, visualizado no gráfico 5.

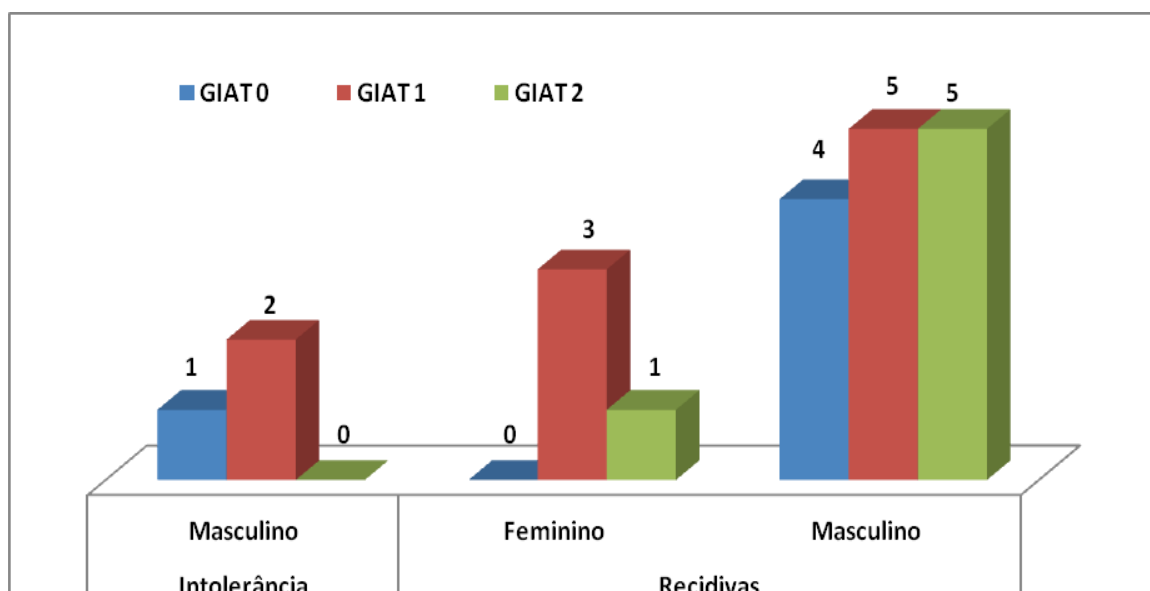


Gráfico 5: Distribuição dos casos de recidiva e intolerância às drogas da PQT padrão, por sexo e grau de incapacidade antes do tratamento alternativo
Fonte: Excel 2007

Entre os pacientes que apresentavam nervos periféricos comprometidos (dolorosos ou espessados à palpação) no início do tratamento alternativo, 14 (82,3%) apresentavam alguma incapacidade (GIAT maior do que zero) e IB inicial médio pré-tratamento alternativo de 3,5% $\pm$ 1,21% e mediana de 3,75%. As variáveis, reação hansênica, recidiva e institucionalização não apresentaram relação significativa, conforme demonstrado na tabela 3.

Variáveis	Nervos Afetados				Total
	Não	%	Sim	%	
GIAT					
0	2	40,0	3	60,0	5
1	1	10,0	9	90,0	10
2	1	16,7	5	83,3	6
p-valor = 0.416*					
IB Inicial					
Media ± DP	2,13 ± 1,71		3,5 ± 1,21		
Mediana (Min - Max)	2,37 (0.0 - 3.75)		3,75 (1,5 - 5,0)		
N	4		17		
p-valor = 0,781**					
Reação Hansênica					
Não	3	18,8	13	81,3	16
Sim	1	20,0	4	80,0	5
p-valor >0.99*					
Recidiva					
Não	1	33,3	2	66,7	3
Sim	3	16,7	15	83,3	18
p-valor = 0,489*					
Institucionalizado					
Não	3	16,7	15	83,3	18
Sim	1	33,3	2	66,7	3
p-valor = 0,489*					

*Teste Exato de Fisher / **Teste T de Student

Tabela 3: Análise das variáveis, nervos afetados com os episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença, institucionalização, grau de incapacidade da doença antes do tratamento alternativo e índice baciloscópico inicial
Fonte: SPSS, versão 16.0 / Programa R 2.11

O espectro clínico-histopatológico, no início do tratamento alternativo, variou da seguinte forma: todos os casos foram multibacilares; conforme classificação clínica, 10 pacientes (47,6%) foram classificados no pólo lepromatoso (LL), 08 pacientes (38,1%) borderline lepromatoso (BL) e 03 pacientes (14,3%) borderline borderline (BB); segundo classificação histopatológica, obteve-se concordância com a classificação clínica em 17 pacientes (80,9%), entretanto, em 04 casos (19,1%), ao contrário da classificação clínica, que foi borderline lepromatoso (BL), o resultado histopatológico foi lepromatoso (LL), portanto

houve significância estatística (Teste Exato de Fisher, $p < 0,001$), conforme demonstrado na tabela 4 e gráfico 6.

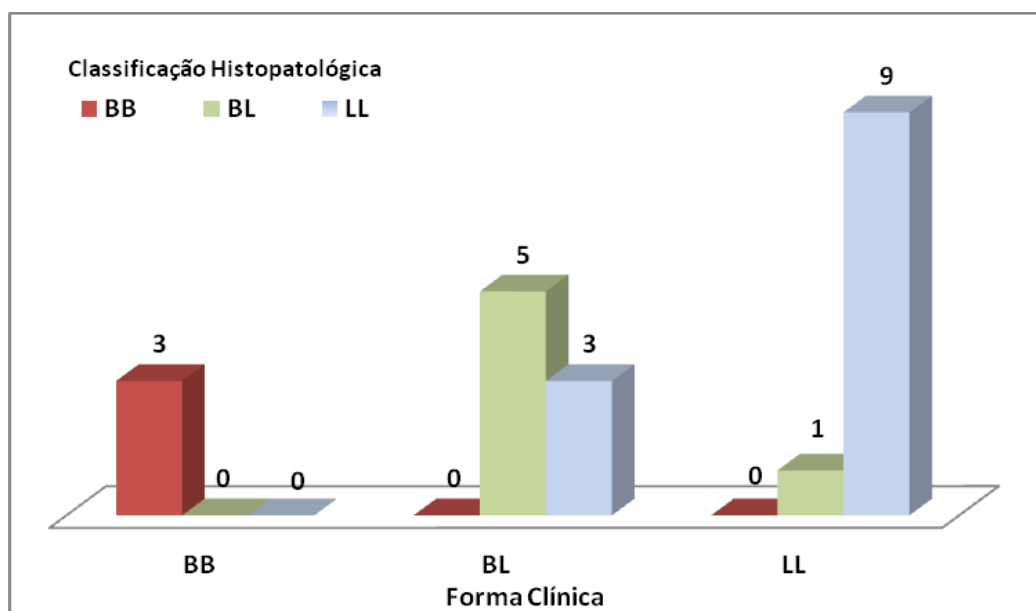


Gráfico 6 : Distribuição da classificação clínica e o diagnóstico histopatológico
Fonte: Excel 2007

Nas análises da forma clínica com as variáveis, episódios de reação hansênica, recidiva, nervos afetados e efeitos adversos às drogas alternativas, não houve correlação estatística significativa. Entretanto, observou-se entre as formas BB e BL maior número de casos de recidiva e nervos afetados. Quanto ao IB antes do tratamento alternativo, verificou-se percentual mais elevado, com mediana de 4,13% e intervalo variando de 1,5% a 5,0% nas formas clínicas LL, conforme tabela 4.

Variáveis	Forma Clínica						Total
	BB	%	BL	%	LL	%	
Classificação Histopatológica							
BB	3	100,0	0	0,0	0	0,0	3
BL	0	0,0	5	83,3	1	16,7	6
LL	0	0,0	3	25,0	9	75,0	12
p-valor < 0,001							
Reação Hansênica							
Não	2	12,5	5	31,3	9	56,3	16
Sim	1	20,0	3	60,0	1	20,0	5
p-valor = 0,384							
Recidiva							
Não	1	33,3	2	66,7	0	0,0	3
Sim	2	11,1	6	33,3	10	55,6	18
p-valor = 0,147							
IB Inicial							
Media ± DP	3,0 ± 1,64		2,5 ± 1,40		3,9 ± 1,05		
Mediana (Min - Max)	2,75 (1,5 - 4,75)		2,25 (0,0 - 4,5)		4,13 (1,5 - 5,0)		
N	3		8		10		
-							
Nervos Afetados							
Não	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4
Sim	2	11,8	6	35,3	9	52,9	17
p-valor = 0,449							
Efeitos Adversos							
Não	3	21,4	7	50,0	4	28,6	14
Sim	0	0,0	1	14,3	6	85,7	7
p-valor = 0,073							

Teste Exato de Fisher

Tabela 4: Análise das variáveis, forma clínica com a classificação histopatológica, episódios reacionais hansênicos, recidiva da doença, índice baciloscópico inicial, nervos afetados e efeitos adversos às drogas do esquema alternativo

Fonte: SPSS, versão 16.0 / Programa R 2.11

A pesquisa de bacilo ácido-álcool-resistente pré-tratamento alternativo (baciloscopia) foi positiva em 20 casos (95,2%), cujo índice baciloscópico variou de 0 a 5%, com média de 3,40% $\pm$ 1,42 e mediana de 3,75% nos casos de recidiva; nos casos de intolerância, a média do IB inicial foi de 2,25% $\pm$ 0,43 e mediana de 2,0%, conforme visualização na tabela 5.

Variáveis	IB Inicial(%)					P-valor
	N	Média	Desvio-Padrão	Mediana	(Amplitude)	
Tipo de Caso						
intolerância	3	2.250	0.433	2.000	(2.000 - 2.750)	0,157
recidiva	18	3.403	1.422	3.750	(0.000 - 5.000)	
Reação Hansênica						
Não	16	3.391	1.378	3.625	(0.000 - 5.000)	0,361
Sim	5	2.750	1.425	2.000	(1.500 - 4.750)	

Teste Mann-Whitney

Tabela 5: Correlação do índice baciloscópico inicial com as variáveis: tipo de caso e reação hansênica
Fonte: SPSS, versão 16.0 / Programa R 2.11

Os pacientes que foram considerados casos de recidiva apresentaram o IB pré-tratamento alternativo alto, maior que 3, com média de 3,40% $\pm$ 1,42 e mediana de 3,75%, conforme se visualiza na tabela 5.

O índice baciloscópico após seis meses em média de tratamento alternativo apresentou discreta diminuição, com variação de 0 a 4,75%, média de 2,80% $\pm$ 1,31 e mediana de 3,0% entre as recidivas; 01 caso ainda não havia completado seis meses de tratamento com esquema alternativo, portanto ainda não havia repetido o exame.

O intervalo, entre a primeira alta por cura e o início do esquema alternativo proposto, em 17 casos (80,9%) foi superior a 10 anos, cuja média foi de 19,8 $\pm$ 10 anos; entre os casos de recidiva, a mediana foi 21 anos, com intervalo mínimo de 04 e máximo de 40 anos, conforme tabela 6.

O intervalo médio de tempo entre a última alta por cura, ou seja, o último esquema terapêutico empregado e o início do esquema alternativo, nos casos de recidiva foi 12,2 $\pm$ 6,5 anos e mediana de 11,5 anos, variando de 3 a 26 anos, conforme tabela 6.

Variáveis	Recidiva				Total
	Não	%	Sim	%	
Intervalo entre a 1ª alta por cura e o início do esquema alternativo					
<10 anos	2	50,0	2	50,0	4
>10 anos	1	5,9	16	94,1	17
Média ± DP	8,33 ± 2,52		21,8 ± 9,5		
Mediana (Min - Max)	8,0 (6.0 - 11.0)		21,0 (4.0 - 40,0)		
N	3		18		
	p-valor = 0,08*				
Intervalo entre o última alta por cura e o início do esquema alternativo					
<10 anos	2	20,0	8	80,0	10
>10 anos	1	9,1	10	90,9	11
Média ± DP	8,33 ± 2,52		12,2 ± 6,59		
Mediana (Min - Max)	8,0 (6.0 - 11.0)		11,5 (3,0 - 26,0)		
N	3		18		
	p-valor = 0,586*				

*Teste Exato de Fisher / **Teste Mann-Whitney

Tabela 6: Correlação dos casos de recidiva e o intervalo de tempo entre a primeira e a última alta por cura e o início do esquema alternativo

Fonte: SPSS, versão 16.0 / Programa R 2.11

Os tratamentos anteriores ao esquema alternativo foram: 07 recidivas pela segunda vez, ou seja, após dois cursos prévios de terapia: 03 casos de recidiva após dois cursos de PQT/MB 24 doses, 01 paciente após um curso de PQT/MB 24 doses e um curso de PQT MB 12 doses, 01 caso após um curso irregular de PQT/MB, seguido de um curso de 24 doses do PQT/MB e outros 02 casos haviam realizado esquema monoterápico com dapsona, seguido de PQT/MB 12 doses. Tratamento monoterápico prolongado com dapsona e longo período sem acompanhamento destes pacientes foi verificado em 03 pacientes, terapia com PQT/MB 12 doses em 03 pacientes, PQT/MB 24 doses em 03 pacientes e 01 caso realizou esquema PB prévio, que consiste na dose mensal de rifampicina 600 mg associada a dapsona 100mg/dia, num total de seis doses, administradas em até nove meses, visualizados na tabela 7. Isso pode ser explicado pela gravidade da doença possivelmente relacionada à persistência bacilar e ao grau de imunidade específica do paciente.

Esquemas Anteriores	Nº Pacientes
PQT MB - 12 doses	4
PQT MB - 24 doses	3
Esquema PB – 6 doses	1
Monoterapia prolongada c/ DDS	3
Monoterapia DDS/PQT MB 12 doses	2
PQT MB 24doses/PQT MB 24 doses	3
PQT MB 24 doses/PQT MB 12 doses	1
PQT MB irregular/PQT MB 24 doses	1
TOTAL	18

Tabela 7: Esquema terapêutico anterior nos casos de recidiva
Fonte: Excel 2007

Os exames de análises clínicas apresentaram função hepática alterada pós-início de tratamento alternativo em 02 casos, em sua maioria, com de ALT, 1,5 a 2X o valor normal; eosinofilia foi detectada em 03 indivíduos. Função renal alterou-se em 01 paciente, com elevação de uréia e creatinina. Os demais exames laboratoriais como: hemograma, glicemia, fosfatase alcalina e bilirrubinas não apresentaram alterações. O exame de sedimento urinário foi normal em todos os pacientes e o exame parasitológico alterado em 01 paciente, no qual foi encontrada *Entamoeba histolytica*.

Quanto aos efeitos adversos, todos os pacientes apresentaram hiperpigmentação cutânea (100%), 07 pacientes (33,3%) tiveram efeitos leves, entre sinais e sintomas constitucionais, gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, renais e urinários (Quadro 4).

Efeitos Adversos	Frequency	Percent	Cum Percent	
Não	13	65,0%	65,0%	
Sim	7	35,0%	100,0%	
Total	20	100,0%	100,0%	

Quadro 4: Frequência de efeitos adversos às drogas do esquema alternativo
Fonte: Epiinfo Versão 3.5.3

A média de tempo para aparecimento dos efeitos secundários, exceto a pigmentação cutânea, foi de $15,2 \pm 25,6$ dias, portanto, logo no início do tratamento, variando de 10 até 90 dias em alguns casos. Não houve registros de manifestações ou alterações laboratoriais moderadas ou graves. Nenhum dos pacientes teve o tratamento alternativo suspenso; aqueles que apresentaram alterações leves e transitórias, de baixa repercussão clínica, foram resolvidos com administração de medicamentos sintomáticos como antieméticos, analgésicos e anti-histamínicos (Gráfico 7).

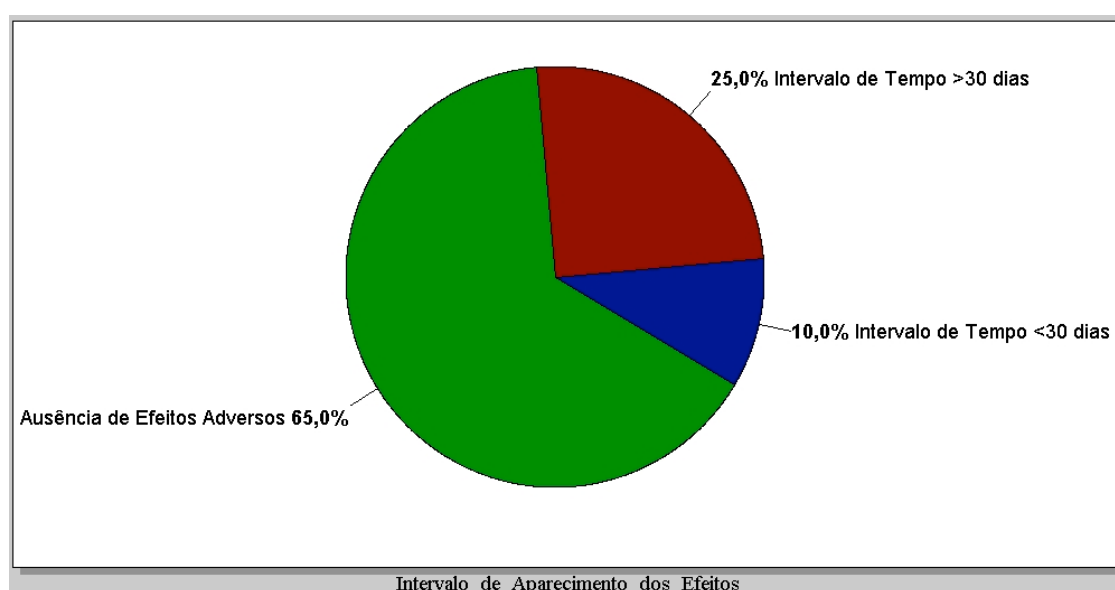


Gráfico 7: Intervalo de tempo dos efeitos adversos às drogas do esquema alternativo
Fonte: Epiinfo Versão 3.5.3

Dentre os 07 pacientes que desenvolveram efeitos adversos leves às drogas alternativas, 06 tiveram classificação clínica inicial como LL (Teste Exato de Fisher, $p = 0,073$). Quando avaliada a classificação histopatológica, verificou-se absoluta concordância entre os casos classificados na histopatologia como LL e manifestação de efeitos adversos, ou seja, dos 07 pacientes todos eram lepromatosos lepromatosos (Teste Exato de Fisher, $p = 0,0102$).

Os efeitos adversos detectados e acompanhados totalizaram 37 manifestações leves. Entre os sinais e sintomas constitucionais, 12 (32,4%) foram registrados da seguinte forma: 03 relatos de fadiga, 02 relatos de mialgia, 03 relatos de artralgia, 01 relato de cefaléia, 03

relatos de insônia; 10 (27%) alterações cutâneas e oculares conforme segue: 02 relatos de prurido, 06 casos de xerodermia e 02 relatos de ardência nos olhos; 04 (10,8%) alterações hematológicas: 04 achados de eosinofilia; 02 (5,4%) alterações hepáticas: 02 aumentos de transaminases (AST e ALT); 08 (21,6%) alterações gastrointestinais: 03 casos de dor abdominal, 02 relatos de náuseas, 01 caso de vômitos, 01 caso de diarreia, 01 queixa de hiporexia; 01 (2,7%) alteração renal e urinária: 01 aumento de uréia e creatinina (Tabela 8). A queixa de hiperpigmentação da pele foi a queixa mais frequente e atribuída à clofazimina.

Sistemas	Efeito Adverso	Total
Gerais	Fadiga	3
	Mialgia	2
	Artralgia	3
	Cefaléia	1
	Insônia	3
Cutâneos e Mucosas	Prurido	2
	Xerose	6
	Ardência nos olhos	2
Hematológico	Eosinofilia	4
Hepático	Aumento de Transaminases	2
Gastrointestinal	Dor Abdominal	3
	Náuseas	2
	Vômitos	1
	Diarréia	1
	Hiporexia	1
Renal	Aumento da Uréia e Creatinina	1
TOTAL		37

Tabela 8: Distribuição dos efeitos adversos às drogas do esquema alternativo, por sistemas
Fonte: Excel 2007

As reações hansênicas, tipo 1 (reversa) e tipo 2 (eritema nodoso) foram diagnosticadas em 05 pacientes (23,8%) durante o tratamento, destes, 04 (80%) apresentaram eritema nodoso hansênico e 01 indivíduo (20%) apresentou, concomitantemente, reação reversa e infecção aguda por varicela. O início dos episódios reacionais hansênicos foi após o 6º mês de início do esquema alternativo, tais reações foram variáveis de intercorrências, sobrepondo-se aos efeitos secundários às drogas, portanto não foram incluídas como efeitos adversos, mas sim em análise à parte, já que todas responderam à introdução de medicações específicas para

cada caso, como a prednisona e talidomida. Não houve necessidade de imobilização de membro nem indicação de descompressão cirúrgica em nenhum paciente.

Outros 03 pacientes (14,2%) apresentaram fatores que confundiram os quadros de efeitos colaterais, como tratamento concomitante para tuberculose em 01 caso (4,7%), 01 caso (4,7%) de eritema polimorfo por amoxicilina devido infecção de vias aéreas superiores e 01 caso (4,7%) de escabiose, o qual fez uso de ivermectina. Desta forma, devido sintomas constitucionais e principalmente gastrointestinais apresentados por tais pacientes e que melhoraram após os quadros mencionados, os mesmos também não foram considerados como casos de reação à medicação alternativa.

Do total de pacientes, 05 indivíduos (23,8%) concluíram o tratamento, apenas 01 ainda estava em uso de minociclina na época da consolidação destes dados, portanto abaixo de seis meses da terapia. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de $13,7 \pm 7$ meses, variando de 4 a 24 meses. Lembrando que 16 pacientes (76,2%) continuam realizando o tratamento alternativo e sendo monitorados em relação a reações hansênicas, pesquisa de resistência medicamentosa primária e secundária e efeitos secundários às drogas.

Quanto à adesão dos pacientes ao esquema alternativo, verificou-se que 14 pacientes (66,6%) já realizaram pelo menos 12 doses, no período de 12 meses, e que 50% dos indivíduos, haviam completado 16 doses das 24 preconizadas. Apenas 01 paciente abandonou o tratamento no 9º mês, devido deslocamento para o interior, sendo localizado e resgatado após 6 meses, inclusive reiniciando o esquema alternativo em vigência de episódio reacional tipo eritema nodoso hansênico, estando atualmente em tratamento com talidomida e esquema alternativo na 18ª dose, com melhora clínica e redução do índice baciloscópico.

6. DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença crônica, com múltiplos fatores e intercorrências, como tratamento complexo, tempo de acompanhamento e vigilância prolongada. A ausência de trabalhos que demonstrem a efetividade e segurança do esquema alternativo proposto, contendo a combinação de drogas ofloxacina, minociclina e clofazimina, ressalta a importância deste estudo. Por se tratar de estudo pioneiro e as recidivas da doença serem eventos raros, o número de pacientes acompanhados foi proporcional às taxas de recidiva que foram notificadas, em 2010 e 2011, pela Fundação Alfredo da Matta.

Dos casos de recidiva, vale ressaltar que, vinte e seis pacientes foram selecionados e acompanhados durante o tratamento, entretanto foram excluídos cinco da análise de dados, por possuírem idade igual ou superior a 65 anos. Entretanto, por serem indivíduos que já haviam realizado tratamento monoterápico com dapsona ou recebidos PQT/MB, além de casos de recidiva da doença, o esquema alternativo proposto foi opção de escolha.

A maior prevalência da hanseníase, encontrada no sexo masculino é relatada na literatura, assim como as altas porcentagens de formas clínicas lepromatosas e índices baciloscópicos elevados mesmo após tratamentos prévios, dado relevante pelo caráter infectante, provável resistência medicamentosa e possibilidade de sequelas, com maiores índices de incapacidade física, devido ao longo tempo que os pacientes permanecem expostos ao bacilo (AQUINO, 2003; PAVANI, 2008).

A média de idade neste trabalho, de 47 anos, ocorreu em virtude de muitos pacientes terem idade superior a 40 anos e a maioria ser caso de recidiva. Diniz et al., encontraram média de 46 anos, para pacientes com idade mínima de 14 anos e máxima de 91 anos.

Verificou-se que 14,3% dos pacientes residiam em ex-colônias. Um fato conhecido é a institucionalização dos indivíduos, residência em asilos ou alojamentos coletivos, associadas às precárias condições de moradia, além da influência de condição socioeconômica

desfavorável e a resposta imunológica ao *Mycobacterium leprae* poder favorecer maior risco de adoecimento, transmissão e reincidência dos casos de hanseníase (FERRREIRA; IGNOTTI e GAMBA, 2011).

Houve melhora significativa das lesões nos primeiros três meses de tratamento alternativo, com diminuição do número de lesões e melhora do aspecto infiltrativo inicial. Tal resultado é corroborado por outros trabalhos, contendo a combinação de drogas ofloxacina e minociclina, consolidando o poder bactericida destas drogas (VILLAHERMOSA et al., 2004). Fajardo et al., demonstraram que ao fim de seis meses de minociclina, administrada por trinta dias em 300mg/dia, seguido de cinco meses com dose diária de 100mg, todos os pacientes (12 casos) apresentaram melhora clínica com discreta redução do índice baciloscópico médio e do índice logarítmico de bacilos no exame de biópsia (FAJARDO et al., 1995).

Entre os fármacos avaliados em relação às suas atividades contra o *M. leprae*, destacam-se a ofloxacina (OFX), a minociclina (MNC) e a claritromicina (CLA) utilizados combinados como esquemas alternativos no tratamento dos doentes. Verifica-se que a associação claritromicina e minociclina tem alto poder bactericida contra o *M. leprae* e uma única dose desta associação com ou sem ofloxacina oferece boa atividade bactericida contra o bacilo em pacientes imunocompetentes (BAOHONG, 1996). Entretanto, fator limitante é a ausência de estudos controlados contendo a associação das três drogas clofazimina, ofloxacina e minociclina, desde evolução baciloscópica, histopatológica até ocorrência de efeitos adversos. Os registros encontrados reportam estudos de outros esquemas terapêuticos como alternativas à PQT, como a associação de rifampicina, minociclina e ofloxacina, em doses mensais supervisionadas, conhecido, como esquema ROM, associação de ofloxacina à rifampicina e à PQT/MB ou esquemas com claritromicina associada à combinação ofloxacina e minociclina (CUNHA, 2001).

O acometimento dos nervos foi sempre reconhecido como perigoso e capaz de conduzir ao dano neural, isto é, alteração da função sensitiva e/ou motora. As alterações neurológicas são subjacentes a todas as formas de hanseníase, sendo os episódios de neurite considerados fatores determinantes na ocorrência de incapacidades. A neurite franca é definida como a presença de dor, espontânea ou à palpação, num tronco nervoso periférico, acompanhada ou não de comprometimento da função (PIMENTEL et al., 2003).

Demonstrou-se que os nervos periféricos, mais frequentemente acometidos, no momento do diagnóstico foram nervo ulnar, nervo tibial posterior e nervo fibular. Ressaltando, que o exame desses troncos nervosos deve ser enfatizado no exame neurológico inicial dos pacientes multibacilares, pois a maioria das incapacidades e/ou deformidades em hanseníase é consequência de dano neural. Pimentel et al., observaram que 67% dos pacientes tinham acometimento nervoso no exame inicial e encontraram os nervos ulnar, tibial posterior, fibular e auricular entre os mais acometidos.

Observou-se que 76,2% dos pacientes estudados apresentavam grau de incapacidade antes do tratamento alternativo (GIAT) maior que zero. Em estudos envolvendo pacientes multibacilares, a frequência de incapacidades presentes no momento do diagnóstico é variável. Pimentel *et al.* demonstraram que 56,4% dos pacientes estudados apresentavam grau de incapacidade antes do tratamento (GIAT) diferente de zero; Croft et al. encontraram 45,7% de pacientes multibacilares com grau de incapacidade maior do que zero no momento do diagnóstico; e Schipper et al. encontraram 64% de incapacidades antes do tratamento (grau de incapacidade 1 ou 2) entre 78 pacientes multibacilares estudados. Neste estudo, procurou-se correlacionar a detecção de nervos periféricos dolorosos e/ou espessados no início do esquema alternativo com o estabelecimento de incapacidades já no exame inicial, entretanto não houve significância estatística entre as duas variáveis, talvez pela amostra ser pequena.

A classificação clínica mostrou correlação estatisticamente significativa com a histopatologia, ressaltando a experiência dos avaliadores clínicos na observação e caracterização da quantidade e forma das lesões.

Algumas correlações não puderam ser realizadas, como a evolução do grau de incapacidade no início e no momento de alta do esquema alternativo, pois o tempo de tratamento do esquema impossibilitou a realização do grau de incapacidade final em dezesseis pacientes, porque ainda estavam em tratamento.

Dos pacientes que desenvolveram efeitos secundários às drogas do esquema alternativo, 85,7% foram classificados clinicamente como lepromatosos lepromatosos (LL) e, histopatologicamente, 100% foram classificados como LL.

Verificamos que 07 (33,3%) pacientes apresentaram efeitos adversos às drogas do esquema alternativo, totalizando 37 sinais, sintomas e/ou alterações em exames laboratoriais. Das 37 análises clínicas e manifestações secundárias às drogas alternativas, 17 (45,9%) queixas e alterações laboratoriais foram provavelmente ocasionadas pela ofloxacina, principalmente gastrointestinais, hepáticas e sintomas constitucionais; 08 (21,6%) relatos de prurido e xerodermia, associada à clofazimina, sendo a hiperpigmentação da pele a alteração mais frequente atribuída a clofazimina, presente em todos os pacientes (100%); 12 (32,4%) outras manifestações inespecíficas não conseguiram ser isoladas ou associadas à apenas uma droga do esquema, sendo comuns às três; não houve nenhuma queixa específica que pudesse ser associada à minociclina. Não houve registro de efeitos adversos que levassem à interrupção do tratamento alternativo em nenhum paciente.

O tempo de aparecimento dos sinais e sintomas secundários às drogas, em geral após duas semanas do início do tratamento alternativo, é corroborado em trabalhos e ensaios clínicos da ofloxacina e minociclina. Durante estudo desenvolvido com minociclina, em pacientes com hanseníase lepromatosa, durante seis meses, verificou-se que os efeitos

secundários como vertigem, dor abdominal e diarreia foram notados apenas na primeira semana de tratamento em poucos pacientes, além de pigmentação generalizada marrom clara e azul ao redor das lesões antigas (FAJARDO, 1995).

Dados sobre efeitos adversos de agentes bactericidas alternativos em uma amostra de 30.000 prontuários, da classe das fluoroquinolonas como a ofloxacina variaram de 4 a 8%, em poucos casos com a necessidade de descontinuar a terapia em 1 a 2,6% dos pacientes. As principais manifestações envolveram o trato gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal) em 1 a 5 % dos pacientes, seguido de efeitos no sistema nervoso central (tontura, cefaléia e insônia) em 0,1 a 0,3% dos pacientes e cutâneos em 0,5 a 2,2%. As elevações das enzimas hepáticas ocorreram em 1,8 a 2,5% dos pacientes, eosinofilia em 0,2 a 2%. Em sua maioria, os efeitos adversos foram leves e transitórios, em poucos casos houve necessidade de suspensão da droga (HALKIN, H., 1988; JUNGST, G. e MOHR, R., 1987).

Em outros trabalhos, verificou-se que a maior parte dos efeitos adversos foi classificada como manifestações constitucionais, cutâneas e gastrointestinais, em ordem decrescente. As queixas de cefaléia, tontura, insônia e alterações gastrointestinais como dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia foram atribuídas principalmente à ofloxacina. Quadros de tontura isolada e pigmentações cutâneas cinza claro ou azuladas, de forma localizada ou em mucosas foram atribuídas mais à minociclina e ressecamento de pele, ictiose, xerose e pigmentação generalizada à clofazimina (HALKIN, H., 1988; JUNGST, G. e MOHR, R., 1987).

Em outro teste clínico da ofloxacina, desconforto epigástrico foi relatado e ocorreu dentro de uma semana da ingestão inicial, náuseas, salivação e vertigem ocasional, inclusive com recorrência destes sintomas durante o período de tratamento, mas sem gravidade, resolvidos com medicações sintomáticas, sem necessidade de interrupção do tratamento. Não

houve alterações no sistema nervoso central, nem resultados anormais nos exames laboratoriais (hematológico, urina, função renal e hepática) (TRANQUILINO, 2004).

Quanto ao uso da minociclina, alterações cutâneas e pigmentares são os principais efeitos, como eritema multiforme, surgimento de lesões pigmentadas azuladas na pele e mucosa oral, pigmentação de partes moles, mancha em dentes decíduos e permanentes, pele, unhas, ossos, tireóide, mucosa e esclera. O uso prolongado, superior a um ano pode causar hepatite medicamentosa; apesar da hepatotoxicidade das tetraciclina ter sido descrita logo após sua introdução, em 1950, atualmente existem menos de 200 casos relatados na literatura (BAOHONG, 1998).

A clofazimina por ser um corante reconhecido como causador de pigmentação cutânea, que se acentua com o sol, deixando a pele seca, com aspecto ictiósico, e mais sujeita a eczematizações, foi a droga que apresentou efeito secundário relatado em 100% dos pacientes. Pode ainda ocasionar manifestações digestivas, mas sem grandes repercussões, na dose de 50 a 100 mg/dia. Em doses maiores até 300 mg/dia, para tratamento de reações de eritema nodoso hansênico, os efeitos gastroenterológicos são mais frequentes, devido ao depósito de cristais da droga na parede intestinal. Os sintomas podem ser desde dispepsia leve até abdome agudo, hiperpigmentação e ictiose (OPROMOLLA, 1997).

Trabalhos seguiram detalhando os efeitos adversos ao esquema padrão. Em um deles, houve predominância de efeitos adversos em pacientes multibacilares, com 37,9% (71 casos), de uma população de 187 pacientes, sendo atribuídos principalmente às sulfonas, seguidos da rifampicina e em menor escala à clofazimina (GOULART et al, 2002). Em outro estudo, de uma amostra de 176 pacientes, 79 (44,9%) indivíduos tiveram efeitos relacionados a um ou mais componentes do esquema padrão, com intervalo médio de dois meses, do início até o aparecimento dos sinais e sintomas, para dapsona; três meses para rifampicina e sete meses para clofazimina (HARMINDER SINGH et al, 2011).

Das três drogas utilizadas no esquema padrão, somente a rifampicina tem alto poder bactericida para o *Mycobacterium leprae*. Embora seja reconhecida eficácia alta e segurança da combinação PQT recomendada pela OMS, verificou-se que em pacientes paucibacilares há alta taxa de cura, mas em pacientes multibacilares existem trabalhos que demonstram proporções aumentadas de recidivas após 12 e até 24 meses de terapia, particularmente naqueles com índices baciloscópicos elevados pré-tratamento. Tratamento PQT/MB irregular e monoterapia com dapsona representam possibilidade de resistência medicamentosa e limitações para cura de indivíduos com baixa resposta imune podendo resultar em recidivas. Nas últimas duas décadas, antimicrobianos da classe das fluoroquinolonas, macrolídeos e tetraciclina demonstraram alto poder bactericida e maior rapidez na eliminação de bacilos viáveis do que clofazimina e dapsona, apresentando-se como condição para composição de tratamento alternativo nos casos de intolerância ou resistência às drogas do esquema PQT, principalmente à rifampicina, considerada a droga esteio do esquema padrão (TRANQUILINO et al., 2004).

Desse modo, esquema alternativo combinado, contendo clofazimina, minociclina e ofloxacina, poderá ser uma opção eficaz de tratamento para hanseníase nestas situações, principalmente nos casos de resistência às drogas PQT/MB. A boa tolerabilidade ao esquema, observada nestes vinte e um pacientes, com nenhum registro de efeitos adversos que levassem a suspensão do tratamento, apenas efeitos adversos leves e limitados, proporcionam melhor adesão e regularidade do tratamento.

Outro aspecto importante é a oportunidade de acompanhamento e fixação do esquema por período pré-estabelecido, ou seja, 24 meses, portanto, buscando-se padronização e segurança na escolha desta opção de tratamento, aumentando a cooperação dos pacientes.

Quanto aos custos e a operacionalização, os antimicrobianos minociclina e ofloxacina são drogas de custos elevados, fator limitante para ampliação e uso do esquema. A

operacionalização mostrou ser muito semelhante ao esquema padrão com doses diárias e mensais supervisionadas. A administração supervisionada ainda é muito importante para garantir a regularidade ao tratamento, prevenção de incapacidades e controle de possíveis efeitos adversos, impedindo ou até resgatando em tempo hábil, os eventuais faltosos e abandonos de tratamento.

Reações hansênicas foram observadas e tratadas em 23,8% dos pacientes durante o tratamento alternativo, com boa resposta clínica após administração de prednisona e talidomida. Ressalte-se que com a expansão do número amostral, esta proporção de episódios reacionais deve aumentar. Essas reações variam de leves a graves e podem comprometer bastante a resposta terapêutica, principalmente pela sobreposição de manifestações clínicas. Os esquemas poliquimioterápicos atuais contendo drogas bactericidas contra o *M. leprae* resultam na destruição da maior parte dos bacilos logo no início do tratamento. Entretanto, a eliminação dos restos bacilares depende da imunidade celular, que nos pacientes hansênicos multibacilares está deprimida ou ausente, ocorrendo risco de eritema nodoso hansênico e manifestação de incapacidades (MENDONÇA et al., 2008; PIMENTEL, et al, 2003). Fajardo et al. demonstraram com o uso da minociclina, ausência de casos reacionais durante seus primeiros meses de uso e confirmam o efeito antibacteriano precoce da droga sobre as lesões clínicas e a viabilidade do *Mycobacterium leprae* (FAJARDO et al., 1995).

Trabalhos anteriores demonstraram taxas de recidiva de hanseníase pós PQT padrão baixas, de 0,72% para os pacientes MB (OPROMOLLA, 1997); Marója et al., que encontraram taxa de 0,95% em análise retrospectiva de 1982 a 2001 no Amazonas; Diniz et al. que demonstraram taxa de 1,12%, do total de 104 casos em análise retrospectiva de 2000 a 2005 (DAUMERIE, D.; PANNIKAR, V., 1995; OLIVEIRA, M. L. W, 1997). O acompanhamento por longo período conduzido em Cebu, Filipinas, demonstrou taxa de recidiva absoluta de 4,6%, com recidivas tendo ocorrido entre seis e dezesseis anos após

conclusão do tratamento PQT padrão 24 doses. Outra pesquisa realizada no mesmo centro procurou determinar frequência, intervalo de tempo e possíveis fatores de risco para recidiva em pacientes submetidos à PQT padrão 12 doses e acompanhados pós-tratamento por período mínimo de quatro anos até nove anos de seguimento e monitorização regular de sinais indicativos de recidiva, dos quais somente um caso de recidiva foi detectado, indicando 0,33% de recidiva em taxa absoluta ou 0,52 por 1000 pacientes/ano (MAGHANOY, 2011). Alguns autores chamam atenção para estudos de avaliação de recidiva da hanseníase, pois não são uniformes no cálculo da taxa de recidiva, sendo a taxa pessoas ano de recidiva, a mais adequada para análise, calculada pelo número de recidivas multiplicado por 1000 e dividido pelo número de pessoas ano de acompanhamento, cujo valor aceitável é até 5% de recidiva (DINIZ et al., 2009). Avaliando-se o modo de entrada no registro informado como casos de recidiva, este trabalho demonstrou que, no estado do Amazonas, a proporção foi de 5,3% dos casos registrados em 2010, na Fundação Alfredo da Matta. Em comparação aos anos 2008 e 2009, houve declínio diretamente proporcional de 10,8% e 4,0%, respectivamente (FUAM-Boletim Epidemiológico, 2010).

Destaca-se que sete pacientes apresentaram um segundo quadro de recidiva da doença, pois haviam concluído dois esquemas terapêuticos anteriores. Destes, três indivíduos haviam tratado com dois ciclos de PQT/MB 24 doses. Nove pacientes (50%) realizaram pelo menos um ciclo prévio de PQT MB 24 doses. Isso pode ser explicado pela gravidade da doença possivelmente relacionada à persistência bacilar, ao grau de imunidade específica do paciente, reinfecção ou resistência medicamentosa.

Nessa pesquisa, casos classificados clinicamente como LL ou BL foram mais relacionados à recidiva, assim como índice baciloscópico inicial alto ($IB \geq 3$). Outros estudos corroboram que pacientes relacionados às formas BL, LL e com alto IB ($IB \geq 2+$) no

tratamento inicial têm maior risco de recidiva (CELLONA et al., 2003; GELBER et al., 2004; MORAES, et al., 2006; GIRDHAR et al., 2000; OPROMOLLA, 2000).

O intervalo de tempo demonstrado, entre a primeira alta por cura até o tratamento alternativo, expõe um problema importante observado nos centros especializados que é o longo acompanhamento dos pacientes com doenças crônicas como a hanseníase. Especialmente em casos de recidiva da doença como demonstrado neste estudo, com alta proporção de indivíduos com incapacidades físicas em grande parte irreversíveis, além de outras repercussões de ordem psicossocial e econômica, em função da necessidade de um curso de tratamento, saber-se novamente doente, ser potencialmente infectante e ainda risco de provável resistência medicamentosa. Estes vários aspectos trazem maior complexidade ao acompanhamento dos pacientes, exigindo empenho da equipe de saúde para o minramento dos mesmos. Outro aspecto importante é que 80,9% dos casos de recidiva apresentavam intervalo de tempo superior a dez anos do primeiro tratamento até o esquema alternativo; e o tempo médio entre o último tratamento e o esquema alternativo foi de 11,6 anos.

Fato observado e que é descrito em outros trabalhos é o tempo de aparecimento das recidivas, em 04 casos verificou-se recidiva precoce, até 04 anos após alta por cura, com 01 paciente, tendo realizado esquema paucibacilar, 01 caso de terapia PQT/MB irregular, seguida de PQT/MB 24 doses e dois casos de retratamento, ou seja, recidiva pela segunda vez, após dois cursos do esquema PQT/MB. Nos demais 14 pacientes, o período de recidiva variou de 7 a 26 anos, portanto considerados recidivas tardias. Nos casos, cujo tempo entre o último tratamento e a recidiva foi superior a 15 anos, é questionado se os casos são realmente reativações de organismos persistentes ou reinfecções. Na inexistência de métodos que comprovem a reinfecção, é razoável considerar os casos de recidivas como persistência bacilar, contudo, assim como em outros trabalhos, reinfecção nestes pacientes não pode ser descartada (GIRDHAR, B. K.; GIRDHAR, A.; KUMAR, A., 2000).

O período de incubação de recidiva da hanseníase costuma ser bifásico, onde as recidivas precoces resultam de terapia medicamentosa, irregular, inadequada ou classificação clínica equivocada, e as recidivas tardias se originam de reativação de organismos persistentes ou de reinfecções (GIRDHAR, B. K.; GIRDHAR, A.; KUMAR, A., 2000). Os pacientes MB normalmente recidivam após cinco anos da alta por cura, sendo que os doentes de maior risco são os que apresentam maior carga bacilar, ou seja, índice baciloscópico inicial maior ou igual a quatro e final maior que dois ou três (GELBER, R.H.; BALAGON, M. V.; CELLONA, R. V., 2004; NORMAN, G.; JOSEPH, G.; RICHARD, J., 2004).

Recidivas após tratamentos contendo rifampicina costumam ocorrer tardiamente, usualmente após cinco anos da terapia. Norman et al., mostraram pacientes que recidivaram após vinte anos de alta por cura, sendo que as duas recidivas ocorreram após monoterapia com dapsona, seguida de um curso de PQT/MB (NORMAN, G.; JOSEPH, G.; RICHARD, J., 2004).

A complexidade da vigilância epidemiológica da doença, tratamentos anteriores realizados pelos doentes com monoterapia com DDS e/ou PQT irregular ou ainda, com um ou mais ciclos de PQT/MB são fatores contributivos e limitadores para o manejo dos esquemas terapêuticos seja o PQT/MB ou alternativos.

Portanto, há necessidade de seguimento destes pacientes por longo período para consolidar o esquema alternativo como opção de tratamento efetivo e seguro, pois os casos de recidiva da doença com suspeita de resistência medicamentosa é fator preocupante por representar ameaça à PQT padrão e consequentemente à saúde pública nos países endêmicos.

Os dados obtidos neste estudo reforçam norma ministerial que preconiza a atenção às essas situações em serviços de referência, visando a que os pacientes possam estar sob os cuidados de equipe com experiência acumulada no manejo de doença insidiosa e de progressão lenta, como a hanseníase, com muitas variáveis associadas à recidiva da doença.

Salientando-se daí, a importância no acompanhamento e vigilância destes pacientes após a cura para detecção precoce de intercorrências, recidivas, reações e reinfecções, inclusive com controle de contatos, interrompendo a cadeia de transmissão e impedindo as sequelas e deformidades. O aspecto sociocultural dos indivíduos, como conhecimento, atitudes e prática sobre a hanseníase e o acesso às informações, pode influenciar na adesão do tratamento. A educação permanente e mobilização social como estratégias facilitadoras para o sucesso do tratamento assumem vantagens na implementação das ações de controle da doença. Medidas de prevenção da reincidência da doença envolvem uma série de responsabilidades, desde a tomada de decisão política de saúde até a qualidade do atendimento (FERREIRA; IGNOTTI e GAMBA, 2011).

7. CONCLUSÃO

7.1 Efeitos adversos limitados foram observados durante a aplicação do esquema alternativo. A ofloxacina foi a droga responsável por 45,9% destes efeitos, principalmente com manifestações gastrointestinais, como dor abdominal, náuseas, vômitos, cefaléia e insônia. A clofazimina foi a droga mais relacionada à hiperpigmentação cutânea, relatada e observada em 100% dos pacientes, efeito intensamente descrito na literatura e outras alterações cutâneas como prurido e xerodermia. Não houve nenhum caso de efeito adverso relacionado à minociclina. Todos os efeitos registrados foram classificados como leves. Não houve registro de efeitos adversos moderados ou graves que levassem à interrupção ou suspensão do tratamento alternativo em nenhum paciente.

7.2 Houve melhora clínica e baciloscópica nos primeiros seis meses de tratamento, com diminuição do número de lesões, do aspecto infiltrativo inicial e discreta redução do índice baciloscópico, sinalizando boa resposta ao tratamento.

7.3 A presença de grau de incapacidade 1 ou 2 antes do tratamento alternativo, demonstra a complexidade e gravidade dos pacientes selecionados, principalmente quanto às sequelas e deformidades.

7.4 A classificação clínica mostrou correlação estatisticamente significativa com a histopatologia, ressaltando a confiança e precisão da avaliação clínica no diagnóstico da doença.

7.5 A regularidade e manutenção da prescrição da minociclina enfrentaram alguns obstáculos, no início, o abastecimento da medicação foi interrompido pelo Ministério da Saúde, entretanto apesar da existência de recurso financeiro para compra da medicação, a não disponibilidade da droga na cidade para aquisição, no período de abril a dezembro de 2011, motivou a manipulação da minociclina em farmácias magistrais.

7.6 A operacionalização do esquema alternativo foi semelhante ao esquema padrão, com administração de doses supervisionadas mensais e doses auto-administradas pelos pacientes em domicílio, com retornos mensais para reavaliação clínica e recebimento da medicação.

7.7 Regularidade e adesão ao esquema foram importantes para avaliar o comprometimento do paciente e da equipe de saúde quanto à sensibilização em relação à doença e tratamento. Verificou-se que daqueles pacientes que completaram o primeiro ano do esquema alternativo, ocorreu apenas um caso de abandono, por deslocamento de domicílio, mas que fora contactado, pela equipe da Fundação, e resgatado para continuar o tratamento. Nesta análise, 14 pacientes (66,6%) realizaram 12 doses, em 12 meses, portanto sem irregularidade ou prejuízo ao protocolo, indicando boa aceitabilidade e adesão às drogas. O fato de poucos efeitos colaterais terem sido observados e registrados demonstra e corrobora a boa tolerabilidade e adesão ao esquema.

7.8 Reações hansênicas foram observadas após os seis meses iniciais do esquema alternativo, demonstrando respostas imunológicas e intercorrências agravantes da doença.

7.9 Apesar de ser considerado evento raro, as crescentes recidivas da doença sinalizam problema complexo e de transcendência multivariável, com perpetuação de bacilos viáveis, gens mutacionais de resistências às drogas e consequências incapacitantes e deformantes, que dificultam a eliminação da doença.

8.0 Casos de recidiva após dois cursos de PQT/MB norteiam para suspeição de resistência medicamentosa e para a gravidade da doença, motivando pesquisas e descobertas de novas opções terapêuticas.

8.1 Longos intervalos de tempo entre primeiro tratamento, última alta por cura e o início do esquema alternativo indicam uma maior complexidade no manejo desses pacientes já acometidos por doença de grande transcendência como a hanseníase, requerendo

intensificação de monitoramento durante e pós-tratamento desses casos por período mínimo de sete anos.

8.2 Apesar de amostra limitada, fato importante foi a detecção de casos de recidiva entre pacientes residentes em ex-colônias, inclusive dois destes casos haviam sido tratados com um curso de poliquimioterapia previamente (PQT/MB), um paciente fez ciclo de 24 doses e o outro ciclo de 12 doses.

8.3 Fator ainda limitante é a ausência de estudos controlados contendo a associação das três drogas clofazimina, ofloxacina e minociclina, desde evolução baciloscópica, histopatológica até ocorrência de efeitos adversos.

8.4 Há necessidade de seguimento destes pacientes e estimulação a novos estudos, para consolidar o esquema alternativo como opção de tratamento efetivo e seguro, pois a crescente taxa de recidiva da doença, com suspeita de resistência medicamentosa à PQT-MB vem sendo fator preocupante a cada ano. Além disso, o acompanhamento aos pacientes é importante para se estabelecer critérios de regularidade ao tratamento, bem como corroborar e estabelecer o tempo de duração do esquema substitutivo, garantindo eficácia e segurança da terapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Referências Bibliográficas

ANDRADE, A. R. C.; LEHMAN, L.F.; SCHREUDER, P. A. M.; FUZIKAWA, P. L. **Reações Hansênicas: Como reconhecer e tratar**. Minas Gerais: Secretaria do Estado de Saúde, 2005.

ANDRADE, VERA. Implementação da PQT/OMS no Brasil. **Hansenologia Internationalis**, v. 31, p. 23-31, 2006.

AQUINO, D. M. C.; CALDAS, A. J. M.; SILVA, A. A. M; COSTA, J. M. L. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36(1), p.57-64, 2003.

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 373-382, 2003.

ARAÚJO, M. G. Evolução e estudo atual da quimioterapia da hanseníase 1995-2005. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. 199-202, 2005.

AZEVEDO, M. F.; NERY, J. A. C.; ARAÚJO, A. Q. C. Hanseníase: aspectos históricos. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 42, p. 15-22, 2006.

BALAGON, M. F.; CELLONA, R. V.; CRUZ, E. D. et al. Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, p. 895-899, 2009.

BAOHONG, J. I. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, p. 662-667, 1994.

BAOHONG, J. I. et al. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline, with or without ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p. 2137-2141, 1996.

BAOHONG, J. Rifampicin resistant leprosy: a review and a research proposal of a pilot study. **Leprosy Review**, v.73, p.2-8, 2002.

BAOHONG, J. **New multidrug regimens are needed for better leprosy control**. Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Paris, France, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para controle da hanseníase**. Brasília-DF. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em Nível Municipal 2006-2010**. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase: onde estamos e onde queremos chegar 2008-2011**. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil**. 2008a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hanseníase e Direitos Humanos**. Brasília-DF. 2008b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ações de Controle da Hanseníase. **Portaria nº125**, de 26 de março de 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. **Portaria nº 3.125**, de 7 de outubro de 2010.

CELLONA, R. V., BALAGON, M.V.F., DE LA CRUZ, E.C., BURGOS, J. A., ABALOS, R.M., WALSH, G.P. et al. Long-term efficacy of 2-year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.71 (4), p. 308-19, 2003.

CORREIA, C. M. F. et al. Fatores associados à alta demanda de pacientes com hanseníase em centro de referência em Manaus, Amazonas. **Caderno de Saúde Coletiva**, v.16, p. 69-80, 2008.

COSTA, R. D. et al. Avaliação da expressão de interleucina 1 beta (IL-1 β) e antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1 Ra) em pacientes com hanseníase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, p. 99-103, 2008.

CROFT, R. P.; RICHARDUS, J. H.; NICHOLLS, P. G.; SMITH, W. C. Nerve function impairment in leprosy: design, methodology, and intake status of a prospective cohort study of 2664 new leprosy cases in Bangladesh (The Bangladesh Acute Nerve Damage Study). **Leprosy Review**, v. 70 (2), p. 140-159, 1999.

CUNHA, M. da G. S. **Episódios reacionais e relação com recidiva em doentes com hanseníase multibacilar tratados com diferentes esquemas terapêuticos**. Tese de Doutorado em Clínica Médica, Ribeirão Preto, 2001.

CUNHA, M. da G. S. **Avaliação da resistência medicamentosa e do tratamento alternativo em pacientes com hanseníase multibacilar**. FUAM, 2009.

DAUMERIE, D.; PANNIKAR, V. Issues in evaluating information on relapse in leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v.67, p.27-33, 1995.

DEPS et al. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. **Leprosy Review**, v.78, p.216-222, 2007.

DINIZ, L. M. et al. Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, nº 4, p. 420-424, 2009.

FAJARDO, T. T. et al. Minocycline in lepromatous leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.63, n° 1, p.8-17, 1995.

FERREIRA, S. M. B; IGNOTTI, E.; GAMBA, M. A. Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n° 04, 2011.

FUAM. **Boletim epidemiológico**. Ano XII, n° 018. 2010.

GALLO, M. E. N. **Poliquimioterapia com Duração Fixa em Hanseníase Multibacilar**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2008. Tese de Doutorado em Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz, UFRJ, 1998.

GELBER, R. H. Activity of minocycline in *Mycobacterium leprae*-infected mice. **Journal of Infection Disease**, v.156, p.236-239, 1987.

GELBER, R. H. Successful treatment of a lepromatous patient with clarithromycin. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.63 p.113-115, 1995.

GELBER R.H., BALAGON M.V.F., CELLONA R.V. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHOMDT is not low. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.72 (4), p.493-500, 2004.

GIRDHAR, B.K.; GIRDHAR, A.; KUMAR, A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. **Leprosy Review**, v.71(2), p. 144-53, 2000.

GOULART, I. M. B. et al. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, p. 453-460, 2002.

GOULART, I. M. B. et al. Risk and protective factors for leprosy development determined by epidemiological surveillance of household contacts. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 5, p. 101-105, 2008.

GOULART, L. R.; GOULART, I. M. B. Leprosy pathogenetic background: a review an lessons from other mycobacterial diseases. **Archives of Dermatology**, v. 301, p. 123-137, 2009.

HASTINGS, R. C. et al. Leprosy. **Clinical Microbiology Review**, v. 1, p. 330-348, 1988.

JANG, J. W. et al. A case of anaphylaxis to oral minocycline. **Journal Korean Medicine Science**, v. 25, p. 1231-1233, 2010

KIM, S. K.; LEE, S. B.; KANG, T. J.; CHAE, G. T. Detection of gene mutations related with drug resistance in *Mycobacterium leprae* from leprosy patients using Touch-Down (TD) PCR. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 36, p.27-32, 2003.

LANGUILLON, J. et al. **Précis de Léprologie**. 1.ed. Lavaur, France: Pré Presse-Pastel Créations, 1999.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 83, p. 230-235, 2005.

LOCKWOOD, D. N. J. et al. Leprosy Review. **Lepra**, v. 80, 2009.

LOMBARDI, C.; FERREIRA, J. História Natural da Hanseníase. In: _____. **Hanseníase Epidemiologia e Controle**. São Paulo: Imprensa Oficial, 1990.

MAEDA, S. et al. Multidrug Resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, p.3635-3639, 2001.

MAEDA, E. S. **Estudo do efeito de sobrevivência promovido pelo *Mycobacterium leprae* sobre as células de Schwann: análise do envolvimento dos fatores semelhantes à insulina (IGFs) e da via PI3-K/Akt** [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz, 2008.

MAGHANOY, A.; MALLARI, I.; BALAGON, M.; SAUNDERSON, P. Relapse study in smear positive multibacillary (MB) leprosy after 1 year WHO-multi-drug therapy (MDT) in Cebu, Philippines. **Leprosy Review**, v.82, p. 65-69, 2011.

MAROJA, M. F.; PEDROSA, V.; PEREIRA, E. S.; BERBEGAL, M.D.P; CUNHA, M.G.S; SCHETTINI, A. P. **Hansen's disease relapse in the control programme of Amazonas state**. In: Abstract 16th International Leprosy Congress, Salvador, Bahia, p. 154, 2002.

MATSUOKA, M. et al. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines. **Leprosy Review**, v.78(4), p.343- 52, 2007.

MATSUOKA, M. et al. A novel method for simple detection of mutations conferring drug resistance in *Mycobacterium leprae*, based on a DNA microarray, and its applicability in developing countries. **Journal of Medical Microbiology**, v.57, p.1213-9, 2008.

MATSUOKA, M. Drug Resistance in Leprosy. **Japan Journal Infectious Diseases**, v. 63, p. 1-7, 2010.

MENDONÇA, V. M. et al. Imunologia da hanseníase. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.83, p. 343-350, 2008.

MC DOGALL, A. C. **Implementing Multiple Drug Therapy**. Oxfam Practical Health Guide, 1988.

MORAES, M. O.; CARDOSO, C.C.; VANDERBORGHT, P. R.; PACHECO, A.G. Genetics of host response in leprosy. **Leprosy Review**, v.77, p.189-202, 2006.

NIH-CTCAE, NCI. **Common Terminology Criteria for Adverse Events**, Version 3.0, 2003, disponível em: <http://ctep.cancer.gov> publicado em 2006.

NORMAN, G.; JOSEPH, G.; RICHARD, J. Relapses in multibacillary patients treated with multidrug therapy until smear negativity: findings after twenty years. **International Journal of leprosy**, v.72, p.1-7, 2004.

OLIVEIRA, M. L. W. **A cura da hanseníase X magnitude das recidivas**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v.72, p. 63-69, 1997.

OMS. **Quimioterapia de la lepra para los programas de lucha**. Ginebra, 1982.

OMS. **Quimioterapia da lepra para programas de controle**. 1984.

OMS. Risk of relapse in leprosy. The leprosy unit. **Indian Journal of Leprosy**, v.67 (1), p.13-26, 1995.

OMS. **Weekly epidemiological Record**,v. 85, p. 281-284, 2010.

OMS. **Sistema de Informações Estatísticas**. 2011

OPROMOLLA, D. V. A. et al. Resistência medicamentosa múltipla secundária na hanseníase. **Hansenologia Internationalis**, v.18(2), p.11-16, 1993.

OPROMOLLA, D. V. A. et al. Terapêutica da Hanseníase. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 30, p. 345-350, 1997.

OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de Hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato". Terapêutica, p.95-100, 2000.

PAVANI, R.A.B.; TONOLI, E.R.; D'AVILA, S.C.G.P. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de hanseníase diagnosticados em um hospital-escola, São José do Rio Preto, SP. **Revista de Medicina de Ribeirão Preto**, v.41(2), p. 188-95, 2008.

PENNA, G. et al. High incidence of diseases endemic to the Amazon Region of Brazil, 2001-2006. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, p. 626-632, 2009.

PHETSUKSIRI, B. et al. A simplified reverse transcriptase PCR for rapid detection of *Mycobacterium leprae* in skin specimens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 48, p. 319-328, 2006.

PIMENTEL, M. I. F.; BORGES, E.; SARNO, E. N.; COSTA NERY, J. A.; GONÇALVES, R. R. O exame neurológico inicial na hanseníase multibacilar: correlação entre a presença de nervos afetados com incapacidades presentes no diagnóstico e com a ocorrência de neurites francas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, nº 5, 2003.

PROJETO MULTICÊNTRICO. Magnitude e caracterização das recidivas de hanseníase em pacientes submetidos aos esquemas poliuimioterápicos/OMS e apoio à

identificação de cepas resistentes do *M. leprae* em 5 estados brasileiros. **Projeto RECHANS/UFRJ- EDITAL MCT-CNP/MS**, 2005.

RICHARDUS, J. H.; FINLAY, K. M.; CROFT, R. P.; SMITH, W. C. S. Nerve function impairment in leprosy at diagnosis and at completion of MDT: a retrospective cohort study of 786 patients in Bangladesh. **Leprosy Review**, v. 67, p.297-305, 1996.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of Leprosy According to Immunity. **International Journal of Leprosy**, v. 34, p. 255-273, 1966.

SCHIPPER, A.; LUBBERS, W. J.; HOGEWEG, M.; DE SOLDENHOFF, R. Disabilities of hands, feet and eyes in newly diagnosed leprosy patients in eastern Nepal. **Leprosy Review**, v.65 (3), p.239-247, 1994.

SCOLLARD, D. M. et al. The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, p.338-381, 2006.

SHETTY VP, WAKADE AV, GHATE SD, PAI VV, GANAPATI RR, ANTIA NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. **Leprosy Review**, v. 76(3), p.241-52, 2005.

TALHARI, S.; GARRIDO NEVES, R. **Hansenologia**. Dermatologia Tropical, 1984.

TAYLOR, D. E.; CHAU, A. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p.1-5, 1996.

TRANQUILINO, T. FAJARDO JR. et al. A clinical Trial of pefloxacin and ofloxacin in lepromatous leprosy. **Leprosy Review**, v. 75, p.389-97, 2004.

TRINDADE, M. A. B. **Evolução Histológica de Reativações da Hanseníase Durante ou Após o Tratamento**. São Paulo: UNIFESP, 1996. Tese (Doutorado em Medicina), Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 1996.

VÁSQUEZ, F. G.; PARENTE, R. C. P.; PEDROSA, V. L. Hanseníase em Coari: Aspectos Epidemiológicos da Doença na Região do Médio Solimões no Estado do Amazonas. **Caderno de Saúde Coletiva**, v. 16, p. 193-204, 2008.

WHO. **The Use of Essential Drugs**. Geneva, 1983.

WHO. **How to Diagnose and Treat Leprosy**. London: ILEP, 2001.

WHO. **Epidemiological review of leprosy in the western pacific region**. 2007.

WHO. **Report of the ninth meeting of the WHO technical advisory group on leprosy control**. Egito: 6-7 March, 2008.

WHO. **Weekly epidemiological record**, v. 85, p. 337-348, 2010.

WILLIAMS, D. L.; MATSUOKA, M. et al. Simultaneous Detection of *Mycobacterium leprae* and Its Susceptibility to Dapsone Using DNA Heteroduplex Analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 39, p. 2083-2088, 2001.

WILLIAMS, D. L.; GILLS, T. P. Molecular detection of drug resistance in *Mycobacterium leprae*. **Leprosy Review**, v.75, p. 118-130, 2004.

2. Obras Consultadas

ALFREDO DA MATTA. **Monitoramento da Eliminação da Hanseníase**. Ministério da Saúde, julho 2005.

BARRETO, J. A.; GOYA, F.; MIRANDA, R. M. C. Hanseníase Dimorfa Reativada: Recidiva ou Tratamento Insuficiente em Paciente Imunologicamente Suscetível? **Hansenologia Internationalis**, v. 31, p. 35-38, 2006.

BEAGLEHOLE, R. et al. **Epidemiologia Básica**. Editora Santos. 2 ed. 2001.

BJORNSSON, E. et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. **Hepatology**, v. 51, 2010.

CAMBAU, E. et al. Multidrugresistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *Mycobacterium leprae*. **Lancet**, v.349, p.103-104, 1997.

CAMBAU, E.; SOUGAKOFF, W.; JARLIER, V. Amplification and nucleotide sequence of the quinolone resistance-determining region in the gyrA gene of mycobacteria. **FEMS Microbiology Letter**, v.116, p.49-54, 1994.

CUNHA, A.Z. S. Hanseníase: aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 7, p. 235-242, 2002.

CUNHA, M. G. S. Progress of 12-month MB-MDT study in Brazil. In: Ninth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control, 2008, Egito. **Apresentação oral**. Egito: 6-7 March, 2008.

COLE, S. T. et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. **Nature**, v.409, p.1007-1011, 2001.

DE CARSALADE, G. Y. et al. Daily multidrug therapy for leprosy: results of a fourteen-year experience. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.65, p.37-44, 1997.

DE WIT, M. Y. L. et al. Application of polymerase chain reaction for the detection of *Mycobacterium leprae* in skin tissue. **Journal of Clinical Microbiology**, v.29, p.906-910, 1991.

DIÓRIO, S. M. et al. Resistência a dapsona e rifampicina em *Mycobacterium leprae* isolado de pacientes portadores de hanseníase no Estado de São Paulo. **Hansenologia Internationalis**, v. 30, p. 9-14, 2005.

EBENEZER, G. J. et al. Drug resistant *Mycobacterium leprae*—results of mouse footpad studies from a laboratory in south India. **Indian Journal of Leprosy**, v.74, p.301-312, 2002.

EIDT, L. M. Breve História da Hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. **Saúde e Sociedade**, v. 3, p. 76-88, 2004.

FLEURY, R. N. et al. Hanseníase: episódio reacional tuberculóide desencadeado precocemente após instalação de poliquimioterapia, em indivíduo inicialmente diagnosticado como multibacilar. **Hansenologia Internationalis**, v. 30, p. 95-200, 2005.

FRANZBLAU, S. G. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium leprae* in the BACTEC 460 system. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.33, p.2115-2117, 1989.

GELBER, R. H.; BALAGON, M. V. F.; CELLONA, R. V. The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.72, p. 493-500, 2004.

GROSSET, J. H. et al. Study of 39 documented relapses of multibacillary leprosy after treatment with rifampicin. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.57, p.607-614, 1989.

HONORE, N.; COLE, S. T. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.37, p.414-418, 1993.

HONORE, N. et al. A simple and rapid technique for the detection of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.61, p.600-604, 1993.

JAMET, P. et al. Short-term trial of clofazimine in previously untreated lepromatous leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.60, p.542-548, 1992.

JARDIM, M. R. Pure Neural Leprosy. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 65, p. 969-973, 2007.

PAVANI, R. A. B. et al. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de hanseníase diagnosticados em um hospital-escola, São José do Rio Preto, SP. **Medicina, Ribeirão Preto**, v.41, p. 88-195, 2008.

RAMU, G. Single-dose rifampicin, ofloxacin and minocycline (ROM) therapy for single leprosy lesions. **Leprosy Review**, v.69, p.78-82, 1998.

ROSELINO, A. M. Biologia molecular aplicada às dermatoses tropicais. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, p. 87-203, 2008.

SHEPARD, C. C.; REES, R. J.; LEVY, L.; PATTYN, S. R.; BAOHONG, J. Susceptibility of strains of *Mycobacterium leprae* isolated prior to 1977 from patients with previously untreated lepromatous leprosy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.54, p.11-15, 1986.

SHEPARD, C. C. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. **American Journal of Public Hygiene**, v.71, p.147-57, 1960.

SHETTY, V. P.; UPLEKAR, M. W.; ANTIA, N. H. Primary resistance to single and multiple drugs in leprosy—a mouse footpad study. **Leprosy Review**, v.67, p.280-286, 1996.

SILVA CRUZ, R. C. da; CUNHA, M. da G. S.; VÁSQUEZ, F. G. Prevalência de anticorpo anti-PGL-1 em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 261-271, 2009.

URA, S. et al. Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina com a associação rifampicina, clofazimina e dapsona em pacientes com hanseníase multibacilar. **Hansenologia Internationalis**, v. 32, p. 57-65, 2007.

VAN VEEN, N. H. J. et al. Corticosteroids for treating nerve damage in leprosy. **Leprosy Review**, v. 79, p. 361-371, 2008.

VISSCHEDIJK, J. et al. *Mycobacterium leprae* – millennium resistant! Leprosy control on the threshold of a new era. **Tropical Medicine and International Health**, v.5, p.388-399, 2000.

WHO. **Protocol for Thelep-Sponsored field trials of ofloxacin-containing combined drugs regimens in multi and paucibacillary leprosy.**

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a) da pesquisa *“Avaliação dos efeitos adversos às drogas (Minociclina, Ofloxacina e Clofazimina) do esquema alternativo para tratamento da hanseníase multibacilar”*, pelos pesquisadores responsáveis Maria da Graça Souza Cunha e Marina Valente Maia, a ser desenvolvida na Fundação Alfredo da Matta.

1 – Justificativas e Objetivos: Este estudo surgiu em razão do aumento da resistência da bactéria, bem como a intolerância a algumas drogas do tratamento padrão da Hanseníase. Logo, objetiva o controle de possíveis efeitos colaterais, registro de sinais e sintomas e, conseqüentemente, a aceitabilidade dos pacientes a tais esquemas alternativos.

2 – Procedimentos: Este esquema alternativo é recomendado pelo Ministério da Saúde, Portaria Conjunta N° 125, de 26 de março de 2009, na qual define as drogas substitutas, em casos de recidiva da doença e intolerância a rifampicina e dapsona. Portanto, todo e qualquer procedimento realizado nesta pesquisa segue as diretrizes e recomendações de controle à Hanseníase do Programa Nacional. Vale ressaltar que este trabalho representa um complemento ao Projeto de Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde - “Avaliação da resistência medicamentosa e do tratamento alternativo em pacientes com hanseníase multibacilar”, Edital n° 007/2009, aprovado pelo Conselho Diretor da FAPEAM, em anexo único 005/2010.

O paciente que aceitar fazer parte da pesquisa será submetido a exames clínicos (entrevista, exame físico) e laboratoriais (sangue, biópsia, raspados de pele) para diagnóstico e tratamento da doença. O exame clínico consiste na busca de lesões na pele, alterações de sensibilidade, comprometimento de nervos, bem como laboratorialmente a pesquisa do micróbio através de exame baciloscópico (raspados de lesões da pele) e retirada de um pedaço da lesão quando necessária para biópsia(histopatológico).

Posteriormente, os pacientes diagnosticados com a doença serão tratados com o esquema de três drogas por um período de 06 meses (Clofazimina + Minociclina + Ofloxacina) e em seguida por mais 18 meses com duas drogas (Clofazimina + Minociclina ou Ofloxacina).

O acompanhamento médico consiste na consulta inicial, orientações e exames de sangue a fim de verificar possíveis alterações gerais, funcionamento dos rins e do fígado, bem como consultas mensais pelos médicos do projeto, oportunidade em que farão nova avaliação física e exame de sangue nos três primeiros meses de tratamento, além de baciloscopia (raspado da pele) 1x/ano, para acompanhamento da resposta ao tratamento e possíveis efeitos colaterais, os quais serão registrados em prontuário e formulário próprio da pesquisa, que servirão para o banco de dados.

3 – Desconfortos e Riscos: Os pacientes durante os exames terão desconfortos e riscos mínimos, porém necessários para diagnóstico da doença, como raspagem de pele com uma lâmina de bisturi e, se novamente a doença aparecer, será retirado um pedaço da lesão de pele, sob anestesia, minimizando a dor do paciente. Nas consultas, iniciais e mensais, serão realizadas retiradas de sangue para exames, que também podem causar dor e desconforto no

momento da colocação da agulha. Quanto ao tratamento, os pacientes poderão sentir enjoos, vômitos, dor na barriga, diarreia ou prisão de ventre, dor de cabeça, dores no corpo e nas juntas, fraqueza, coloração da pele e do olho, bem como apresentar alterações no exame de sangue e urina, todos sinais e sintomas decorrentes das medicações empregadas. Por isso, a importância do controle mensal e acompanhamento de possíveis efeitos secundários.

Lembrando-se que a maioria destas manifestações são leves, podendo ser controladas e até desaparecerem com a retirada das drogas ou serem amenizadas com a mudança da hora da tomada ou com auxílio de remédios que controlem tais sintomas.

4- Benefícios: Vale salientar que os benefícios são individuais e coletivos. O paciente terá um tratamento adequado para que haja diminuição das seqüelas e incapacidades, bem como diminuição da transmissão da doença, principalmente entre seus familiares e contatos próximos, através de acompanhamento mensal e supervisionado da medicação, com intervenção rápida e eficiente se ocorrerem possíveis efeitos colaterais às drogas, e até mesmo reações da doença. Assim poderemos verificar a segurança e tolerância destes pacientes às drogas alternativas.

5. Acompanhamento assistencial: Os indivíduos serão, sempre, que necessário, esclarecidos e orientados em relação às dúvidas e possíveis efeitos colaterais. Está assegurado acompanhamento clínico e laboratorial durante todo tratamento, podendo entrar em contato com as pesquisadoras, médicas Dra Maria da Graça Souza Cunha e Marina Valente Maia, na Fundação Alfredo da Matta, pelo turno matutino, diariamente ou pelos números, (92) 9985-5161/ (92) 8112-7315.

6. Ressarcimento: O paciente não receberá nenhum valor em dinheiro, mas terá a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade. Portanto, a participação é voluntária. O participante receberá mensalmente os medicamentos fornecidos pelo Ministério da Saúde, sem custos adicionais, bem como terá à disposição na própria Fundação ou na rede SUS os exames necessários para seu acompanhamento. Caso existam gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

7. Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: O participante poderá deixar a pesquisa a qualquer tempo, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e tratamento. Os pesquisadores terão o compromisso de proporcionar informação atualizada, obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando da pesquisa.

8. Confidencialidade e privacidade: Os dados pessoais serão mantidos em caráter sigiloso e confidencial, zelando pela privacidade do sujeito e garantindo que sua identificação não seja exposta nas conclusões ou publicações. Os dados obtidos a partir dos sujeitos da pesquisa não serão usados para outros fins que não os previstos no protocolo e/ou no consentimento.

9. Uso de imagem: Caso sejam necessárias algumas imagens das lesões ou de possíveis efeitos ruins, estas poderão ser feitas e utilizadas no trabalho para ilustrar as manifestações clínicas, mas sem identificação do participante e sem quaisquer prejuízo ou vantagem monetária aos mesmos.

10. Participantes analfabetos: Quando o voluntário e/ou o seu representante legal, forem analfabetos, o Termo de Consentimento (TCLE) deverá ser lido na frente de uma testemunha imparcial, sem envolvimento direto com o projeto de pesquisa. Esta pessoa deverá assinar o documento certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário, ou ao seu representante legal, e que as perguntas feitas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador. No TCLE deverá constar local para impressão digital.

Após ser esclarecido(a) sobre a pesquisa e a sua participação como voluntário, e havendo uma confirmação livre e espontânea em aceitar participar como voluntário(a), você deverá assinar ao final este documento, em duas vias. Uma das vias ficará com você e a outra via permanecerá com o pesquisador responsável. Em caso de dúvida em relação a esse documento, você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Alfredo da Matta e, ainda, procurar os pesquisadores responsáveis pela pesquisa pelos telefones(92) 8112-7315/ 9985-5161 e e-mail (valente.maia@hotmail.com).

Termo de consentimento livre, após esclarecimento

Eu, _____, li e/ou ouvi a leitura dos esclarecimentos acima e compreendi para que serve o estudo e qual/ quais procedimento(s) a(os) que serei submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

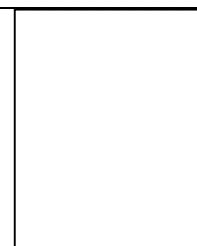
Concordo em participar do estudo.

Manaus, ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Voluntário(a) ou responsável legal: _____

RG: _____

CPF: _____



Pesquisador Responsável: (Instituição, telefone, e-mail)

Pesquisador Colaborador: (Instituição, telefone, e-mail)

Assinatura da testemunha

APÊNDICE 2 – FICHA DE ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES SUBMETIDOS AO ESQUEMA ALTERNATIVO

1- DADOS PESSOAIS

Iniciais do Paciente: _____ Idade: _____

Número do Prontuário: _____

Início/Alta do 1º Tratamento: _____ e tipo _____

Início/Alta do Último Tratamento: _____ e tipo _____

Início do Tratamento Alternativo: _____ Tipo de Caso () 1. Recidiva 2. Intolerância

2- DADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO PACIENTE

Idade() anos

Raça/Cor () 1. Parda 2. Não Parda

Peso : _____

PA: _____

3-EXAME DERMATONEUROLÓGICO E EXAMES COMPLEMENTARES

Início dos Sintomas Atuais

Nº Meses _____

Tipo de lesão ()

1. Mácula/Placa 2. Infiltração difusa/Nódulo

Cor da lesão ()

1. Hipocrômica 2. Eritematosa

Sensibilidade ()

1. Alterada 2. Duvidosa 3. Normal

Baciloscopia ()

1. Positiva 2. Negativa

Número de nervos comprometidos () Quais: _____

Grau de Incapacidade no Início do Tratamento Alternativo (TA)

() 1. Grau Zero 2. Grau 1 3. Grau 2

Resultado do IB inicial no TA __ , __ __ e os seguintes _____

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA ()

1. Hanseníase Lepromatosa 2. Hanseníase Borderline Borderline 3. Hanseníase Borderline Lepromatosa

Sinais e Sintomas Constitucionais

1. Perda de peso 2. Dispnéia 3. Fadiga 4. Febre (T>38° C) 5. Mialgia 6. Artralgia ou artrite 7. Taquidispnéia ou sibilos 8. Hipotensão 9. Cefaléia 10. Insônia

Alterações Cutâneas

11. Prurido 12. Xerose 13. Pigmentação cutânea 14. Pigmentação conjuntiva ocular 15. Rash cutâneo 16. Eritrodermia 17. Ardência nos olhos 18. Cianose 19. Adenomegalia 20. Queimação no corpo 21. Icterícia

Alterações Hematológicas

22. Anemia 23. Linfocitose 24. Linfocitose atípica 25. Eosinofilia 26. Epistaxe

Alterações Hepáticas

27. Aumento de Transaminases 28. Hipoalbuminemia 29. Alteração das Provas de Coagulação 30. Aumento das Bilirrubinas 31. Hepatomegalia 32. Esplenomegalia

Alterações Gastrointestinais

33. Dor abdominal 34. Constipação intestinal 35. Náuseas 36. Vômitos 37. Diarréia 38. Anorexia

Alterações Renais e Urinárias

39. Hematúria 40. Proteinúria 41. Aumento de Uréia e Creatinina

Resultados Laboratoriais

Exames/Data								
ALT/AST								
FAL								
Uréia								
Creatinina								
Hemácias								
HB								
HT								
VCM								
Plaquetas								
Leucócitos								
Eosinófilos								
Linfócitos								
Bilirrubinas								
Glicose								
EAS								
EPF								

Assinatura e Carimbo do médico Examinador

ANEXO 1 – PARECER DE APROVAÇÃO DO PPSUS 07/2009



CONSELHO DIRETOR DECISÃO 005/2010	
INTERESSADO:	Departamento de Análise de Projetos - DEAP
ASSUNTO:	Resultado da análise de proposta submetida ao Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde, Edital 007/2009
PROCESSO:	1068/2009 - FAPEAM
DECISÃO DO PLENÁRIO O CONSELHO DIRETOR da FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DO AMAZONAS, em reunião realizada nesta data, considerando: a) o Convênio celebrado com o Ministério da Saúde - MS, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e o Governo do Estado do Amazonas, por intermédio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas - FAPEAM e em parceria com a Secretaria de Saúde do Estado do Amazonas - SUSAM; b) o Edital 007/2009, referente ao Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde; c) o resultado apresentado pelo Comitê Gestor, constituído por meio da Portaria 010/2010 do Diretor-Presidente da FAPEAM, de 26 de janeiro de 2010, a fim de atender a dispositivos do Edital de que trata o item anterior; d) as sugestões do referido Comitê, referente ao custo total das propostas recomendadas, que na ocasião ultrapassam o valor de recursos financeiros previstos no Edital, DECIDIU: I HOMOLOGAR o resultado da análise e julgamento das propostas submetidas ao Edital 007/2009, referente ao Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde, das quais 29 (vinte e nove) foram recomendadas pelo Comitê Gestor do Programa supra, na forma do anexo único desta Decisão. II CONDICIONAR a implementação da proposta aprovada, coordenada pela pesquisadora Maria Zeli Moreira Frota, à captação de mais recursos financeiros. SALA DE REUNIÕES, em Manaus, 3 de fevereiro de 2010. Prof. Dr. Odenildo Teixeira Sena Presidente Profa. Dra. Patrícia Maria Melo Sampaio Diretora Técnico-Científica Conselheira Adalberto Moreira da Silva Júnior Diretor Administrativo-Financeiro Conselheiro	

CONSELHO DIRETOR - DECISÃO 005/2010 – ANEXO ÚNICO
Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde – Edital 007/2009
PROPOSTAS RECOMENDADAS

CORDENADOR	INSTITUIÇÃO	TÍTULO DO PROJETO	DURAÇÃO PROJETO/MESES	BOLSA DCTA-C	DURAÇÃO BOLSAS/ MESES	TOTAL BOLSA R\$	AUXÍLIO PESQUISA		TOTAL CAPITAL + CUSTEIO R\$	TOTAL BOLSA, CAPITAL E CUSTEIO R\$
							CAPITAL R\$	CUSTEIO R\$		
Maria da Graça Souza Cunha	FUAM	Avaliação da resistência medicamentosa e do tratamento alternativo em pacientes com hanseníase multibacilar	24	1	24	29.616,00	-	98.210,00	98.210,00	127.826,00
Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda*	FMTAM	Avaliação do impacto das helmintíases intestinais, na resposta clínica, microbiológica e imunológica em pacientes com tuberculose pulmonar	24	-	-	-	-	120.030,00	120.030,00	120.030,00
Danielle Albuquerque Pires Rocha	UFAM	Epidemiologia molecular de patógenos sexualmente transmissíveis em mulheres atendidas no município de Coari/AM.	24	1	24	29.616,00	30.000,00	60.917,00	90.917,00	120.533,00
Patrícia Puccinelli Orlandi Nogueira	ILMD/FIOCRUZ	Investigação dos fatores de virulência de escherichia coli diarreogênicas emergentes	24	1	24	29.616,00	-	67.170,00	67.170,00	96.786,00

ANEXO 2 – PARECER DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Governo do Estado do Amazonas
Secretaria de Estado da Saúde
FUNDAÇÃO “ALFREDO DA MATTA”
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Manaus, 06 de outubro de 2011

CARTA Nº. 014/2011 – CEP/FUAM

A: Pesquisadora

MARINA VALENTE MAIA

Assunto: **Parecer nº. 020/2011 – CEP/FUAM**

Informamos a Vossa Senhoria que o projeto intitulado: “Avaliação dos efeitos adversos às drogas (Minocilina, Ofloxacina e Clofazimina) do esquema alternativo para tratamento da hanseníase multibacilar”, de vossa responsabilidade foi **APROVADO** por este Comitê, conforme **Parecer Nº 020/2011 CEP/FUAM**, devendo comparecer ao Departamento de Ensino e Pesquisa para discutir a operacionalização.

Respeitosamente,


ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa



**FUNDAÇÃO
ALFREDO DA MATTA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

PARECER CONSUBSTANCIADO Nº 020 /2011

Registro no CEP: 016/2011

FR: 442545

CAAE: 0013.0.266.000-11

Data do recebimento do Projeto: 25/07/2011

Data de Reunião do Projeto ao CEP: 12/08/2011

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título do projeto: “Avaliação dos efeitos adversos às drogas (Minocilina, Ofloxacina e Clofazimina) do esquema alternativo para tratamento da hanseníase multibacilar”

1.2 Pesquisador Responsável: Marina Valente Maia

1.3 Instituição onde será realizada a pesquisa: Fundação Alfredo da Matta

2 OBJETIVOS

2.1 Geral:

- Descrever os efeitos adversos do esquema terapêutico alternativo, contendo a associação clofazimina, ofloxacina e minociclina, em pacientes com hanseníase multibacilar.

2.2 Específicos:

- Avaliar a evolução clínica e baciloscópica dos pacientes submetidos ao esquema alternativo;
- Comparar a operacionalização do esquema alternativo com o esquema padrão;
- Descrever os dados clínicos (caso novo, recidiva, tratamento realizado previamente e atualmente) e epidemiológicos (procedência, isolamento compulsório, grupo etário, aspectos psíquicos e hábitos sociais, alcoolismo, índice baciloscópico, grau de incapacidade) do paciente.

3 SUMÁRIO:

A hanseníase ainda persiste como problema de saúde pública. O grande potencial incapacitante e estigmatizante da doença torna necessário um maior investimento em terapêutica e vigilância de casos novos e de recidiva para atingir a meta de eliminação e controle efetivo da doença. Após a introdução da poliquimioterapia houve um grande declínio nos coeficientes de prevalência e detecção de casos novos, entretanto, o aumento da resistência medicamentosa é uma ameaça para o controle da endemia. A Organização Mundial da Saúde vem coletando informações de casos de recidiva e resistência por meio da Global Surveillance of drug Resistance in Leprosy, mostra a necessidade urgente de estudos sobre a utilização de novas drogas e novos esquemas terapêuticos, em casos de resistência a dapsona e rifampicina em relação à eficácia, a segurança e a operacionalização. O presente estudo tem por objetivo avaliar comparativamente a tolerância e a viabilidade do esquema terapêutico





**FUNDAÇÃO
ALFREDO DA MATTA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

alternativo, contendo a associação clofazimina, ofloxacina, minociclina com o esquema poliquimioterápico padrão (dapsona, rifampicina, clofazimina) em pacientes com hanseníase multibacilar e descrever a ocorrência de efeitos adversos às drogas utilizadas em ambos os esquemas.

Metodologia:

TIPO DE ESTUDO:

Trata-se de um estudo prospectivo e controlado que incluirá pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilar, casos novos e casos de recidiva pós tratamento, atendidos na Fundação Alfredo da Matta.

POPULAÇÃO DE ESTUDO:

Pacientes com hanseníase multibacilar diagnosticados no período de março de 2011 a fevereiro de 2012, na Fundação Alfredo da Matta.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

Crítérios de inclusão: pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de hanseníase (BB, BL e LL) segundo a classificação de Ridley e Jopling e com índice baciloscópico $\geq$ três cruces (3+) em algum sítio.

Crítérios de Exclusão: mulheres grávidas ou em aleitamento, pacientes indígenas, associação com co-morbidades: câncer, diabetes, tuberculose, hipertensão arterial, doença renal ou doença cardíaca.

Instrumentos de coleta de dados: *Fichas epidemiológicas; Prontuários, formulário de entrevista.*

4 COMENTÁRIOS DO RELATOR REFERENTE À RESOLUÇÃO CNS 196/96 E COMPLEMENTARES.

4.1 Estrutura do protocolo:

Trata-se de estudo de relevância, objeto de mestrado e que pretende descrever a ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos utilizados no tratamento alternativo da hanseníase multibacilar que atende as exigências da Resolução 196/96 que normatiza as pesquisas envolvendo seres humanos.

Na metodologia: Serão submetidos a exames de rotina para suspeitos de hanseníase (baciloscopia, avaliação de prevenção de incapacidades) e após consulta médica será submetido à histopatologia para classificação clínico histopatológica e na suspeita de recidiva ou de intolerância as medicações utilizadas no tratamento padrão para hanseníase serão submetidos ao esquema alternativo. Os pacientes serão acompanhados mensalmente para a tomada da medicação e avaliação clínica e exames laboratoriais para o monitoramento dos efeitos adversos e a aplicação dos formulários que serão utilizadas para a coleta de dados.

4.2 Retorno de benefícios para o sujeito e / ou comunidade: *sim*

4.3 Informação adequada quanto ao financiamento: *O projeto tem financiamento pelo PPSUS, Edital 007/2009, aprovado pelo Conselho Diretor da FAPEAM, em anexo único 005/2010.*



4.5 Cronograma de execução: viável

4.6 TCLE: Adequado.

4.7 Recursos Humanos: Adequado.

5 PARECER DO CEP:

APROVADO.

OBS: Será necessária a apresentação de relatórios parciais e finais e de eventuais emendas ou modificações no protocolo, para apreciação do CEP.

Manaus, 30 de setembro de 2011.


ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ
Coordenadora do CEP-FUAM