

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

ROBERTA FARIA LEMOS

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM
HANSENÍASE MULTIBACILAR SUMETIDOS
AO ESQUEMA TERAPÊUTICO
SUBSTITUTIVO

Rio de Janeiro

2013

DISSERTAÇÃO M.P.C.D.I-PECR. F. LEMOS2013

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM HANSENÍASE MULTIBACILAR SUBMETIDOS AO ESQUEMA TERAPÊUTICO SUBSTITUTIVO

ROBERTA FARIA LEMOS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadores:

Dr Fernando Augusto Bozza

Dr Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

L557 Lemos, Roberta Faria

Avaliação dos pacientes com hanseníase multibacilar submetidos ao esquema terapêutico substitutivo / Roberta Faria Lemos. – Rio de Janeiro, 2013.

xiii,61 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2013.

Bibliografia: f. 42-50

1. Hanseníase. 2. Polioquimioterapia. 3. Tratamento substitutivo. 4. Evento adverso. I. Título.

CDD 616.998

ROBERTA FARIA LEMOS

AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM
HANSENÍASE MULTIBACILAR SUBMETIDOS AO
ESQUEMA TERAPÊUTICO SUBSTITUTIVO

Orientadores:

Dr Fernando Augusto Bozza

Dr Gilberto Marcelo Sperandio da Silva

Aprovada 01/03/2013

Banca Examinadora

Dr^a Euzenir Sarno

Instituto Oswaldo Cruz (IOC) -Fiocruz

Dr. José Augusto da Costa Nery

Instituto Oswaldo Cruz (IOC) -Fiocruz

Dr^a Maria Leide W. de Oliveira

Universidade Federal do Rio de Janeiro/UFRJ

Dedico aos meus pais
pelo incentivo e apoio
incondicional.

Ao meu amor, Diogo,
pela compreensão.

Agradecimentos

Aos meus pais, Roberto e Izolda, que me deram incentivo e apoio nessa jornada, assim como em todos os momentos difíceis da minha vida. Peço desculpa pela ausência nas datas comemorativas.

Ao Diogo, meu esposo, que além de participar da realização desta tese, sempre foi compreensivo e companheiro em todo o momento.

Ao Dr. Fernando Augusto Bozza e Dr Gilberto Marcelo Sperandio da Silva pela disponibilidade de seu tempo e ajuda nesse trabalho.

A Dr^a Anna Maria Sales pela dedicação incessante e pela inestimável contribuição na elaboração deste trabalho, sem a sua ajuda não teria conseguido.

A Nádia Cristina Duppre pela paciência nos momentos difíceis e pelos ensinamentos que ultrapassaram a orientação acadêmica.

Ao Dr. José Augusto Nery, por sua generosidade e simplicidade em transmitir seu conhecimento na Hanseníase aos alunos no Ambulatório, que tanto nos contagia.

A Dr^a Euzenir Sarno, por ter aberto as portas do Ambulatório de Hanseníase.

A Mariana Hacker, por sua colaboração nas análises estatísticas.

Aos funcionários do Laboratório da Hanseníase que contribuíram de forma direta e indireta para esse trabalho. Em especial, ao Alex, Daiane, Cintia e Augusto.

Aos funcionários do IPEC, em especial da Priscila pela sua atenção e dedicação com todos os alunos da pós-graduação.

A Rita, Juliana, Emanuel, Dra Márcia, Dr Robson, Dr^a Ximena que tanto me ensinaram sobre o dia a dia com o paciente.

A Dr^a Fátima Pires de Freitas e sua família pelo apoio e por sua amizade, sem a qual, não teria sido possível concluir este curso.

Ao meu irmão Alexandre, pela certeza de sempre poder contar contigo.

Aos meus amigos, em especial Thais, Daiane, Helaine e Rosângela que sempre foram compreensivas e solícitas para me ajudar nesse trabalho.

Aos meus colegas de mestrados, em especial Raquel, Sheila, Luana e Leonardo que tornaram essa jornada mais divertida.

‘...Mas eu sei que um dia a gente aprende
Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança...’
(Renato Russo)

Lemos, RF. **Avaliação dos pacientes com hanseníase multibacilar submetidos ao esquema terapêutico substitutivo**. Rio de Janeiro; 2013. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

O tratamento da hanseníase tem como objetivo a cura bacteriológica que interrompe a transmissão, a cura clínica que devolve bem estar ao paciente e a redução das incapacidades permanentes, sendo considerado um ponto estratégico para o controle da endemia e para sua eliminação como problema de saúde pública. Entretanto, as medicações da poliquimioterapia podem causar eventos adversos, levando a desfechos clínicos desfavoráveis, prejudicando a evolução clínica desses pacientes, podendo contribuir para o abandono da poliquimioterapia padrão. O esquema terapêutico substitutivo é indicado para pacientes que apresentam intolerância a poliquimioterapia padrão. Este estudo teve como objetivo avaliar a evolução clínica dos pacientes multibacilares tratados com esquema terapêutico substitutivo preconizado pelo Ministério da Saúde, comparando-os com aqueles submetidos ao esquema padrão (PQT/OMS – 12 doses) para o tratamento da hanseníase. Adicionalmente, pretende-se descrever os principais eventos adversos que levaram a troca do esquema padrão. Foi realizado um estudo retrospectivo, utilizando uma coorte de 435 pacientes de hanseníase multibacilares registrados no Ambulatório Souza Araújo no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2009. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 composto por 390 pacientes que realizaram tratamento com a poliquimioterapia padrão e o grupo 2 por 45 pacientes que realizaram tratamento com poliquimioterapia substitutiva. Os desfechos clínicos utilizados para comparação dos dois esquemas terapêuticos foram: evolução da carga bacilar, evolução do grau de incapacidade física e evolução da ocorrência de episódios reacionais após a alta da PQT/OMS, comparando com o esquema padrão. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo, utilizando uma coorte de pacientes de hanseníase multibacilares registrados no Ambulatório Souza Araújo (Laboratório de Hanseníase/IOC/Fiocruz) no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2009. Foram estudados os pacientes que concluíram o tratamento no serviço e que apresentaram acompanhamento de 1 ano após a alta do tratamento específico. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo 1 composto por 390 pacientes que realizaram tratamento com a poliquimioterapia padrão e o grupo 2 por 45 pacientes que realizaram tratamento com poliquimioterapia substitutiva. O estudo demonstrou que a dapsona foi responsável pela troca de esquema terapêutico. A poliquimioterapia substitutiva foi semelhante ao esquema padrão com relação à evolução da carga bacilar e da incapacidade física com 1 ano após alta do tratamento. Quando avaliamos a presença de reação hansênica no período de 1 ano após o tratamento, os pacientes tratados com esquema substitutivos tiveram uma chance menor de ter quadros reacionais quando comparado com os pacientes com esquema padrão. Adicionalmente, os esquemas substitutivos mostraram ser tão efetivo quanto ao esquema padrão em relação ao controle da hanseníase e sua morbidade.

Palavras-chaves: 1. Hanseníase. 2. Poliquimioterapia. 3. Tratamento Substitutivo. 4. Evento Adverso

Lemos, RF. **Evaluation of multibacillary patients undergoing replacement regimen.** Rio de Janeiro; 2013. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas].

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Abstract

The treatment of leprosy aims to bacteriological cure that stops transmission, clinical cure that returns the patient welfare and reduce permanent disability and is considered a strategic point for disease control and elimination as a public health problem. However, medications can cause multidrugtherapy adverse events leading to unfavorable clinical outcomes, impairing the clinical outcomes of patients and may contribute to the abandonment of standard polychemotherapy. The replacement regimen is indicated for patients who are intolerant to standard polychemotherapy. This study aimed to evaluate the clinical outcome of patients treated with multibacillary regimen substitute recommended by the Ministry of Health, comparing them with those undergoing standard regimen (WHO / MDT - 12 doses) for the treatment of leprosy. Additionally, we intend to describe the main adverse events that led to the exchange of the default schema. We conducted a retrospective study using a cohort of 435 patients with multibacillary leprosy recorded in Ambulatory Souza Araújo from January 1998 to December 2009. Patients were divided into two groups: group 1 comprised of 390 patients who underwent standard treatment with multidrug therapy and group 2 of 45 patients who underwent treatment with multidrug therapy replacement. Clinical outcomes used to compare the two regimens were: evolution of bacterial load, evolution of physical disability and evolution of the occurrence of reactional episodes after discharge from MDT / WHO, compared with the standard regimen. For this, we conducted a retrospective study using a cohort of multibacillary leprosy patients registered at the Clinic Souza Araújo (Leprosy Laboratory / IOC / Fiocruz) from January 1998 to December 2009. We studied patients who completed treatment in the service and who had follow-up of 1 year after discharge from treatment. Patients were divided into two groups: group 1 comprised of 390 patients who underwent standard treatment with multidrug therapy and group 2 of 45 patients who underwent treatment with multidrug therapy replacement. The study showed that dapsona was responsible for the exchange regimen. Chemotherapy substitution pattern was similar to the scheme with respect to the evolution of the bacterial load and disability 1 year after discharge from treatment. When we evaluated the presence of leprosy reaction within 1 year after treatment, patients treated with replacement scheme had a lower chance of having reactional states when compared with patients with standard schema. Additionally, the replacement schemes proved as effective as the standard regimen in relation to leprosy control and morbidity.

Keywords: 1. Leprosy. 2. Multidrug therapy. 3. Substitute Treatment. 4. Adverse Event

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Esquemas substitutivos para os pacientes multibacilares.....	12
Quadro 2	Escala Logarítmica de Ridley.....	17
Quadro 3	Classificação do grau de incapacidade na hanseníase.....	17
Figura 1	Frequência cumulativa da ocorrência de eventos adversos em relação às doses da PQT.....	25
Figura 2	Evolução das médias dos índices baciloscópicos, no diagnóstico, na alta e 1 ano após tratamento.....	26
Figura 3	Distribuição dos pacientes de acordo com grau de incapacidade, no diagnóstico, na alta e 1 ano após a alta.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características dos pacientes (grupos) no início do tratamento.....	24
Tabela 2	Distribuição dos eventos adversos da poliquimioterapia esquema padrão.....	25
Tabela 3	Distribuição dos pacientes segundo a evolução do grau de incapacidade física desde o tratamento até 1 ano após a alta.....	27
Tabela 4	Distribuição dos pacientes segundo a presença de quadro reacional no início do tratamento e até 1 ano após a alta.....	28
Tabela 5	Frequência dos episódios reacionais nos tratamentos substitutivos....	28
Tabela 6	Regressão linear simples e múltipla para o índice baciloscópico 1 ano após a alta do tratamento.....	30
Tabela 7	Regressão logística bruta e ajustada para o grau de incapacidade 1 ano após a alta do tratamento.....	32
Tabela 8	Regressão logística bruta e ajustada para reação 1 ano após a alta do tratamento.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA	Ambulatório Souza Araujo
BB	“Borderline”-“borderline”
BL	“Borderline”-lepromatosa
BT	“Borderline”- tuberculosa
CLZ	Clofazimina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNDS	Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária
DP	Desvio Padrão
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
GI	Grau de Incapacidade
HE	Hematoxilina Eosina
IB	Índice Baciloscópico
IPEC	Instituto de Pesquisa Evandro Chagas
LL	Lepromatosa-lepromatosa
MB	Multibacilares
MNC	Minociclina

OFX	Ofloxacina
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	“Odd Ratios” (Razão de chance)
PAC	Programa de Aceleração do Crescimento
PABA	Ácido Para-aminobenzóico
PB	Paucibacilares
PQT	Poliquimioterapia
RFP	Rifampicina
RNA	Ácido ribonucleico
RR	Reação Reversa
SPSS	“Statistical Package for the Social Sciences”
T	Tuberculóide
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TT	Tuberculóide-tuberculóide
V	Virchowiana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 HANSENÍASE.....	1
1.1.1 Características clínicas	2
1.1.2 Diagnóstico	5
1.1.3 Tratamento	7
1.2 POLIQUIMIOTERAPIA NA HANSENÍASE	8
1.2.1 Fármacos da poliquimioterapia padrão	8
1.2.2 Fármacos de segunda linha	10
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
3.1 DESENHO DO ESTUDO.....	15
3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	15
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	16
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	16
3.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA E PROCEDIMENTOS DIAGNÓTICOS.....	16
3.6 CARACTERIZAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS	18
3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO	19
3.7.1 Variáveis de desfecho	19
3.7.2 Variáveis explicativas	20

3.8 ANÁLISE DOS DADOS	20
3.9 ASPECTOS ÉTICOS	22
4 RESULTADOS.....	23
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS	23
4.2 AVALIAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS DA PQT	24
4.3 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NOS GRUPOS	26
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	41
7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	42
ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO

1.1 HANSENÍASE

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que é um parasita intracelular obrigatório. Acomete principalmente as terminações nervosas e a pele. A principal via de eliminação do bacilo, e também sua penetração no organismo, é a via aérea superior. O período de incubação é longo variando de dois a cinco anos podendo atingir até vinte anos (1,2).

Nas últimas décadas têm se observado grandes modificações no Programa de Controle da Hanseníase. Estas modificações são resultados da implementação da poliquimioterapia pela OMS na década de 80, bem como das reformas estruturais adotadas no país, que somados ao esforço global, visam à meta de eliminação da doença como problema de saúde pública (coeficiente de prevalência inferior a 1 por 10 mil habitantes). Desde então, a prevalência global estimada foi reduzida em mais de 80% nos últimos anos (3).

De acordo com relatórios oficiais, no início 2012, 130 países e territórios apresentaram prevalência global de 0,34/10.000 por habitantes, enquanto o número de casos novos detectados durante 2011 foi de 219.075 casos. A maioria dos países anteriormente endêmicos já atingiu a meta de eliminação. No entanto, existem poucos países que ainda não conseguiram atingir essa meta, representando bolsões de alta endemicidade da doença, dentre eles está o Brasil, Angola, países da África Central, República Democrática do Congo, Índia, Madagascar, Moçambique, Nepal e República Unida da Tanzânia (4).

O Brasil atualmente é o segundo país no mundo em número absoluto de casos de hanseníase e o primeiro da América Latina. Apesar de haver um declínio no número de casos novos detectados em 2011 apresentou 33.955 casos novos detectados (4). Um índice alto quando comparados aos outros países com as mesmas condições socioeconômicas.

Recentemente, a hanseníase vem apresentando estabilização em sua prevalência em algumas regiões do país, mas ainda com patamares muitos altos com destaque para as regiões norte, centro-oeste e nordeste. Essas regiões concentram 53,5% dos casos detectados de hanseníase, em uma área que corresponde apenas 17,5% da população brasileira (5).

Em 2007, o Ministério da Saúde do Brasil deixou de utilizar o coeficiente de prevalência pontual como indicador de monitoramento da hanseníase, substituindo-o pelos coeficientes de detecção de casos novos e detecção em menores de 15 anos(6). O coeficiente de detecção em menores de 15 anos é prioridade da política atual de controle da hanseníase no país por indicar focos de infecção ativos e transmissão recente, por isso se tornou a meta estabelecida no Programa de Aceleração do Crescimento (PAC) (7,8). Ao mesmo tempo em que os coeficientes de prevalência vêm diminuindo, os coeficientes de detecção, que indicam a endemicidade, continuam elevados em virtude da continuidade da transmissão da doença entre as populações mais pobres, ou ainda pela detecção tardia dos casos em menores de 15 anos (4).

Em nosso país, em 2011 foram registrados 33.955 casos novos, desses 61% eram multibacilares segundo a classificação operacional (9), 44% eram mulheres, 5,22% eram menores de 15 anos e 7,1% foram diagnosticados com grau 2 de incapacidade (10). A proporção de cura para os paucibacilares foi de 84,4% e dos multibacilares de 81,6% e o número de casos de recidiva registrado foi de 1.498 casos (11).

1.1.1 Características clínicas

As características clínicas da doença refletem a diversidade da patologia, a qual depende do equilíbrio entre a multiplicação bacilar e o desenvolvimento da resposta imune do paciente (12). O grau de disseminação da infecção no organismo e a apresentação da doença variam em um amplo espectro de formas clínicas, que vai desde a forma multibacilar, onde há infiltração maciça de macrófagos infectados com quantidade variável de micobactérias, até a forma paucibacilar, com poucos bacilos, cursando com resposta imune celular adequada (1,2).

A forma clínica paucibacilar caracteriza-se por lesões cutâneas únicas ou em pequeno número, bordas bem delimitadas e com distribuição assimétrica pelo tegumento. Essas lesões se caracterizam por uma mácula hipocrômica ou eritematosa, placas infiltradas eritematosas ou acobreadas com tendência central ao aplainamento, e limites externos bem definidos. O acometimento neurológico pode resultar em alterações tanto sensitivas quanto autonômicas, causando hipoestesia, anestesia e diminuição da sudorese. Os troncos nervosos

são acometidos em pequeno número, usualmente, próximos às lesões cutâneas. Neste grupo, podemos encontrar somente o comprometimento neural, sem lesões cutâneas, denominando-se hanseníase neural pura (13,14).

A forma multibacilar apresenta uma evolução lenta da doença que acomete difusamente áreas extensas do tegumento, múltiplos troncos nervosos e até outros órgãos. Inicialmente apresentam máculas mal delimitadas, hipocrômicas ou eritematosas, simetricamente distribuídas sobre a pele. Com a progressão da doença, o tegumento torna-se mais infiltrado, eritematoso, acompanhado de pápulas e nódulos. As lesões são acompanhadas de diminuição ou ausência de pelos, e na face o comprometimento da cauda da sobrancelha é denominado madarose. Os locais mais acometidos são região frontal, centro medial da face e lóbulos da orelha que se caracteriza pela face leonina. As superfícies extensoras dos membros superiores, membros inferiores e dorso também são locais acometidos. Com a evolução da doença, múltiplos troncos nervosos são comprometidos simetricamente e apresentam-se espessados, endurecidos no exame físico. Esse quadro neurológico pode evoluir para perda da sensibilidade, da função motora, atrofia muscular, paralisias, deformidades e contraturas. Os outros órgãos acometidos são o trato respiratório, olhos, rins, fígado, baço e testículos. Lesões ósseas tardias são devido a recorrentes traumas por perda de sensibilidade e pela osteomielite (13,14).

As formas clínicas da hanseníase receberam várias classificações. Em 1953, no VI Congresso Internacional de Hanseníase, cria-se a chamada classificação de Madrid, definindo as seguintes formas: as polares (tuberculóide -T e virchowiana -V), o grupo transitório e inicial, com a forma indeterminada (I) e o grupo instável e intermediário, com a forma dimorfa ou "borderline" (15). Em 1966, Ridley e Jopling conceberam uma classificação considerando principalmente as variações de resposta imune celular apresentada pelos pacientes individualmente. Esta classificação vem sendo usada nos trabalhos de investigação e em alguns centros na rotina diagnóstica. Para os autores, as formas tuberculóide-tuberculóide (TT) e lepromatosa-lepromatosa (LL) são as polares e as formas clínicas não polares constituem os subgrupos "borderline" tuberculóide (BT), "borderline-borderline" (BB) e "borderline"-lepromatosa (BL) (9).

Em 1982, a OMS(16) propôs uma classificação operacional definida pelo índice baciloscópico (IB) no momento do diagnóstico, que classificava os pacientes com IB igual ou superior a dois em qualquer sítio de coleta como multibacilares (MB), e aqueles com IB

negativo ou inferior a dois como paucibacilares (PB). Esta classificação teve o objetivo de simplificar a escolha do tratamento para pacientes classificados como PB e como MB. Posteriormente modificou-se essa classificação definindo que um paciente seria considerado MB quando tivesse baciloscopia positiva em qualquer sítio examinado e PB quando a baciloscopia fosse negativa. Segundo a classificação de Ridley-Jopling, os pacientes MB correspondem às formas BB, BL e LL e paucibacilares I, BT, TT (9).

Em 1995, a OMS recomenda uma classificação ainda mais simplificada que utiliza o número de lesões cutâneas para classificação e alocação do paciente nos esquemas poliquimioterápicos, tendo em vista dificuldades operacionais ligadas ao exame baciloscópico. São considerados PB os casos de hanseníase com até cinco lesões cutâneas e MB os casos com mais de cinco lesões cutâneas (17).

1.1.1.1 Episódios reacionais

Durante o curso da hanseníase, episódios reacionais podem ocorrer de modo súbito interrompendo a evolução crônica da doença, os quais se caracterizam por reação inflamatória exacerbada, localizada ou sistêmica, que pode ser acompanhada pelo comprometimento dos nervos periféricos com dor acentuada, necessitando de intervenção imediata. Existem dois tipos de reações hansênicas: reação tipo 1, ou também denominada de reação reversa (RR) e reação tipo 2, ou também denominada de eritema nodoso hansênico (ENH) (2,18). Segundo Andrade (2005), a RR está presente em 8-33% dos pacientes. Geralmente em pacientes MB a reação reversa é mais frequente no período de 1 ano após a alta do tratamento, enquanto que em pacientes paucibacilares ocorre com mais frequência nos primeiros 6 meses do tratamento (19). A RR caracteriza-se principalmente por uma reatividade mediada por células T direcionada aos antígenos do *M. leprae*, que acontece principalmente nos pacientes BT, BB ou BL, embora ocorra numa pequena porcentagem dos pacientes LL já tratados ou em tratamento (20). Suas principais características são sinais de inflamação aguda; tais como dor, eritema, infiltração e edema de lesões pré-existentes, às vezes acompanhadas de novas lesões com pouco comprometimento sistêmico. Esses episódios reacionais configuram-se como o principal fator para instalação do dano neural, que subsequentemente leva ao desenvolvimento de incapacidades e deformidades físicas.

Estudos confirmam que o diagnóstico e tratamento precoce desses episódios reduzem em até 60% o dano neural (21).

O ENH ocorre em 25 a 30% dos pacientes multibacilares, principalmente no período após 1-2 anos da alta do tratamento (19). Caracteriza-se pelo comprometimento do estado geral representado por sintomas como febre, linfadenopatia, dores musculares e ósseas (geralmente na região tibial), artrite, irite, orquite, epididimite e neuropatia. O quadro cutâneo é representado pelo aparecimento súbito de nódulos e/ou placas infiltradas, dolorosas, de coloração rósea, que podem evoluir para pústulas e bolhas. Nas formas mais graves do ENH, como no “eritema nodoso necrotizante”, essas lesões evoluem para ulceração e posteriormente para necrose (22). Pode ocorrer um quadro de neurite que se caracteriza por um processo inflamatório dos nervos periféricos, cuja intensidade, extensão e distribuição dependem da forma clínica, da fase evolutiva da doença e dos fenômenos de agudização durante os episódios reacionais. Dessa maneira pode tanto acometer ramos cutâneos periféricos neurais quanto o tronco neural, de maneira isolada (mononeuropatia) ou múltipla (mononeuropatia múltipla) (23,24).

Os quadros reacionais e o acometimento neural são as principais causas de lesões nos nervos e podem causar incapacidades físicas e deformidades permanentes, comprometendo significativamente a qualidade de vida causando o estigma da doença nestes pacientes (10,25,26). Esse dano neural é a primeira complicação da hanseníase e está diretamente associado com o bacilo. Complicações secundárias incluem úlceras palmares e plantares, contraturas digitais, rigidez articular e desintegração dos ossos das mãos e pés (27). Podem ser causadas ainda por uso das áreas anestésicas de mãos e pés sem proteção. Na face, lesão de nervo periférico pode levar ainda a lagofalmo, ulceração da córnea e até cegueira (28).

1.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico da hanseníase é basicamente clínico, baseado nas queixas, sinais e sintomas detectados no exame de toda a pele, buscando-se identificar lesões ou áreas de pele com alteração de sensibilidade e/ou comprometimento de nervos periféricos (sensitivos, motores e/ou autonômicos) (29). Complementado por exames laboratoriais, como a pesquisa

do bacilo no raspado dérmico (baciloscopia), do teste de Mitsuda e do exame histopatológico (biopsia cutânea da lesão suspeita ou do nervo acometido) (30).

O exame histopatológico é útil no diagnóstico da hanseníase, na classificação das formas clínicas e na caracterização dos estados reacionais (19).

O índice baciloscópico (IB) proposto por Ridley, em 1962, representa a escala logarítmica com avaliação quantitativa dos bacilos por campo. O raspado dérmico é coletado nos lóbulos auriculares, cotovelos e nas lesões suspeitas (9). O IB é um exame importante no diagnóstico da hanseníase, pois é de fácil execução e de baixo custo. Nas formas multibacilares a baciloscopia geralmente é positiva, auxiliando o diagnóstico definitivo da doença. Nas formas paucibacilares ela é negativa, porém não exclui o diagnóstico da hanseníase, mas auxilia na escolha terapêutica adequada (30).

O teste de Mitsuda baseia-se numa reação imunológica retardada do tipo celular de alta especificidade para o *M. leprae*. É um teste de grande importância para avaliar a imunidade celular do paciente, tendo valor prognóstico e não diagnóstico (31–33). Acredita-se que exista uma influência genética na resposta ao antígeno (32). O teste consiste em injetar 0,1 ml do antígeno intradérmico na superfície de flexão do antebraço esquerdo. A leitura do teste deve ser feita entre 21 e 28 dias e o teste é considerado positivo quando a endureção é igual ou maior que 5 mm de diâmetro (30).

O alto potencial incapacitante da hanseníase está diretamente relacionado ao poder imunogênico do *Mycobacterium leprae*, portanto é importante realizar os exames neurológicos antes, durante e após o tratamento. A avaliação da incapacidade física é realizada com o auxílio do conjunto de monofilamentos de Semmes-Weinstein, através do teste da sensibilidade dos olhos, mãos e pés e com avaliação da força motora, seguindo uma classificação padrão da OMS (29). Os nervos mais acometidos são: nervo trigêmeo (V par craniano), nervo facial (VII par craniano), nervo ulnar, nervo mediano, nervo radial, nervo fibular comum e nervo tibial. A neuropatia da hanseníase é clinicamente uma neuropatia mista, a qual compromete fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas (28).

1.1.3 Tratamento

Durante séculos a hanseníase foi considerada uma doença sem tratamento e o seu controle consistia em medidas de segregação que levaram à exclusão dos pacientes de suas famílias e da sociedade, e também ao estigma que persiste até os dias atuais. Dois acontecimentos mudaram a história da doença: a descoberta do agente causador, em 1873, caracterizando finalmente a hanseníase como uma doença infecciosa e a descoberta da dapsona na década de 40, tornando a doença tratável (34).

A monoterapia com a dapsona logo se tornou a principal medida dos programas de controle da hanseníase pelo baixo custo e baixa toxicidade (35). Supostamente, o uso da dapsona iria levar a redução dos níveis de transmissão da hanseníase, porém, à custa de um tratamento prolongado, o que dificultava a adesão ao tratamento. As baixas dosagens e a baixa adesão ao tratamento levaram ao aparecimento de resistência medicamentosa e a falhas terapêuticas, o que tornou o tratamento ineficaz (36).

Nos anos 60, a disponibilidade de novas drogas antimicrobianas, incluindo a rifampicina, que é altamente bactericida, tornou possível novos esquemas mais efetivos de tratamento através da combinação com outras medicações (37). As principais razões para a utilização da combinação de medicações devem-se ao fato que a monoterapia com dapsona apresenta rápido desenvolvimento de resistência bacteriana, a qual está associada a uma elevada taxa de recidiva após a cura, bem como com a persistência de bacilos viáveis, mesmo após 10 a 12 anos de tratamento com a dapsona. O uso de esquemas associados deveria impedir o aparecimento de resistência, pois bacilos mutantes não sensíveis a um dos componentes do esquema poderiam ser destruídos por uma da outra medicação (38).

Em 1982, a OMS recomendou que todos os pacientes deveriam receber uma combinação padrão de medicamentos contendo rifampicina (16). O esquema da PQT/OMS para pacientes multibacilares consistia da rifampicina 600mg/mês + clofazimina 300mg/mês (dose supervisionada) associadas à dapsona 100mg/dia + clofazimina 50mg/dia autoadministrados. Para pacientes paucibacilares o tratamento consistia da rifampicina 600mg/mês (dose supervisionada) associada à dapsona 100mg/dia autoadministrada (16). Em crianças ou adultos com peso inferior a 30 kg, a dose dos medicamentos devem ser ajustados de acordo com o peso: rifampicina 10 a 20 mg/kg, dapsona 1,5mg/kg e clofazimina

5 mg/kg (29). Apesar de este esquema apresentar maior custo comparado a monoterapia com dapsona, a PQT/OMS apresentava as seguintes vantagens: duração do tratamento menor, taxa de recidiva pequena e poucas falhas terapêuticas devido à resistência medicamentosa (39).

No Brasil, a introdução da PQT ocorreu a partir de 1986, com um projeto de implantação gradual, o qual levou 5 anos (39). O principal fator para determinação da duração do tratamento era a quantidade de bacilo na linfa. Como não se conhecia o tempo exato da negatificação da carga bacilar, foi determinado em 1981 que a duração do tratamento com a PQT deveria ser pelo menos de 2 anos ou até negativar o índice baciloscópico (16). A partir de 1991, a PQT passou a ser o único esquema para tratamento dos pacientes com hanseníase, consistindo da ingestão de 24 doses em até 36 meses para os pacientes com formas MB independentes da carga bacilar, e de 6 doses em até 9 meses para aqueles PB (39).

O esquema de tratamento com as doses fixas mostrou-se altamente eficaz e bem tolerado pelos pacientes. Até o início de 1998, segundo a OMS, mais de 10,7 milhões de pacientes com hanseníase haviam sido considerados curados pela PQT (36). Entretanto, do ponto de vista operacional, a duração da PQT/24 doses ainda era considerada longa, o que a tornava de difícil implementação. Em 1997, o comitê de peritos em hanseníase da OMS, baseado em resultados de estudos multicêntricos com 2 a 4 anos de seguimento, considerou que o regime de tratamento dos multibacilares poderia ser reduzido de 24 meses para 12 meses (17,40). Essa recomendação foi bem aceita, pois reduziria os custos para o programa e bem como diminuiria a taxa de abandono (41).

1.2 POLIQUIMIOTERAPIA NA HANSENÍASE

1.2.1 Fármacos da poliquimioterapia padrão

A dapsona é a medicação mais antiga no tratamento da hanseníase e apresenta características bacteriostáticas contra o *M. leprae*. A micobactéria da hanseníase necessita do ácido para-aminobenzóico (PABA) para sintetizar o ácido fólico utilizado no seu metabolismo. A dapsona compete justamente com o PABA, diminuindo ou bloqueando a

síntese do ácido fólico bacteriano (42). A dapsona é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo ligada a proteínas plasmáticas em 70%, com posterior acetilação hepática (43). As concentrações plasmáticas máximas da dapsona ocorrem 2-8 horas após sua administração, com meia vida de 20-30 horas. Cerca de 70 a 80% da dapsona é excretada na urina (44). Os principais eventos adversos são: reações cutâneas alérgicas, gastrite, cefaleia, anemia hemolítica (agravada pela deficiência glicose-6-fosfato), metahemoglobinemia, hepatite medicamentosa, agranulocitose, síndrome nefrótica e a síndrome sulfônica. Esta última ocorre na quarta a sétima semanas após o início da poliquimioterapia (PQT) e se caracteriza por febre, dores abdominais, cefaleia, fraqueza muscular, dificuldade respiratória, erupção exantemática papulosa ou esfoliativa, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, hepatite, eosinofilia e linfócitos atípicos (42,43).

A rifampicina é bactericida para microorganismos intracelulares e extracelulares. Age inibindo a síntese proteica bacteriana por combinar-se com a RNA polimerase (42). É absorvida no trato gastrointestinal sendo rapidamente eliminada na bile, com posterior reabsorção entero-hepática. A meia vida varia de 1,5-5 horas e aumenta com a disfunção hepática. Até 30% é excretada na urina e 60-65% nas fezes (44). É a droga mais potente da poliquimioterapia por ser a única medicação bactericida (30). Em 1976, um estudo multicêntrico comparando a administração diária com a mensal da rifampicina encontrou que os dois esquemas tinham a mesma eficácia quando a sulfona era administrada diariamente nos dois grupos (45). A síndrome pseudogripal raramente acontece e ocorre principalmente a partir da segunda a quarta doses supervisionadas, devido a formação de anticorpos antirifampicina nos casos de hipersensibilidade. Caracteriza-se por um quadro de hepatite, trombocitopenia, insuficiência respiratória, anemia hemolítica e choque por insuficiência renal (nefrite intersticial ou necrose tubular aguda). Também pode ocorrer *rash* cutâneo e distúrbios gastrointestinais (46).

A clofazimina é um corante fenazínico com ação tanto bacteriostática quanto anti-inflamatória. Atua lentamente sobre *M. leprae* eliminando 99,9% das bactérias em um período de 5 meses em pacientes multibacilares, com eficácia similar a dapsona (43). Seu mecanismo de ação inclui a alternância da clofazimina com o DNA da bactéria e aumento dos níveis da fosfolipase A₂ (42). Pode causar hiperpigmentação cutânea, piorando à exposição solar, deixando a pele mais seca com aspecto ictiosiforme. Pode apresentar manifestações gastroentéricas como dor epigástrica, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e

perda de peso. Altas doses por um tempo prolongado (200 a 300mg diárias) podem causar obstrução intestinal parcial ou completa devido à cristalização da medicação na parede do intestino (43,46).

1.2.2 Fármacos de segunda linha

Desde a metade dos anos 80, novas drogas foram testadas, isoladas ou associadas, na busca de tratamentos substitutivos. Atividade bactericida das medicações tais como fluoroquinolonas (perfloxacina e ofloxacina), macrolídeo (claritromicina) e tetraciclina (minociclina) tem sido demonstrada (47–50).

Em modelos experimentais com camundongos, essas medicações tornaram as cobaias não infectantes após 1 mês de tratamento. As novas medicações mostraram grande atividade bactericida, até maiores do que a dapsona e a clofazimina. Em modelos experimentais, uma dose única de minociclina com claritromicina matou 96% dos bacilos *M. leprae* viáveis e a combinação de minociclina, claritromicina e ofloxacina, em dose única, levou a morte de 98,4% dos bacilos. Esses experimentos demonstraram efeito bactericida semelhante com o uso da dose única de rifampicina que matou 99,5% dos bacilos (51).

Essas medicações também já foram testadas em pacientes com hanseníase. Ofloxacina na dose diária de 400mg, matou mais que 99,99% dos bacilos viáveis, após 4 semanas de terapia (52–54). Atividade bactericida semelhante foi demonstrada com minociclina e claritromicina (55). Uma dose única de ofloxacin 400mg com minociclina 100 mg matou 68-98% dos bacilos viáveis e uma dose única de rifampicina 600m com ofloxacin 400 mg mais minociclina 100mg matou mais que 99% (56).

A ofloxacina é dentre todas as fluoroquinolonas a de maior interesse na hanseníase. Vários estudos relatam uma boa ação bactericida quando inoculado nos coxins plantares de camundongos. O mecanismo de ação no *M. leprae* é descrito através da inibição da enzima DNA-girase que impede a replicação do DNA. Esta fluoroquinolona pode ser utilizada no tratamento da PQT/OMS em casos de resistência bacteriana (57). Os eventos adversos variam de 5-25% e são classificados geralmente como de baixa a média gravidade. Os casos de evento adverso graves são raros, sendo observados nos pacientes que realizaram tratamento descontínuo (58). Os principais eventos relatados são de origens gastrointestinais e do sistema nervoso central (53). Esse fármaco não pode ser utilizado em pacientes menores de 17 anos, devido ao risco de lesão da cartilagem articular, podendo ocasionar um retardo

na ossificação durante a fase de crescimento. É contraindicado em mulheres grávidas e na fase de amamentação. Deve ser usado com cautela em pacientes com história prévia de quadros convulsivos epiléticos (43).

A minociclina é um membro do grupo das tetraciclinas e tem importante atividade bactericida contra o *M. leprae*. Sua atividade pode ser potencializada com a combinada da dapsona e da rifampicina (59,60). A ação bactericida ocorre através da inibição da síntese protéica por ligação com os ribossomas do bacilo. É contraindicada na gravidez e em crianças abaixo dos oito anos, por ocasionar respectivamente, anormalidades ósseas fetais e do esmalte dentário. Os eventos adversos devem-se às alterações gastrointestinais e às alterações cutâneas (exantema morbiliforme, urticária e raramente reações fototóxicas, como a foto-onicólise e erupção medicamentosa fixa) (61,62). Outras manifestações clínicas comuns são: visão turva, cefaleia, tontura e vertigens (43).

No início da implementação da PQT/padrão, os possíveis eventos adversos das medicações utilizada na poliquimioterapia era o que mais preocupava as autoridades brasileiras (63). Um dos riscos da terapêutica combinada poderiam ser os eventos adversos sobrepostos, entretanto, os eventos adversos relatados até o momento são raros e não parece existir toxicidade importante das medicações da PQT/OMS (42,64). Entretanto, para alguns autores, os eventos adversos relacionados às drogas utilizadas na PQT devem ser investigados, assim como relacionados ao medicamento causador do evento e relatados de forma clara e objetiva, abrindo assim caminhos para o estudo de novas drogas para o tratamento da doença (38).

Um grande número de eventos adversos causados pela PQT/padrão tem sido relatado em diferentes estudos (42,64,65). No Brasil, um estudo conduzido por Goulart et al. mostrou que dentre os 113 eventos adversos 80 (70,7%) relacionaram-se à dapsona, 7 (6,2%) à rifampicina, 26 (20,5%) à clofazimina. Esses efeitos levaram à mudança de esquema terapêutico em 39,4% dos 71 pacientes com eventos adversos (42). Em outro estudo, Daps et al. relataram dentre 194 pacientes que apresentaram eventos adversos às drogas utilizadas na PQT/OMS 83 (43,8%) relacionaram-se à dapsona, 24 (12,4%) à rifampicina e 18 (9,3%) à clofazimina (64). Os principais eventos adversos relacionados à dapsona, relatados pelo estudo de Goulart, foram manifestações gastrointestinais, seguido pela anemia hemolítica. O quadro de ictiose foi o principal evento adverso da clofazimina (42). Em relação aos eventos

adversos da rifampicina, o estudo de Deps, relatou alterações hepáticas confirmadas por exames laboratoriais como manifestação mais frequente (64).

Os pacientes que não podem utilizar as medicações da PQT padrão devem fazer uso das drogas de segunda linha, que são administradas em esquemas preestabelecidos, de acordo com a droga a ser substituída (29). Os esquemas substitutivos atuais, propostos pelo Ministério da Saúde, para pacientes PB e MB estão apresentados no **Anexo A**

Até 2009, o esquema substitutivo para os pacientes multibacilares que não pudessem tomar a dapsona, não era acrescido de nenhuma outra medicação, apenas a dapsona era retirada do esquema (66). Em 2009, o Ministério da Saúde passou a recomendar através da Portaria Conjunta nº 125, que os pacientes multibacilares com contraindicação para o uso da dapsona deveriam usar a ofloxacina ou a minociclina em esquema com dose e tempo de tratamentos estabelecidos (29). Os esquemas substitutivos para o tratamento dos pacientes MB estão apresentados no **Quadro 1**.

No caso de intolerância à Dapsona	
Rifampicina	dose mensal de 600mg supervisionada
Clofazimina	dose mensal de 300mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada
Tempo	12 doses em 18 meses
No caso de intolerância à Clofazimina	
Rifampicina	dose mensal supervisionada de 600mg
Dapsona	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Ofloxacina OU	dose mensal supervisionada e diária de 400mg
Minociclina	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Tempo	12 doses em 18 meses
No caso de intolerância à Rifampicina	
Dapsona	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Clofazimina	dose mensal de 300mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada
Ofloxacina OU	dose mensal supervisionada e diária de 400mg
Minociclina	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Tempo	24 doses em 36 meses
No caso de intolerância à Rifampicina ou à Dapsona	
Clofazimina	dose mensal de 300mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada
Ofloxacina E	dose mensal supervisionada e diária de 400mg
Minociclina	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Tempo	6 meses
	seguido de
Clofazimina	dose mensal de 300mg supervisionada e dose diária de 50mg autoadministrada
Ofloxacina OU	dose mensal supervisionada e diária de 400mg
Minociclina	dose mensal supervisionada e diária de 100mg
Tempo	18 meses
Total	24 meses de tratamento em 36 meses

Quadro 1. Esquemas substitutivos para os pacientes multibacilares.

Fonte: Portaria Conjunta nº126 de 26 de março de 2009.

Na literatura existem vários estudos da eficácia da poliquimioterapia padrão tanto 24 como 12 doses, com avaliação do índice baciloscópico, grau de incapacidade física e quadros reacionais, principalmente com o esquema anterior de 24 doses (57–64- 78).

Alguns estudos avaliaram as medicações de segunda linha, que são utilizadas nos esquemas substitutivos, associadas ou não ao esquema padrão de 24 e de 12 doses utilizadas. Porém, se diferenciam do nosso pela combinação de medicações, doses utilizadas e o tempo de duração de tratamento (53,55,75). Katoch *et al.* (2008) relataram diferença significativa na menor proporção de episódios reacionais ao término do tratamento entre pacientes que receberam o esquema PQT/OMS 12 doses acrescentado de doses mensais de ofloxacina 400mg e minociclina 100mg (38,6%) quando comparados àqueles que receberam o esquema PQT/OMS 12 doses (55,9%) (76).

Van Brakel *et al.* (1994) afirmam que para avaliar um esquema terapêutico é tão importante medir a incidência do grau de incapacidade física durante e após o tratamento, assim como a taxa de recidiva (77). Sharma *et al.* (1996) avaliaram os pacientes multibacilares em relação à evolução das incapacidades físicas antes, durante e depois da PQT/OMS 24 doses e observaram que um número pequeno de pacientes desenvolveram novas incapacidades ao longo do tratamento, principalmente aqueles com grau de incapacidade inicial 0. Estes autores concluíram que quanto mais rápido for instituído o tratamento com a PQT/OMS menor é a chance de desenvolver novas incapacidades e maior a chance de recuperar as alterações de sensibilidades (71).

Até o momento, não existem estudos descrevendo a evolução clínica dos pacientes submetidos aos esquemas substitutivos propostos pelo Ministério da Saúde (Brasil) para os casos de eventos adversos, comparados com aqueles submetidos aos esquemas tradicionais (PQT 24 doses e PQT 12 doses).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a evolução clínica dos pacientes multibacilares tratados com esquema terapêutico substitutivo preconizado pelo Ministério da Saúde, comparando-os com aqueles submetidos ao esquema padrão (PQT/OMS – 12 doses) para o tratamento da hanseníase.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os principais motivos que levaram a troca do esquema terapêutico padrão nos pacientes multibacilares.

- Avaliar a evolução da carga bacilar 1 ano após a alta do tratamento dos pacientes multibacilares tratados com o esquema substitutivo, comparando com pacientes submetidos ao esquema padrão.

-Avaliar a evolução do grau de incapacidade física 1 ano após a alta do tratamento dos pacientes multibacilares tratados com o esquema substitutivo, comparando com pacientes submetidos ao esquema padrão.

-Avaliar a ocorrência de episódios reacionais durante 1 ano após a alta do tratamento dos pacientes multibacilares tratados com o esquema substitutivo, comparando com pacientes submetidos ao esquema padrão.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo a partir de uma coorte de pacientes de hanseníase registrados no Ambulatório Souza Araújo (ASA) - Laboratório de Hanseníase, IOC / Fiocruz / RJ, no período de janeiro de 1998, quando se iniciou o esquema PQT/MB com as 12 doses fixas, a dezembro de 2009.

O serviço é especializado no atendimento a pacientes com hanseníase e no desenvolvimento de pesquisas na área de imunologia, patologia, biologia molecular, microbiologia e clínica. A demanda atendida é proveniente de encaminhamentos realizados por quaisquer serviços de saúde (públicos ou privados) e em menor proporção por procura espontânea. A maioria destes pacientes é residente no Estado do Rio de Janeiro, principalmente, na região Metropolitana (Município do RJ e Baixada Fluminense).

No ASA, os pacientes multibacilares são acompanhados em consultas anuais por até 10 anos após o término do tratamento, quando é realizado exame clínico, baciloscopia de 4 sítios para determinação do índice baciloscópico e avaliação fisioterápica para avaliação do grau de incapacidade. Os pacientes são orientados a retornar ao Serviço sempre que necessário e todos os episódios reacionais são diagnosticados e prontamente tratados e acompanhados. Os pacientes que não retornam para consulta de seguimento são convocados por telefone ou por aerograma.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por todos os pacientes com diagnóstico clínico histopatológico e baciloscópico de hanseníase multibacilar, que completaram o tratamento poliquimioterápico no Ambulatório Souza Araújo e que apresentam acompanhamento de 1 ano após a alta do tratamento específico.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos, de acordo com o esquema terapêutico que utilizaram:

Grupo 1: pacientes que realizaram tratamento com poliquimioterapia padrão.

Grupo 2: pacientes que realizaram tratamento com poliquimioterapia substitutiva.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Hanseníase multibacilar;
- Ter completado o tratamento no ASA;
- Idade maior que 18 anos;
- Ter retornado para consulta de acompanhamento de 1 ano após a alta da PQT.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tratamento irregular.

3.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA E PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS

Todos os pacientes registrados no serviço foram submetidos aos seguintes procedimentos de rotina para confirmação do diagnóstico da hanseníase:

• **Exame clínico:** realizado por médico dermatologista durante a consulta de admissão, assim como nas consultas subsequentes, sendo os dados da história clínica e do exame físico registrados em formulários padronizados. (**Anexos B e C**)

• **Índice baciloscópico (IB):** utilizado para avaliar a carga bacilar do paciente, obtido através da baciloscopia do raspado dérmico das lesões cutâneas suspeitas, dos lóbulos e dos cotovelos. A leitura é realizada através da contagem dos bacilos observados em cada campo microscópico e também o número de campos examinados. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen. O resultado é expresso conforme a escala logarítmica proposta por Ridley em 1962, que varia numa escala de 0 a 6 através de uma avaliação quantitativa. O IB do paciente será a média dos índices dos esfregaços (78). Em nosso estudo, utilizamos o índice baciloscópico como critério para classificar os pacientes em multibacilares ou paucibacilares. (**Quadro 2**)

Índice Baciloscópico	Descrição da baciloscopia
0	Ausência de bacilos em 100 campos examinados.
1+	Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados
2+	Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados
3+	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinado
4+	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinado
5+	Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado
6+	Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinado

Quadro 2: Escala Logarítmica de Ridley.

Fonte: Brasil. Baciloscopia em Hanseníase. Guia de procedimentos técnicos, 2010.

•**Grau de incapacidade (GI):** A incapacidade física foi determinada pelo grau máximo de incapacidade segundo Ministério da Saúde (79), onde um grau de incapacidade é atribuído a cada olho, mão e pé e o grau máximo de incapacidade dessas partes é usado como indicador do status do paciente. A avaliação fisioterápica no ASA é realizada pelo mesmo profissional desde 1997, no momento do diagnóstico, na alta terapêutica, anualmente nos pacientes multibacilares, e se necessário, na vigência de episódios reacionais hansênicos. A classificação do GI utilizada seguiu as recomendações do Ministério da Saúde e está demonstrada no quadro abaixo. **(Quadro 3)**

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	Nenhum problema com os olhos, mãos e pés devido à hanseníase
1	Diminuição ou perda da sensibilidade nos olhos, diminuição ou perda da sensibilidade nas mãos e/ou pés
2	Olhos: lagofalmo e/ou ectrópio; triquíase; opacidade corneana central; acuidade visual menor que 0,1 ou não conta dedos a 6 m de distância. Mãos: lesões tróficas e/ou lesões traumáticas; garras; reabsorção; mãos caída. Pés: lesões tróficas e/ou traumáticas; garra; reabsorção; pé caído; contratura do tomozelo

Quadro 3. Classificação do grau de incapacidade na hanseníase

Fonte: Manual de Prevenção de Incapacidade (2001)

•**Biópsia cutânea:** utilizada para confirmar o diagnóstico da hanseníase, na classificação das formas clínicas e na caracterização dos fenômenos reacionais. As biópsias são processadas e os cortes histológicos são corados pela hematoxilina eosina (HE) e o

padrão ouro para o diagnóstico é o acometimento de nervos e a presença de bacilos dentro dos nervos corados pelo método de Fite-Faraco (33).

3.6 CARACTERIZAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS

O Ambulatório Souza Araújo adota as recomendações do Ministério da Saúde para suspeição e tratamento dos sintomas adversos aos medicamentos utilizados na poliquimioterapia (PQT/OMS), sendo uma prática cotidiana do serviço. Em nossa rotina de atendimento, caso o paciente retorne ao serviço referindo o aparecimento de sinais e sintomas compatíveis com reação adversas da medicação, após o início da mesma, a PQT é imediatamente suspensa e a investigação do quadro de eventos adversos aos medicamentos é imediatamente instituída:

- Anamnese e exames clínicos detalhados;
- Exames laboratoriais;
- Hemograma completo;
- Bioquímica completa;
- Hepatograma completo;
- Exames anormais de sedimentos;
- Outros exames necessários para exclusão de outras patologias conforme o quadro clínico apresentado pelo paciente.

Foram analisadas as seguintes características dos eventos adversos, que surgiram após início do tratamento poliquimioterápico (PQT/OMS).

- Anemia: foi definida quando o valor do nível sérico da hemoglobina atingir nível inferior a 13g/dl no sexo masculino e 11 g/dl no sexo feminino e redução do nível sérico do hematócrito 40% no sexo masculino e 34 % no sexo feminino (80).

- Hepatite: foi definida quando o paciente apresentou qualquer elevação das transaminases hepáticas acompanhado de sintomas como náusea, vômito, mal estar, hepatomegalia e icterícia. Ou quando as enzimas hepáticas atingiram cinco vezes o valor de referência na ausência de sintomas. Os valores de referências adotados foram: na enzima TGO (transaminase glutâmico oxalacético) no sexo feminino até 31 U/L e no sexo masculino

até 37 U/L e na enzima TGP (transaminase glutâmico pirúvica) no sexo feminino até 31 U/L e no sexo masculino até 41 U/L (81).

- **Síndrome Sulfônica:** foi definida quando o paciente apresentou *rash* cutâneo, febre, dispnéia, icterícia, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. Acompanhado de hemograma com anemia e aumento das transaminases hepáticas (82).

- **Metahemoglobinemia:** foi definida quando o paciente queixou-se de mal estar, dispnéia, e apresentou-se com cianose das extremidades e das mucosas no momento da consulta (83).

- **Febre:** foi definida quando o paciente apresentou durante a consulta temperatura axilar superior a $37,8^{\circ}\text{C}$ ou relatou que aferiu no domicílio.

- **Adenomegalia:** foi definida pelo aumento das cadeias linfáticas cervicais, axilares e inguinais.

- **Icterícia:** foi definida pela coloração amarelada na esclera ocular, freio da língua e da cor da pele.

- **Farmacodermia:** foi definida quando o paciente apresentou alteração cutânea como urticária, exantema e eritrodermia esfoliativa (84).

- **Dispnéia:** foi definida por sensação ofegante e cansaço, mediante as atividades diárias que não sentia antes, como: dificuldade para falar e deambular.

3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.7.1 Variáveis de desfecho

- **Índice baciloscópico (IB) 1 ano após a alta do tratamento:** corresponde a carga bacilar do paciente. Variável contínua.

- **Presença de grau de incapacidade (GI) 1 ano após a alta do tratamento:** estima incapacidade física na hanseníase. Variável categórica que admite valor 0 para ausência de incapacidade e valor 1 para presença de incapacidade.

- **Presença de episódio reacional no período de 1 ano após o término do tratamento:** é uma variável categórica (binária). Admite valor 0 para ausência de episódio reacional e valor 1 para presença de episódio reacional.

3.7.2 Variáveis explicativas

- Tipo de tratamento: variável categórica que classifica os pacientes conforme o tratamento instituído: tipo 1 (PQT/OMS padrão) e tipo 2 (esquemas substitutivos).
 - Sexo: variável categórica.
 - Idade (no diagnóstico): variável contínua.
 - Número de lesões cutâneas iniciais: variável contínua que avalia o número de lesões cutâneas no início do tratamento.
 - Edema: variável categórica que avalia a presença ou ausência de edema de membros inferiores no início do tratamento.
 - Diagnóstico clínico: variável categórica que classifica em BB (“Borderline-borderline”), BL (“Borderline”-lepromatoso) e LL (Lepromatoso-lepromatoso).
 - Índice baciloscópico inicial: variável contínua no início do tratamento.
 - Grau de incapacidade inicial: variável categórica que avalia a incapacidade física no início do tratamento. Admite valores que variam 0 a 2.
 - Episódio reacional durante o tratamento: variável categórica (binária) que admite valores de 0 para ausência de episódio reacional e 1 para presença de episódio reacional.

3.8 ANÁLISE DOS DADOS

A análise descritiva dos dados foi realizada para avaliar a distribuição dos pacientes segundo as variáveis do estudo.

A distribuição de frequência foi utilizada para comparação do grupo de pacientes submetidos ao esquema poliquimioterápico padrão com aqueles submetidos ao esquema substitutivo. O cálculo da média e desvio padrão foram utilizados para as variáveis: idade, IB inicial e número de lesões cutâneas. A estatística utilizada foi o teste T de Student para comparar as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Utilizou-se um nível de significância de 5%.

A frequência cumulativa foi utilizada para avaliar os pacientes submetidos ao esquema substitutivo segundo a ocorrência de evento adverso em relação às doses da PQT.

A frequência relativa foi utilizada para avaliar a distribuição dos pacientes segundo as principais sintomatologias isoladas ou associadas, responsáveis pela troca do esquema terapêutico.

A Anova para medidas repetidas foi utilizada para comparar as médias dos IB (s) nos diferentes momentos do estudo e a redução das mesmas nos dois grupos de tratamento. Utilizou-se um nível de significância de 5%.

Frequência relativa foi utilizada para:

1- Avaliar a distribuição dos pacientes segundo o grau de incapacidade física no diagnóstico, na alta e 1 ano após a alta do tratamento de acordo com o esquema terapêutico.

2- Comparar a evolução do grau de incapacidade física no início e 1 ano após a alta do tratamento segundo o esquema terapêutico adotado. A estatística utilizada foi o teste de Fischer com um nível de significância de 0,05%.

Para esta análise os pacientes foram agrupados em 3 categorias:

- Manteve: foi considerada para pacientes que mantiveram o GI inicial igual ao GI com 1 ano após tratamento, isto é, 0 para 0, 1 para 1 e 2 para 2.

- Melhora: foi considerado melhora do GI quando a classificação do GI inicial foi de 1 para 0, de 2 para 0 e de 2 para 1.

- Piora: foi considerado piora do GI quando a classificação do GI inicial foi de 0 para 1, de 0 para 2 e de 1 para 2.

3- Avaliar as distribuições dos pacientes segundo os tipos de reações hansênicas, presença de reação hansênica durante e no período de 1 ano após o tratamento de acordo com o esquema terapêutico.

4- Avaliar a distribuição da ocorrência dos episódios reacionais no início, durante e com 1 ano após alta do tratamento de acordo com o tratamento substitutivo.

Para avaliar o desfecho IB 1 ano após a alta terapêutica, por ser uma variável contínua, utilizou-se a regressão linear simples e múltipla. Para a regressão linear simples inicialmente utilizou-se a análise univariada para cada variável independente relacionada ao desfecho.

A regressão logística foi realizada separadamente para cada desfecho categórico, utilizando-se inicialmente a análise univariada para cada variável independente relacionada ao desfecho:

- Presença de episódio reacional no período de 1 ano após a alta do tratamento.
- Grau de incapacidade no 1º ano após alta do tratamento.

Tanto para a análise linear múltipla como para a regressão logística, foram incluídas no modelo as variáveis que apresentaram p valor $<0,20$ na análise univariada. O próximo passo na modelagem foi excluir as variáveis que não apresentaram significância de 0,10 em ordem decrescente do p valor, até construir um modelo final. Para a regressão logística foi estimada a razão de chance (**Odd Ratios - OR**).

Todas as análises foram feitas pelo software SPSS versão 16.

3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes, após terem seu diagnóstico confirmado, foram orientados em relação a seu tratamento e assinaram um termo de consentimento informado sobre os seus dados clínicos em estudos sobre o tratamento de hanseníase. (Anexo D)

Todos os pesquisadores envolvidos se comprometeram a manter em sigilo a identidade dos pacientes, assim como, a confidencialidade e a privacidade dos dados obtidos. Os resultados obtidos neste trabalho serão divulgados em comunicações científicas, mantendo o anonimato dos participantes, e o material não poderá ser empregado em outras pesquisas.

Esse projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC), Fiocruz, em 20/05/2012. Parecer 025/2012, registrado sob o CAAE 0064.0.009.000-11.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS

Um total de 467 pacientes com diagnóstico de hanseníase multibacilares foi registrado para tratamento e acompanhamento no Ambulatório Souza Araújo, no período de 1998 a 2009. Foram incluídos no estudo 443 pacientes, sendo que 8 foram excluídos por tratamento irregular.

Participaram do estudo 435 pacientes, dos quais 316 (72,6%) eram do sexo masculino e 119 (27,4%) do sexo feminino. A média da idade foi de 40,25 anos (DP= \pm 15,8), variando de 18 a 83 anos. A média do índice baciloscópico inicial dos pacientes foi de 2,88 (DP= 1,5), variando de 0,16 a 5,57. De acordo com a classificação operacional de Ridley e Jopling, 435 pacientes eram multibacilares (MB), sendo 212 (48,7%) pacientes da forma LL, 138 (31,7%) BL e 85 (19,5%) da forma BB (**Tabela 1**).

Dos pacientes estudados, 390 (89,7%) foram tratados com esquema padrão (Grupo 1) e 45 (10,3%) foram tratados com esquemas substitutivos (Grupo 2), sendo a rifampicina associada a clofazimina o tratamento mais utilizado. As características iniciais de ambos os grupos são mostradas na **Tabela 1**. Pacientes do Grupo 2 apresentaram uma média de idade significativamente maior do que o Grupo 1 com 46,89 anos (DP= \pm 19,6), variando de 18 a 83 anos. Apresentaram também uma menor proporção de pacientes do sexo masculino, 25 (55,6%). No Grupo 1 observou-se uma maior proporção de pacientes com grau de incapacidade física inicial igual a zero, 224 (57,4%). Os pacientes dos dois grupos foram semelhantes em relação ao índice baciloscópico inicial, forma clínica da hanseníase e número de lesões cutâneas no diagnóstico.

Tabela 1: Características dos pacientes (grupos) no início do tratamento

Variáveis	Grupo 1 (n=390)	Grupo 2 (n= 45)	p-valor
Idade (média/desvio padrão)	39,48/15,14	46,89/19,65	0,018
Limites	(18 a 83 anos)	(18 a 83 anos)	
Sexo			0,007
F	99 (25,4%)	20 (44,4%)	
M	291 (74,6%)	25 (55,6%)	
Forma Clínica			0,527
BB	79 (20,2%)	6 (13,3%)	
BL	122 (31,3%)	16 (35,6%)	
LL	189 (48,5%)	23 (51,1%)	
IB inicial (média/desvio padrão)	2,83/1,52	3,22/1,29	0,060
Limites	(0,16 a 5,5)	(0,16 a 5,7)	
Grau incapacidade I inicial			0,000
0	224 (57,4%)	10 (22,2%)	
1	115 (29,5%)	24 (53,3%)	
2	51(13,1%)	11 (24,2%)	
Número de lesões cutâneas iniciais (média/desvio padrão)	18,1/6,2	17,4/6,9	0,538
Limites	(0 a 21)	(0 a 21)	
Edema	198 (50,8%)	24(53,3%)	0,745
Tratamento Substitutivo			
Rifampicina+Clofazimina+Ofloxacina		17 (37,8%)	
Rifampicina+Clofazimina+Minociclina		2 (4,4%)	
Rifampicina+Clofazimina		25 (55,6%)	
Clofazimina+Ofloxacina+Minociclina		1 (2,2%)	

BB= "borderline" "borderline"; BL:"borderline" lepromatoso; LL: lepromatoso lepromatoso; IB= índice baciloscópico;

4.2 AVALIAÇÃO DOS EVENTOS ADVERSOS DA PQT

Dos 435 pacientes avaliados, 45 utilizaram tratamentos substitutivos. Eventos adversos foram responsáveis pela substituição do esquema terapêutico de 42 pacientes, enquanto que 3 pacientes já iniciaram o tratamento com esquema substitutivo, uma vez que apresentavam contra indicação prévia ao tratamento padrão. O principal evento adverso

responsável pela troca do esquema terapêutico foi a anemia, que ocorreu em 78,6% dos pacientes, seguido por febre (42,9%) e dispnéia (33,3%) (**Tabela 2**).

Tabela 2: Distribuição dos eventos adversos da poliquimioterapia esquema padrão

Eventos Adversos (n=45)	n (%)
Anemia	33 (78,6%)
Febre	18 (42,9%)
Dispnéia	14 (33,3%)
Adenomegalia	10 (23,8%)
Farmacodermia	8 (19%)
Icterícia	6 (14,3%)
Hepatite	3 (7,1%)
Síndrome Sulfônica	2 (4,8%)
Metahemoglobinemia	2 (4,8%)

A única medicação relacionada aos eventos adversos, responsável pela substituição do esquema terapêutico em 42 (100%) pacientes, foi a dapsona. A clofazimina e a rifampicina não causaram a substituição do esquema terapêutico em nenhum paciente.

O tempo de ocorrência dos eventos adversos foi na maioria das vezes até a 3ª dose da PQT/padrão, totalizando 80% dos pacientes. O evento adverso ocorreu com mais frequência na 1ª dose, em 29 (57,8%) pacientes (**Figura 1**).

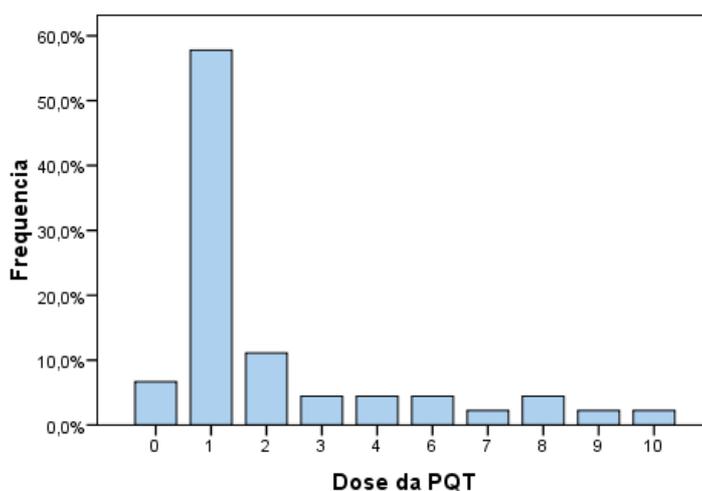


Figura 1: Frequência cumulativa da ocorrência de eventos adversos em relação às doses da PQT

4.3 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NOS GRUPOS

As médias dos índices baciloscópicos dos pacientes do grupo 1 e 2 foram semelhantes no início do tratamento (2,8 e 3,2, respectivamente, $p= 0,06$), na alta (2,09 e 2,4, respectivamente, $p=0,18$) e com 1 ano após a alta (1,4 e 1,5, respectivamente, $p= 0,72$). Um ano após o tratamento a redução das médias do IB foi significativa ($p< 0,001$) em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles ($p=0,23$ – Anova para medidas repetidas) (**Figura 2**). A média da redução proporcional do IB 1 ano após a alta foi de 60% no grupo 1 e de 62% no grupo 2. Um ano após a alta da PQT, 122 (31,3%) pacientes do grupo 1 e 16 (35,6%) do grupo 2 apresentavam carga bacilar negativa (IB= 0), sem diferença estatística entre os grupos de tratamento ($p= 0,560$).

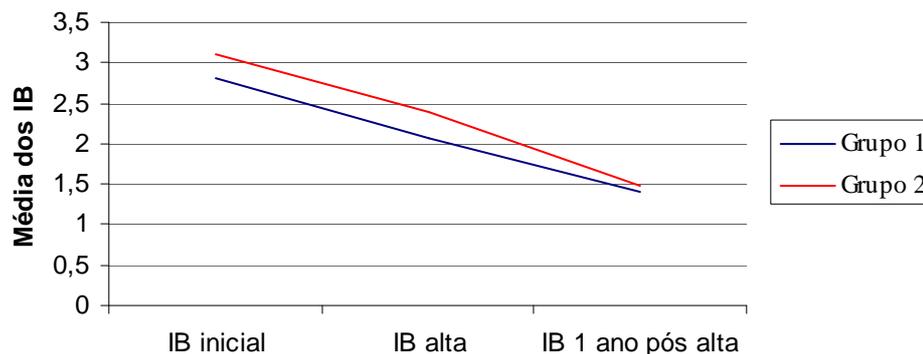


Figura 2: Evolução das médias dos índices baciloscópicos no diagnóstico, na alta e 1 ano após tratamento.

Observou-se que no grupo 1 houve uma predominância de pacientes com grau de incapacidade física igual a 0, nos 3 momentos do estudo: 57,4% no início da PQT, 55,9% na alta e 52,9% no 1º ano pós alta. No grupo 2 a predominância foi de grau de incapacidade física igual a 1, nos 3 momentos do estudo: 53,3% no início da PQT, 48,9% na alta, 48,9% no 1º ano após alta (**Figura 3**).

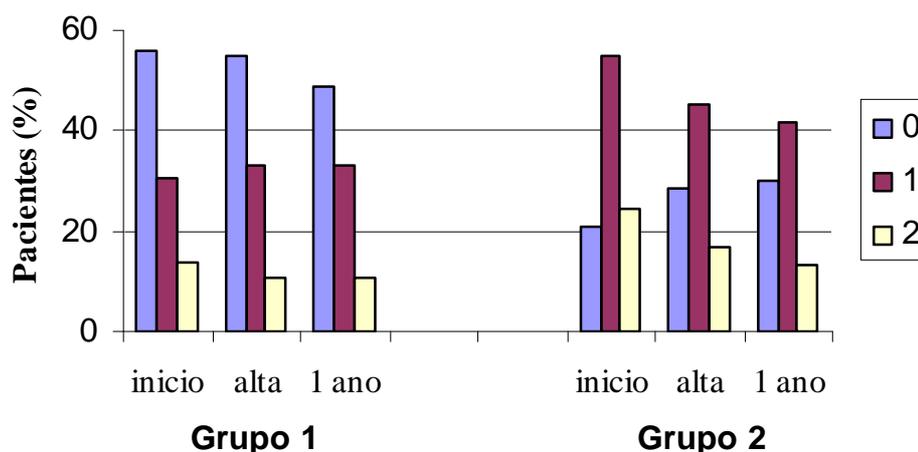


Figura 3: Distribuição dos pacientes de acordo com grau de incapacidade no diagnóstico, na alta e 1 ano após a alta

Quanto à evolução do grau de incapacidade física desde o início do tratamento até o 1º ano após a alta, observamos que ao final deste período, entre os pacientes que iniciaram o estudo com alguma incapacidade física, 20,5% dos pacientes do grupo 1 e 34,2% dos pacientes no grupo 2 apresentaram melhora. Entre aqueles que iniciaram o estudo com grau 0 ou com grau 1 de incapacidade física, ao final de 1 ano após alta, 14,1% do grupo 1 e 8,8% do grupo 2 pioraram (**Tabela 3**). Outros 338 pacientes mantiveram o mesmo grau de incapacidade que iniciaram o estudo, desses 308 (78,9%) eram do grupo 1 e 30 (66,6%) eram do grupo 2. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação à evolução do grau de incapacidade física ao final de 1 ano após alta.

Tabela 3: Distribuição dos pacientes segundo a evolução do grau de incapacidade física desde o início do tratamento até 1 ano após a alta.

	Grupo 1		Grupo 2		p valor
		%		%	
Melhora					
Início grau 1 e 2	34/166	20,5	12/35	34,2	0,41 ^a
Piora					
Início grau 0 e 1	48/339	14,1	3/34	8,8	0,32 ^b
Manteve					
Início grau 0, 1 e 2	308/390	78,9	30/45	66,6	0,49 ^a

^aQui quadrado de Pearson

^bTeste de Fisher

Na **tabela 4**, observamos que no grupo 1, 226 (58%) pacientes apresentaram quadro reacional durante o tratamento e 240 (61,5%) no período de 1 ano após o tratamento. Nos pacientes do grupo 2, 29 (64,4%) apresentaram quadro reacional durante o tratamento e 24 (53,3%) no período de 1 ano após o tratamento. Não houve diferença estatística entre os grupos, em presença de quadro reacional durante e no período de 1 ano após o tratamento.

Tabela 4: Distribuição dos pacientes segundo a presença de quadro reacional no início do tratamento e até 1 ano após a alta.

Quadro reacional	Grupo 1		Grupo 2		p valor
	n/Total	%	n/Total	%	
Durante tratamento	226/390	58,0	29/45	64,4	0,4^a
No 1º ano após tratamento	240/390	61,5	24/45	53,3	0.28^a

^aQui quadrado de Pearson

A reação hansênica mais frequente no grupo 2 foi o eritema nodoso (53,3%), seguido da reação reversa (24,4%) e da neurite (20%). O esquema substitutivo que mais apresentou episódios reacionais, proporcionalmente, após 1 ano da alta do tratamento, foi a associação da rifampicina, clofazimina e ofloxacina (**Tabela 5**).

Tabela 5: Frequência dos episódios reacionais nos tratamentos substitutivos

	Reação antes tratamento	Reação durante tratamento	Reação com 1 ano após tratamento
RFP+CLZ (N=25)	7(28%)	15(60%)	11(44%)
RFP+CLZ+OFX (N =17)	6 (35,3%)	12 (70,6%)	12(70,6%)
RFP+CLZ+MNC (N=2)	1(50%)	1(50%)	1(50%)
CLZ+OFX+MNC (N=1)	0	1(100%)	0

RFP: Rifampicina; CLZ: Clofazimina; OFX: Ofloxacina; MNC: Minociclina.

A associação da variável dependente IB no 1º ano após a alta segundo o esquema terapêutico utilizado foi avaliada utilizando a regressão linear simples e a regressão linear múltipla, sendo controlado pelas demais variáveis do estudo. Os resultados estão expressos na **tabela 6**. Foi realizada a análise do índice baciloscópico com 1 ano após tratamento com o modelo da regressão linear simples com as seguintes variáveis independentes: idade, sexo,

índice baciloscópico inicial, forma clínica, número de lesões cutâneas iniciais, grau de incapacidade inicial, reação durante o tratamento, tipos de tratamento (1 e 2) e edema no diagnóstico com a variável desfecho (média do IB). Primeiro, foram incluídas no modelo as variáveis independentes com p valor $< 0,20$ obtidas da regressão linear simples, foram elas: idade, sexo, índice baciloscópico inicial, forma clínica, número de lesões cutâneas, edema no diagnóstico e tratamento. Apesar da variável tipo de tratamento apresentar um valor p de $0,72$, incluímos no modelo, pois é a principal variável independente do estudo. Depois de incluídas as variáveis com $p < 0,20$ foi rodado o modelo regressão linear múltipla e excluídas subsequentemente as variáveis com $p < 0,10$ na ordem decrescente do p valor: sexo ($p = 0,98$), número de lesões cutâneas iniciais ($p = 0,652$) e edema ($p = 0,489$). O modelo final de regressão múltipla foi constituído pelas seguintes variáveis: tratamento, idade, IB inicial e forma clínica.

A regressão linear múltipla demonstrou que não houve associação significativa do tipo de tratamento a que o paciente foi submetido com a evolução do IB no 1º ano após a alta. O índice baciloscópico inicial e a forma clínica LL apresentaram uma associação significativa com o índice baciloscópico 1 ano após tratamento ($p < 0,05$). Para cada aumento na unidade do índice baciloscópico inicial, o índice baciloscópico 1 ano após tratamento aumenta $0,5$. Os pacientes com a forma clínica LL apresentaram um aumento aproximado de $0,76$ em média no IB 1 ano após tratamento, comparados com a forma BB.

Tabela 6: Regressão linear simples e múltipla para o índice baciloscópio 1 ano após a alta do tratamento.

Variáveis	Regressão linear simples			Regressão linear múltipla		
	β	Erro Padrão	<i>p</i>	B	Erro Padrão	<i>p</i>
Tratamento						
Grupo 1	ref	ref	ref	ref	Ref	ref
Grupo 2	0,082	0,228	0,718	-0,148	0,165	0,371
Idade (contínua)	-0,007	0,004	0,131	0,003	0,003	0,295
Sexo						
Fem	ref	ref	ref	ref	Ref	Ref
Masc	-0,239	0,155	0,123			
IB inicial (contínua)	0,637	0,035	0,000	0,507	0,046	0,000
Forma Clínica						
BB	ref	ref	ref	ref	Ref	ref
BL	-0,875	0,143	0,000	-0,218	0,16	0,176
LL	1,66	0,114	0,000	0,757	0,184	0,000
Número de lesões cutâneas (contínua)	0,056	0,011	0,000			
Edema						
Não	ref	ref	ref			
Sim	0,581	0,136	0,000			
Grau de incapacidade						
Grau 0	ref	ref	ref			
Grau 1	0,247	0,148	0,096			
Grau 2	-0,138	0,198	0,486			
Reação durante tratamento						
Não	ref	ref	ref			
Sim	0,06	0,141	0,672			

Ref= referência; IB= índice baciloscópio; BB= “borderline borderline”; BL= “borderline” lepromatoso; LL= Lepromatoso lepromatoso; PQT= poliquimioterapia

A associação da variável dependente presença de incapacidade física no 1º ano após a alta do tratamento, segundo o esquema terapêutico utilizado, foi avaliada através do modelo de regressão logística simples e multivariada, e ajustado controlando pelas demais variáveis do estudo, é apresentada na **tabela 7**. A regressão logística múltipla demonstrou que não houve associação significativa do tipo de tratamento a que o paciente foi submetido com a evolução do grau de incapacidade física no 1º ano após a alta.

As variáveis que apresentaram associação significativa ($p < 0,05$) com a presença de incapacidade física no 1º ano após o tratamento foram: idade, grau de incapacidade inicial e reação durante o tratamento. Houve um incremento da *odds ratio* (OR) para cada ano de idade do paciente ORa = 1,04, ou seja, a cada ano de idade há um aumento de 4,0% na chance do paciente apresentar incapacidade até o 1º ano após o tratamento. Assim como, pacientes com grau de incapacidade 1 e 2 no início do tratamento apresentaram, respectivamente, chance de 18,17 e 57,51 maior de possuir alguma incapacidade física no 1º ano após tratamento, quando comparados com aqueles que apresentaram grau de incapacidade inicial igual a 0. De um modo geral, observamos que os pacientes com presença de reação durante o tratamento apresentaram uma chance ORa = 1,8 maior de possuir incapacidades físicas no 1º ano após o tratamento. Os resultados mostraram que o esquema terapêutico não foi relacionado diretamente com a presença de incapacidades físicas com 1 ano após a alta ORa = 0,5 (95% IC 0,21 – 1,17).

Tabela 7: Regressão logística bruta e ajustada para o grau de incapacidade 1 ano após a alta do tratamento

Variáveis	<i>p</i>	ORb	IC (95%)	<i>P</i>	ORa	IC (95%)
Tratamento						
Grupo 1		1			1	
Grupo 2	0,031	2,03	1,07-3,85	0,108	0,5	0,21-1,17
Idade (contínua)	0,000	1,04	1,03-1,06	0,000	1,04	1,02-1,05
Sexo						
Fem		1				
Masc	0,257	0,78	0,51-1,20			
IB inicial (contínua)	0,855	1,01	0,89-1,15			
Número de lesões cutâneas (contínua)	0,377	1,01	0,98-1,04			
Edema						
Não		1				
Sim	0,003	1,76	1,21-2,58			
Grau de incapacidade inicial						
Grau 0		1			1	
Grau 1	0,000	20,84	12,07-36,01	0,000	18,17	10,87-35,91
Grau 2		52,11	19,69-137,91	0,000	57,51	20,76-159,28
Forma Clínica						
BB		1				
BL	0,024	1,39	0,80-2,39			
LL	0,090	1,54	0,93-2,56			
Reação durante tratamento						
Não		1				
Sim	0,180	1,59	1,08-2,33	0,030	1,82	1,06-3,14

ORb= Odds Ratio bruta; ORa= Odds Ratio ajustada; IB= índice baciloscópico; BB=“borderline borderline”; BL= “borderline” lepromatoso; LL= lepromatoso lepromatoso; PQT= poliquimioterapia

A associação da variável dependente presente no quadro reacional no 1º ano após tratamento, segundo o esquema terapêutico utilizado foi avaliada através do modelo de regressão logística simples e multivariada, e ajustado controlando pelas demais variáveis do estudo, é apresentada na **tabela 8**. O modelo final com as variáveis: tratamento, idade, índice baciloscópico inicial, edema no diagnóstico e reação durante o tratamento, demonstrou que o índice baciloscópico inicial, edema no diagnóstico e reação durante do tratamento foram associados à maior chance de desenvolver reação durante o 1º ano após a alta.

Os resultados desta análise demonstraram que o tratamento substitutivo e a idade foram associados significativamente como fator protetor em relação à chance de desenvolver reação com 1 ano, ou seja, os pacientes submetidos ao tratamento substitutivo apresentam

chance 56% menor de apresentar reação após 1 ano, quando comparados aos pacientes submetidos ao tratamento padrão. Em geral, observamos que para cada ano na idade há uma diminuição de 2% na chance de apresentar reação 1 ano após a alta. Observou-se também, que para cada aumento na unidade do IB inicial a chance de apresentar quadros reacionais 1 ano após alta foi de 1,67. Os pacientes com edema manifestaram chance 1,76 maior de apresentar reação 1 ano após alta, do que os pacientes sem edema no diagnóstico. De um modo geral, os pacientes que apresentaram episódios reacionais hansênicos durante o tratamento poliquimioterápico apresentaram uma chance 11,01 maior de reação 1 ano após alta, em relação aos que não tiveram reação no tratamento.

Tabela 8: Regressão logística bruta e ajustada para reação 1 ano após a alta do tratamento

Variáveis	<i>p</i>	OR b	IC (95%)	<i>P</i>	OR a	IC (95%)
Tratamento						
Grupo 1		1			1	
Grupo 2	0,288	0,714	0,38-1,33	0,045	0,44	0,20-0,98
Idade (contínua)	0,000	0,975	0,96-0,99	0,013	0,98	0,96-0,99
Sexo						
Fem		1			1	
Masc	0,171	1,35	0,48-1,13			
IB inicial (contínua)	0,000	1,50	1,31-1,73	0,000	1,67	1,40-1,98
Número de lesões cutâneas (contínua)	0,000	1,07	1,03-1,10			
Forma Clínica						
BB		1				
BL	0,013	2,01	1,16-3,48			
LL	0,000	3,71	2,19-6,28			
Edema						
Não		1			1	
Sim	0,000	2,21	1,41-3,27	0,021	1,76	1,09-2,86
Grau de incapacidade inicial						
Grau 0		1				
Grau 1	0,929	1,02	0,66-1,57			
Grau 2	0,885	0,96	0,54-1,7			
Reação hansênica durante a PQT						
Não		1			1	
Sim	0,000	8,00	5,17-12,37	0,000	11,01	6,58-18,43

ORb= Odds Ratio bruta; ORa= Odds Ratio ajustada; IB= índice baciloscópico; BB=“borderline borderline”; BL= “borderline” lepromatoso; LL= lepromatoso lepromatoso; PQT= poliquimioterapia

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou, que em relação aos parâmetros clínicos laboratoriais avaliados no período de 1 ano após a alta terapêutica, os pacientes submetidos ao esquema substitutivo para tratamento da hanseníase multibacilar apresentaram evolução da carga bacilar e do grau de incapacidade física semelhante aos pacientes tratados com o esquema padrão da OMS. No entanto, o mesmo não aconteceu com os episódios reacionais, em que os pacientes tratados com os esquemas substitutivos manifestaram uma chance menor de apresentarem quadros reacionais quando comparados com aqueles submetidos ao esquema padrão.

Os pacientes incluídos no estudo eram na sua maioria homens (72,6%) e com a idade média de 40 anos. Nossa população do estudo foi muito semelhante a outros estudos incluindo pacientes multibacilares, como o de Kyaw *et al.* (2008), que avaliaram pacientes que fizeram uso da PQT/OMS 12 doses, e observaram que 70% dos pacientes eram do sexo masculino e a idade média foi de 40,8 anos (85). Assim como, Van Brakel *et al.* (1994), que realizaram um estudo clínico e epidemiológico com 396 pacientes para investigação das incapacidades físicas e observaram que 69% dos pacientes eram do sexo masculino e a média da idade foi de 41 anos (86). Quanto à forma clínica da hanseníase, a maioria dos pacientes do nosso estudo pertencia à forma clínica LL (48%) e apresentou média do IB inicial de 2,8. Esses dados estão de acordo com o estudo de Sharma *et al.* (1996), no qual observaram um predomínio de pacientes com a forma clínica LL (58%) e com média do IB inicial de 3 nos pacientes multibacilares que foram avaliados quanto às incapacidades físicas (71).

Com relação aos tratamentos estudados, o grupo de pacientes que foi submetido ao esquema substitutivo apresentou uma maior proporção do sexo feminino em relação ao grupo de pacientes submetidos ao esquema padrão. Esse achado pode ser visto em trabalhos que descreveram os eventos adversos a medicamentos em geral, através de sistemas de vigilância, onde ocorre um predomínio do sexo feminino (87,88).

Em nosso estudo, a dapsona foi a única medicação responsáveis pelos eventos adversos que levaram a substituição do esquema terapêutico. Diversos estudos (42,64,89) que avaliaram os eventos adversos à PQT/OMS apontam a dapsona como a principal medicação responsável por tais eventos. Nossos achados estão de acordo com o estudo de Goulart *et al.* (2002), cujo objetivo foi determinar a magnitude dos eventos adversos à

PQT/OMS. Este autor relata que a dapsona foi a principal droga causadora dos eventos adversos, estando presente em 70,8% dos casos estudados (42). Outros autores como Deps *et al.* (2007), também relataram que 54% dos pacientes avaliados que apresentaram eventos adversos estavam relacionados à dapsona (64). Por outro lado, Brasil *et al.* (1996), em estudo realizado em São Paulo para avaliar a incidência de eventos adversos relacionados à PQT/OMS, relatou que entre 127 pacientes que apresentaram evento adverso, 59,8% deles, a droga responsável foi rifampicina (90). Os autores relatam que a maioria dos casos já havia sido tratada previamente com rifampicina e dapsona, e que o uso da PQT pode ter ocasionado uma sensibilização, levando os pacientes a desenvolverem eventos adversos relacionados à rifampicina.

Com relação às manifestações clínicas decorrentes dos eventos adversos às drogas da poliquimioterapia para a hanseníase, a anemia foi a principal manifestação apresentada pelos nossos pacientes, seguida pela febre, dispneia e adenomegalia. Nossos achados estão de acordo com Deps *et al.* (2007), que observaram a anemia como principal evento adverso em 56,5% dos pacientes (64). Este mesmo trabalho demonstrou que 48% dos eventos adversos da PQT/OMS ocorreram nos primeiros 3 meses de tratamento. Nosso estudo, no entanto, mostrou que 80% dos eventos adversos ocorreram principalmente nos primeiros 3 meses do início da PQT/OMS. É importante ressaltar que no presente estudo avaliamos somente os eventos adversos responsáveis pela substituição das medicações, enquanto que no estudo de Deps *et al.* (2007) os autores objetivaram relatar todos os eventos adversos responsáveis ou não pela substituição do esquema terapêutico (64).

Com relação à evolução da carga bacilar após o tratamento, este estudo mostrou que no 1º ano após a alta 31,3% dos pacientes submetidos ao esquema padrão e 35,6% daqueles submetidos ao esquema substitutivo apresentaram negatificação da baciloscopia. Poucos estudos avaliaram a negatificação do IB em pacientes submetidos à PQT/OMS 12 doses, no entanto, um dos estudos comparando PQT/OMS 24 doses com PQT/OMS 12 doses relatou achado semelhante quanto à negatificação do IB no 1º ano após alta dos pacientes submetidos a 12 doses (31,9%) (91). Um estudo conduzido por Cellona *et al.* (2003), avaliou a negatificação do IB em 500 pacientes submetidos à PQT/OMS 24 doses. Esses autores relataram uma negatificação de 56% do índice baciloscópico após 2 anos de tratamento e essa proporção aumentou conforme o tempo de seguimento chegando a 99,5% de negatificação após 5 anos do esquema terapêutico (92). Ramesh *et al.* (1992) demonstraram uma menor

proporção de negatificação (48%) do IB 1 ano após o término do tratamento com 24 doses PQT/OMS (93). No Brasil, outros autores como Gallo *et al.* (1997) relataram uma proporção de 24,0% de negatificação do IB também nesse período de 1 ano após o tratamento com 24 doses (67). A variabilidade na proporção de negatificação do IB após o término do tratamento nos diferentes estudos pode ser inferida tanto por diferenças amostrais como por diferenças da técnica utilizada para realização do exame, dificultando a comparabilidade dos estudos (94).

No início da poliquimioterapia, os pacientes dos dois grupos de tratamento apresentaram as médias do índice baciloscópico similares, ou seja, 2,8 para aqueles submetidos ao esquema padrão e 3,2 para aqueles submetidos ao esquema substitutivo. Embora uma proporção significativa de pacientes ainda tenha permanecido com IB positivo durante o 1º ano após o término da PQT, houve uma redução da média dos IB quando comparada ao início do tratamento, esta redução foi similar entre os grupos, evoluindo para 1,4 nos pacientes submetidos ao esquema padrão e para 1,5 nos pacientes submetidos ao esquema substitutivo. Alguns autores relatam que embora os pacientes multibacilares submetidos à PQT não apresentem a negatificação baciloscópica, eles apresentam uma redução na carga bacilar ao final do tratamento, a qual vai diminuindo gradualmente durante o seguimento (67,69,95).

Em nosso estudo, a análise da regressão linear (**tabela 6**) mostrou que o esquema terapêutico substitutivo não foi relacionado a uma pior evolução da carga bacilar no 1º ano após a alta da PQT, quando comparado com o esquema padrão. Nosso estudo demonstrou que a evolução da carga bacilar, após ajuste para outras características, foi associada a fatores já relatados na literatura, ou seja, os pacientes com a forma clínica LL e com maior carga bacilar inicial apresentaram índice baciloscópico mais elevado com 1 ano após a alta do tratamento. O estudo de Assefa *et al.* (2000) apresentou achados semelhantes quanto a avaliação de fatores relacionados a queda do IB após 2 anos de tratamento (PQT/24 doses). Esses autores mostraram que o IB inicial alto e a apresentação clínica da forma LL estavam associados à menor negatificação da carga bacilar (68).

A redução da carga bacilar na hanseníase não depende somente do tratamento, mas também da capacidade imunológica do paciente. O sistema imunológico dos pacientes MB é extremamente deficiente na sua capacidade de destruição e depuração do *M. leprae*. Com isso, a eliminação dos bacilos do organismo torna-se um processo lento. Que o *clearance*

baciloscópico continua ocorrendo, mesmo que seja lentamente, após o tratamento já é conhecido na literatura (92,93,95–97). O importante nos achados do presente estudo é a evidência de que a queda e a negatificação baciloscópica, assim como a evolução da carga bacilar após a alta terapêutica, quando controlada para as demais variáveis confundidoras, foram semelhantes tanto no grupo submetido ao esquema substitutivo como no grupo com tratamento PQT padrão.

A eficiência do tratamento para a hanseníase pode ser medida pela presença de incapacidades físicas durante e após o tratamento poliquimioterápico (77). No presente estudo, observamos que a proporção de pacientes submetidos à PQT/OMS 12 doses, que evoluíram com melhora do grau de incapacidade física após 1 ano da alta foi de 20,5% (34/166). Já os pacientes tratados com esquemas substitutivos apresentaram uma proporção de 34,2% (10/35). Apesar da diferença entre os grupos, não houve significância estatística em relação ao esquema terapêutico utilizado ($p=0,41$). Nossos achados em relação à evolução do grau de incapacidade física 1 ano após a alta poliquimioterápica, estão de acordo com dados da literatura, pois, segundo Meima *et al.* (2001), que avaliaram 209 pacientes multibacilares tratados com 24 doses do esquema PQT/OMS, observaram que 24,4% dos pacientes apresentaram melhora da incapacidade física e 16,2% piora no término do tratamento (98).

Os resultados da análise multivariada demonstraram que os principais fatores associados à presença de incapacidade física no 1º ano foram a idade, o grau de incapacidade física no início do tratamento e a ocorrência de episódios reacionais durante o tratamento. Tais fatores também foram apontados em outros estudos. Um estudo conduzido por Reed *et al.* (1997) identificou as variáveis idade, sexo, apresentação clínica da doença e grau de incapacidade inicial, como possíveis preditoras da piora do grau de incapacidade física após o tratamento (99). O estudo de Smith *et al.* (2009), no qual 303 pacientes multibacilares submetidos a 24 doses da PQT/OMS foram avaliados, mostrou que o aumento da idade e a presença de lesão neural no diagnóstico foram fatores associados ao desenvolvimento de incapacidades físicas após o tratamento (100). Outros autores encontraram apenas o grau de incapacidade inicial como fator de risco para piora da incapacidade física após 2 anos do término do tratamento (99). Alguns estudos mostraram que quanto maior a idade do paciente, maior é o risco para o desenvolvimento de incapacidades físicas, enquanto outros estudos observaram o inverso (100–102). Acreditamos que a associação entre idade e piora

do grau de incapacidade física possa estar relacionada à maior duração da doença e à demora no diagnóstico (24,25), onde a lesão tecidual provocada pela resposta imune prolongada favorece o dano neural, propiciando a instalação de incapacidades físicas (103,104). Segundo alguns autores, as formas clínicas multibacilares e os estados reacionais, especialmente a neurite, isolada ou associada às outras reações, principalmente aquelas que ocorrem durante o tratamento, são determinantes no desencadeamento de incapacidades e deformidades físicas na hanseníase (21,70).

Os quadros reacionais no período de 1 ano após o término do tratamento ocorreram em 61,5% dos pacientes submetidos ao esquema PQT padrão e em 53,3% dos submetidos ao esquema substitutivo. Kyaw *et al.* (2008) relataram frequências semelhantes em pacientes multibacilares tratados com 12 doses da PQT/OMS, sendo que 75% dos sujeitos apresentaram episódios reacionais durante o tratamento e 50% apresentaram no seguimento pós-tratamento em um período que variou de alguns meses a 8 anos (85).

Com relação à presença de quadros reacionais e os grupos de tratamento, a análise multivariada para o desfecho presença de episódio reacional no período de 1 ano após o término do tratamento, demonstrou que pacientes submetidos ao esquema substitutivo apresentaram menor chance de desenvolvimento de quadro reacional OR = 0,44 (95%IC 0,20 – 0,99) quando comparados aos pacientes submetidos ao esquema padrão.

No período avaliado pelo nosso estudo, os pacientes multibacilares foram submetidos a diferentes esquemas substitutivos, sendo 25 (55,6%) tratados com rifampicina e clofazimina, 17 (37,8%) com rifampicina, clofazimina e ofloxacina, 2 (4,4%) com rifampicina, clofazimina e minociclina e 1 (2,2%) com clofazimina, minociclina e ofloxacina. Os pacientes que receberam a combinação de medicamentos contendo rifampicina, clofazimina e ofloxacina foram aqueles que apresentaram um percentual maior de quadros reacionais. Segundo Becx-Bleumink *et al.* (1992), a utilização de medicamentos altamente bactericidas como a rifampicina e ofloxacina estimulam o desenvolvimento de quadros reacionais (21). No entanto, um dos problemas para melhor avaliação desse achado foi a utilização de diferentes esquemas substitutivos recomendados durante o período do estudo, levando a um número reduzido de pacientes submetidos a cada esquema substitutivo isoladamente, dificultando uma comparação mais rigorosa entre os esquemas terapêuticos.

Outras variáveis da análise multivariada, relacionadas com a maior chance de desenvolvimento de episódios reacionais, foram: o índice baciloscópico inicial alto, a

presença de edema no início do tratamento e a ocorrência de episódio reacional durante o tratamento. Em concordância com nosso estudo, Balagon *et al.* (2010), avaliando o esquema com 12 doses PQT/OMS, demonstraram que o índice baciloscópico inicial alto foi significativamente associado com o aumento da incidência e duração dos episódios reacionais (74).

A maior relevância do presente estudo é fornecer informações sobre o tratamento poliquimioterápico substitutivo para tratamento dos pacientes multibacilares, que apresentam eventos adversos aos medicamentos que compõem a PQT/OMS padrão, através dos parâmetros clínicos laboratoriais envolvidos na evolução desses pacientes. Até o momento, não se encontrava na literatura estudos com o objetivo de avaliar a evolução desses pacientes tratados com esquema substitutivo, comparados àqueles submetidos ao esquema padrão. Embora este estudo tenha limitações inerentes a um estudo de coorte, entre elas a não alocação aleatória dos pacientes quanto aos tratamentos, por outro lado, o fato desta coorte ser conduzida em um Centro de Referência, onde os critérios de avaliação, diagnóstico e tratamento seguem protocolos operacionais sistematizados facilitam algumas comparações.

Sem dúvida, um ensaio clínico randomizado seria o desenho ideal para responder às questões relativas à comparação entre tratamentos. Entretanto, com relação aos esquemas poliquimioterápicos substitutivos não existem, até o momento ensaios clínicos. Entre as dificuldades no desenho de um ensaio clínico está o estabelecimento e avaliação da eficácia do tratamento. O desfecho ideal para avaliar a eficácia do tratamento da hanseníase é a recidiva da doença. Entretanto, as características próprias do agente transmissor, a etiopatogenia e as apresentações clínicas da doença dificultam não só o critério de cura, como também o diagnóstico de recidiva, o qual ainda exige um período longo de seguimento. O presente estudo aponta a necessidade de desenhos de estudos terapêuticos mais específicos, assim como a determinação de outros desfechos a serem estudados em futuros ensaios clínicos.

A poliquimioterapia para hanseníase veio modificar marcadamente o comportamento da doença após seu diagnóstico, por possibilitar a cura bacteriológica para uma doença crônica, de baixa letalidade, mas com alta morbidade e estigma. A aderência a um tratamento eficaz e com poucos eventos adversos é considerada um ponto estratégico para o controle da endemia e para sua eliminação como problema de saúde pública. Nesse aspecto, o presente estudo mostrou que a PQT substitutiva foi semelhante ao esquema padrão, pois atua

eliminando a fonte de transmissão da doença, que é de grande relevância para o controle da doença.

Um das formas de se avaliar a carga da doença é através da prevalência de pessoas com sequelas atribuídas à hanseníase. Um dos objetivos do tratamento poliquimioterápico é a redução das incapacidades permanentes. Por esse ponto de vista, nossos resultados mostraram que a PQT substitutiva não foi diferente quando comparada com o esquema padrão e que o diagnóstico precoce da doença é ainda o fator mais importante para a prevenção das incapacidades e deformidades físicas.

Estudos retrospectivos realizados para quantificar os eventos adversos relacionados a PQT apontam para a possibilidade de que tais eventos possam estar, pelo menos em parte, relacionados com as taxas de abandono ainda encontradas (64). Tais estudos apresentam limitações metodológicas relativas ao desenho retrospectivo, principalmente quanto à utilização de dados de prontuários não estruturados para a coleta de dados específicos relacionados aos eventos adversos. Portanto, estudos prospectivos devem ser realizados com o objetivo de avaliar e quantificar o real impacto dos eventos adversos sobre a adesão ao tratamento.

Desta forma, fica evidente que embora muitos avanços foram feitos nos últimos anos no controle e tratamento da hanseníase, ainda são necessários esforços significativos visando terapias mais seguras e com regimes posológicos mais simples, novos desenhos de ensaios clínicos com desfechos claros e sistemas de vigilância de eventos adversos ativos e eficazes.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho sugerem que poliquimioterapia substitutiva demonstrou ser tão eficiente quanto ao esquema padrão em aspectos importantes relacionados à evolução clínica do paciente e ao tratamento, são eles:

- Redução semelhante da carga bacilar 1 ano após o tratamento;
- Evolução semelhante do grau de incapacidade física;

O modelo de regressão logística demonstrou que a chance de proteção quanto ao desenvolvimento de quadros reacionais, no 1º ano após a alta do tratamento foi maior para aqueles submetidos à poliquimioterapia substitutiva.

Na grande maioria dos pacientes a dapsona foi a droga responsável pela substituição do esquema terapêutico e a anemia foi a principal sintomatologia relacionada ao evento adverso da PQT padrão.

Novos estudos terapêuticos são necessários para assegurar a eficácia dos esquemas substitutivos sugeridos pelo Ministério da Saúde, visando principalmente avaliar a ocorrência e a gravidade dos episódios reacionais, uma vez que estes continuam sendo as principais causas da morbidade da doença, da não aceitação da cura pelo paciente e da piora da qualidade de vida.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sampaio S, Rivitti E. *Dermatologia*. 3 edição. Artes Médicas; 2007.
2. Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's Disease (Leprosy): Current and Future Pharmacotherapy and Treatment of Disease-Related Immunologic Reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2012;32(1):27–37.
3. World Health Organization. *Leprosy elimination*. 2007.
4. World Health Organization. *Weekly epidemiological record*. 2012 Aug 24;vol. 87:317–28.
5. *Vigilância em Saúde: situação epidemiológica da Hanseníase no Brasil*. Brasil; 2008.
6. Ministério da Saúde(BR). Secretaria de Vigilância da Saúde. Nota técnica nº10 de 2007 do Programa Nacional de Controle da Hanseníase. Indicador de monitoramento do comportamento de hanseníase no Brasil. Ministério da Saúde; 2007.
7. Ministério da Saúde (BR). *Hanseníase no Brasil- Dados e Indicadores selecionados*. Brasília – DF; 2009.
8. Mayorga Borges PE, Heineck I, others. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 2007 [cited 2012 Sep 18]; Available from: <https://www.repositoriooceme.ufrgs.br/handle/10183/26660>
9. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis*. 1966 Sep;34(3):255–73.
10. Kaufmann A, Mariam S, Neville J. *A dimensão social da hanseníase: manual prático para trabalhadores da saúde*. Italia: Associazione Italiana Amici di Raoul Follereau; 1982.
11. WHO. *Global leprosy situation No. 34*. World Health Organization; 2012.
12. Harboe M. *The immunology of leprosy*. Hastings RC (ed) *Leprosy*. 1st edition, Churchill Livingstone Inc, New York; 1985.
13. Souza CS. *Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial*. *Medicina, Ribeirão Preto*. 1997;30(3):325–34.
14. Foss NT. *Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos*; *Leprosy*:

clinical, immunological and therapeutical aspects. *An. bras. dermatol.* 1999 Mar;74(2):113–9.

15. WADE HW. Preparations for the Madrid Congress. *Int J Lepr.* 1952 Dec;20(4:1):535–8.

16. World Health Organization. Study Group on Chemotherapy of leprosy for control programmes. Technical Report Series. No. 675. Geneva; 1982.

17. World Health Organization. Expert Committee on Leprosy. Technical Report Series. No. 874. Geneva; 1998.

18. Foss N. Episódios reacionais na hanseníase. 2003;36(Medicina, Ribeirão Preto):453–9.

19. Andrade A. Como reconhecer e tratar reações hansênicas. 2nd ed. Belo Horizonte: Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária, Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais; 2005.

20. Thangaraj R, Yawalkar S. Leprosy for medical practitioners and paramedical worker. 4 edição. Basle, Switzerland: Ciba Geigy Limited; 1989.

21. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1992 Jun;60(2):173–84.

22. Yawalkar S. Reactions in Leprosy. Leprosy for medical practioners and paramedical workers. World Health Organization. Basle, Switzerland: Novartis Foundation for Sustainable Development; 2002.

23. Job CK. Nerve in reversal reaction. *Indian J Lepr.* 1996 Mar;68(1):43–7.

24. Job CK. Pathology and pathogenesis of leprous neuritis; a preventable and treatable complication. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2001 Jun;69(2 Suppl):S19–29.

25. Talhari S, Neves R, Penna G, De Oliveira M. Hanseníase. 4 ed. Manaus: Gráfica Tropical; 2006.

26. Singhi MK, Ghiya BC, Gupta D, Kachhawa D. Disability rates in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004 Oct;70(5):314–6.

27. Srinivasan H. Wanted--a planned approach to disability prevention. *Indian J Lepr.* 1991 Mar;63(1):1–4.

28. Ministério da Saúde (BR) S de V em SD de V em S. Manual de prevenção de

incapacidades. 3^a ed. Brasília; 2008.

29. Ministério da Saúde (BR). Diário Oficial da União. Portaria Conjunta N 125, de 26 de março de 2009. Define ações de controle da hanseníase.

30. Ministério da Saúde (BR). Guia de controle da hanseníase. Brasília, DF: 3 edição; 2002.

31. Hastings RC, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Franzblau SG. Leprosy. Clin. Microbiol. Rev. 1988 Jul;1(3):330–48.

32. De Souza FC, Marcos EVC, Ura S, Nogueira MES. Identificação dos alelos HLA-DQB1* 01 em pacientes hansenianos mitsuda negativos. HANSENOLOGIA INTERNATIONALIS [Internet]. 2010 [cited 2012 Sep 17];35(1). Available from: <http://www.ilsl.br/revista/index.php/hi/article/view/1329>

33. Ministério da Saúde (BR). Guia de controle da hanseníase. 2 edição. Brasília, DF; 1994.

34. Shepard CC. A survey of the drugs with activity against *M. leprae* in mice. Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1971 Jun;39(2):340–8.

35. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. Epidemiol Rev. 1982;4:161–88.

36. Waters MF. The treatment of leprosy. Tubercle. 1983 Sep;64(3):221–32.

37. Noordeen SK, Lopez Bravo L, Daumerie D. Global review of multidrug therapy (MDT) in leprosy. World Health Stat Q. 1991;44(1):2–15.

38. Ishii N. Recent advances in the treatment of leprosy. Dermatol. Online J. 2003 Mar;9(2):5.

39. Gordon B, Mackay R, Rehfuss E. Multidrug therapy against leprosy: development and implementation over the past 25 years. [Internet]. WHO; 2004 [cited 2012 Sep 17]. Available from: <http://www.who.int/entity/ceh/publications/en/atlasintro.pdf>

40. World Health Organization. Action Programme for the Elimination of Leprosy - Status Report. Geneva; 1998.

41. Commission IM-S. ILEP Technical Bulletin Issue No. 14, June 1998. London: ILEP; 1998.

42. Goulart IM., Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. Rev Soc Bras Med Trop.

2002;35(5):453–60.

43. Sandra Lyon - Maria Aparecida de Faria Grossi. Hanseníase. 1 edição. Rio de Janeiro: Editora Medibook; 2012.

44. Goodman L, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. 11th ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2006.

45. Opromolla DV, Tonello CJ, McDougall AC, Yawalkar SJ. A controlled trial to compare the therapeutic effects of dapsone in combination with daily or once-monthly rifampin in patients with lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1981 Dec;49(4):393–7.

46. Opromolla D. *Terapêutica da Hanseníase.* 1997;30:345–50.

47. Guelpa-Lauras CC, Perani EG, Giroir AM, Grosset JH. Activities of pefloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1987 Mar;55(1):70–7.

48. Grosset JH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, Beoletto C. Activity of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1988 Jun;56(2):259–64.

49. Ji B, Perani EG, Grosset JH. Effectiveness of clarithromycin and minocycline alone and in combination against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991 Mar;35(3):579–81.

50. Xiong JH, Ji B, Perani EG, Pétonon C, Grosset JH. Further study of the effectiveness of single doses of clarithromycin and minocycline against *Mycobacterium leprae* in mice. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1994 Mar;62(1):37–42.

51. Ji B, Perani EG, Petinom C, Grosset JH. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996 Feb;40(2):393–9.

52. N'Deli L, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, Grosset JH. Effectiveness of pefloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1990 Mar;58(1):12–8.

53. Ji B, Perani EG, Petinom C, N'Deli L, Grosset JH. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994 Apr;38(4):662–7.

54. Grosset JH, Ji BH, Guelpa-Lauras CC, Perani EG, N'Deli LN. Clinical trial of

pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1990 Jun;58(2):281–95.

55. Ji B, Jamet P, Perani EG, Sow S, Lienhardt C, Petinon C, et al. Bactericidal activity of single dose of clarithromycin plus minocycline, with or without ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996 Sep;40(9):2137–41.

56. World Health Organization. Expert Committee on leprosy: eighth report. WHO technical report series, no. 968. Geneva; 2012.

57. Alangaden GJ, Bone SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clinical infectious diseases.* 1997;25(5):1213.

58. Ji B, Grosset J. Ofloxacin for the treatment of leprosy. *Acta Leprol.* 1991;7(4):321–6.

59. Ji B, Sow S, Perani E, Lienhardt C, Diderot V, Grosset J. Bactericidal activity of a single-dose combination of ofloxacin plus minocycline, with or without rifampin, against *Mycobacterium leprae* in mice and in lepromatous patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998 May;42(5):1115–20.

60. Gelber RH. Activity of minocycline in *Mycobacterium leprae*-infected mice. *J. Infect. Dis.* 1987 Jul;156(1):236–9.

61. Grosset JH. Newer drugs in leprosy. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2001 Jun;69(2 Suppl):S14–18.

62. Gupte MD. Field trials of a single dose of the combination rifampicin-ofloxacin-minocycline (ROM) for the treatment of paucibacillary leprosy. *Lepr Rev.* 2000 Dec;71 Suppl:S77–80.

63. Ministério da Saúde(BR). Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Controle da Hanseníase em Serviços Básicos de Saúde. Porto Alegre: 4 Congresso Brasileiro de Hansenologia; 1982.

64. Deps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birshner RDC, Rodrigues LC. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Leprosy review.* 2007;78(3):216.

65. Singh H, Nel B, Dey V, Tiwari P, Dulhani N. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev.* 2011 Mar;82(1):17–24.

66. Ministério da Saúde (BR). Normas Técnicas para a Eliminação da Hanseníase no

Brasil. 2001.

67. Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JAC, Albuquerque E. Estudo comparativo com dois esquemas poli-quimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar-seguimento de 50, 32 +/-19, 62 e 39, 70+/-19, 47 meses. *Hansenol Int.* 1997;22:5-14.

68. Amenu A, Saunderson P, Desta K, Byass P. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev.* 2000 Sep;71(3):332-7.

69. Vijayakumaran P, Manimozhi N, Jesudasan K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary leprosy patients after MDT. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1995 Mar;63(1):18-22.

70. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2004 Jun;72(2):125-33.

71. Sharma P, Kar HK, Beena KR, Kaur H, Narayan R. Disabilities in multibacillary leprosy patients: before, during and after multidrug therapy. *Indian J Lepr.* 1996 Jun;68(2):127-36.

72. Kishore BN, Shetty JN. Bacterial clearance with WHO--recommended multidrug regimen for multibacillary leprosy. *Indian J Lepr.* 1995 Sep;67(3):301-8.

73. Li HY, Yu XL, Zhang MS, Duan CX, Huang WB, Zhang SB, et al. Short-term multidrug therapy in multibacillary leprosy--review of 80 cases in two provinces of China (1983-1988). *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1989 Sep;57(3):622-7.

74. Balagon MVF, Gelber RH, Abalos RM, Cellona RV. Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010 Sep;83(3):637-44.

75. Ura S, Diório SM, Carreira BG, Trino LM, Lauris JR, Fleury RN, 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 (Online).* 2007;32(1):57-65.

76. Katoch K, Katoch VM, Natarajan M, Gupta UD, Sharma VD, Singh HB. Long term follow-up results of 1 year MDT in MB leprosy patients treated with standard MDT + once a month Minocycline and Ofloxacin. *Indian J Lepr.* 2008 Dec;80(4):331-44.

77. Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological

study of 386 patients in west Nepal. *Lepr Rev.* 1994 Sep;65(3):190–203.

78. Ministério da Saúde (BR). Guia de procedimentos técnicos: baciloscopia em hanseníase. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2010.

79. Ministério da Saúde (BR). Manual de Prevenção de Incapacidades. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde; 2001.

80. Rebecca J. Stoltzfus MLD. Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. 1998;(International Nutritional Anemia Consultative Group Washington, D. C.).

81. Torun T, Gungor G, Ozmen I, Bolukbasi Y, Maden E, Bicakci B, et al. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2005;9(12):1373–7.

82. Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone Hypersensitivity Syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol.* 2006 Jun 6;1:9.

83. Nascimento TS, Pereira ROL, Mello HLD, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Revista Brasileira de Anestesiologia.* 2008;58(6):651–64.

84. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm. Venereol.* 1989;69(3):223–6.

85. Kyaw K, Tsoh TM, Swe SY, Nagaoka Y, Takezaki S, Suzuki K, et al. Clinical analysis of multibacillary leprosy patients after 1-year fixed World Health Organization recommended multidrug therapy at Yangon General Hospital, Myanmar. *J. Dermatol.* 2008 May;35(5):264–9.

86. Van Brakel WH, Khawas IB. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal--Part 1. Definitions, methods and frequencies. *Lepr Rev.* 1994 Sep;65(3):204–21.

87. Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007 Dec;5(4):504–10.

88. Chopra D. Adverse Drug Reactions: Trends in a Tertiary Care Hospital. *Curr Drug Saf.* 2012 Nov 8;

89. Sapkota BR, Shrestha K, Pandey B, Walker SL. A retrospective study of the

effect of modified multi-drug therapy in Nepali leprosy patients following the development of adverse effects due to dapsona. *Lepr Rev.* 2008 Dec;79(4):425–8.

90. Brasil MT, Opromolla DV, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1996 Jun;64(2):97–104.

91. Sales AM, Sabroza PC, Nery JAC, Dupprè NC, Sarno EN. No difference in leprosy treatment outcomes comparing 12-and 24-dose multidrug regimens: a preliminary study. *Cadernos de Saúde Pública.* 2007;23(4):815–22.

92. Cellona RV, Balagon MFV, Dela Cruz EC, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term efficacy of 2 year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2003 Dec;71(4):308–19.

93. Ramesh V, Misra RS, Saxena U. Multidrug therapy in multibacillary leprosy; experience in an urban leprosy center. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1992 Mar;60(1):13–7.

94. De Rijk AJ, Nilsson T, Chonde M. Quality control of skin smear services in leprosy programmes: preliminary experience with inter-observer comparison in routine services. *Lepr Rev.* 1985 Sep;56(3):177–91.

95. Ganapati R, Pai VV, Shroff HJ, Gandewar K. Rate of decline in bacterial index in leprosy; observations after three different chemotherapeutic interventions. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1997 Jun;65(2):264–6.

96. Waters MF. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev.* 1995 Mar;66(1):1–9.

97. Gallo MEN, Nery JAC, Albuquerque ECA, Signorelli M, Silva Filho VF. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópicos e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS Multibacillar leprosy: bacilloscopic index and viability of *M. leprae* after 24 doses of multidrug therapy/World Health Organization (MDT/WHO). *An Bras Dermatol.* 2000;75(3):291–7.

98. Meima A, Saunderson PR, Gebre S, Desta K, Habbema JD. Dynamics of impairment during and after treatment: the AMFES cohort. *Lepr Rev.* 2001 Jun;72(2):158–70.

99. Reed NK, Van Brakel WH, Reed DS. Progress of impairment scores following commencement of chemotherapy in multibacillary leprosy patients. *Int. J. Lepr. Other*

Mycobact. Dis. 1997 Sep;65(3):328–36.

100. Smith WCS, Nicholls PG, Das L, Barkataki P, Suneetha S, Suneetha L, et al. Predicting neuropathy and reactions in leprosy at diagnosis and before incident events-results from the INFIR cohort study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(8):e500.

101. Schuring RP, Richardus JH, Steyerberg EW, Pahan D, Faber WR, Oskam L. Preventing nerve function impairment in leprosy: validation and updating of a prediction rule. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(8):e283.

102. Selvaraj G, Prabakar N, Muliylil J, Martin G. Incidence of disabilities among multi-bacillary cases after initiation of multidrug therapy and factors associated with the risk of developing disabilities. *Indian J Lepr.* 1998;70 Suppl:11S–16S.

103. Jain S, Reddy RG, Osmani SN, Lockwood DNJ, Suneetha S. Childhood leprosy in an urban clinic, Hyderabad, India: clinical presentation and the role of household contacts. *Lepr Rev.* 2002 Sep;73(3):248–53.

104. Li HY, Pan YL, Wang Y. Leprosy control in Shandong Province, China, 1955-1983; some epidemiological features. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 1985 Mar;53(1):79–85.

ANEXOS

Anexo A - Esquemas substitutivos para pacientes PB e MB de acordo com a Portaria Conjunta nº126 de 26 de março de 2009.

Esquema substitutivo por intolerância à dapsona.

Paucibacilares Adultos	Multibacilares Adultos
<p>Rifampicina: dose mensal de 600 mg com administração supervisionada</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada</p> <p>Clofazimina : dose diária de 50 mg autoadministrada</p>	<p>Rifampicina: dose mensal de 600 mg com administração supervisionada +</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada</p> <p>Clofazimina: dose diária de 50 mg, autoadministrada</p> <p>Ofloxacina: dose supervisionada e dose autoadministrada de 400mg Ou Minociclina (MNC): dose supervisionada de 100mg e dose diária de 100 mg autoadministrada</p>
<p>Duração: 6 doses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis doses supervisionadas em até nove meses. Na 6ª dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p>Duração: 12 doses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com doze doses supervisionadas (12 cartelas MB sem dapsona) + ofloxacina (ou minociclina) em até 18 meses. Na 12ª dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

Esquema substitutivo por intolerância à clofazimina.

Paucibacilares	Multibacilares
	<p>Rifampicina: dose mensal de 600 mg com administração supervisionada;</p> <p>Dapsona: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada;</p> <p>Ofloxacina: dose mensal de 400 mg e dose diária de 400 mg autoadministrada</p> <p>Ou Minociclina : dose mensal de 100 mg e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p>
Não previsto	<p>Duração: 12 meses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com doze doses supervisionadas (12 cartelas MB sem clofazimina) + ofloxacina (ou minociclina) em até 18 meses.</p> <p>Na 12^a dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

Esquema substitutivo por intolerância à rifampicina.

Paucibacilares Adultos	Multibacilares Adultos
<p>Dapsona: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada</p> <p>Ofloxacina: dose mensal de 400mg supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada</p> <p>Ou Minociclina: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada</p> <p>.</p>	<p>Dapsona: dose mensal de 100mg supervisionada e uma dose diária de 100mg autoadministrada</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada + dose diária de 50 mg, autoadministrada</p> <p>Ofloxacina: dose mensal de 400 mg supervisionada e dose diária de 400 mg, autoadministrada</p> <p>Ou Minociclina: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada</p>
<p>Duração: 6 doses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis doses supervisionadas (6 cartelas PB sem rifampicina) + ofloxacina (ou minociclina) em até nove meses. Na 6^a dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p>Duração: 24 doses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com 24 doses supervisionadas de clofazimina e dapsona (24 cartelas MB sem rifampicina) + ofloxacina (ou minociclina) em até 36 meses. Na 24^a dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

Esquema substitutivo por intolerância à rifampicina e a dapsona.

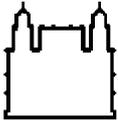
Paucibacilares Adultos	Multibacilares Adultos
<p>Clofazimina: dose mensal supervisionada 300 mg e dose diária de 50 mg autoadministrada</p> <p>Ofloxacina: dose mensal supervisionada de 400 mg e dose diária de 400 mg autoadministrada</p> <p>Ou Minociclina: dose mensal de 100mg supervisionada e dose diária de 100mg autoadministrada</p>	<p>Nos primeiros 6 meses:</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada e dose diária de 50 mg, autoadministrada;</p> <p>Ofloxacina: dose mensal de 400mg, supervisionada e dose diária de 400 mg, autoadministrada;</p> <p>Minociclina : dose mensal de 100mg, supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada</p> <p>Nos 18 meses subsequentes:</p> <p>Clofazimina: dose mensal de 300 mg com administração supervisionada e dose diária de 50 mg autoadministrada;</p> <p>Ofloxacina: dose mensal de 400mg, supervisionada e dose diária de 400 mg autoadministrada ; ou</p> <p>Minociclina : dose mensal de 100mg, supervisionada e dose diária de 100 mg autoadministrada.</p>
<p>Duração: 6 doses</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis doses supervisionadas em até nove meses. Na 6^a dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>	<p>Duração: 24 meses em até 36 meses.</p> <p>Critério de alta: o tratamento estará concluído com seis doses supervisionadas e autoadministradas de clofazimina + minociclina + ofloxacina e 18 doses supervisionadas e autoadministradas de clofazimina+ofloxacina ou clofazimina + minociclina. Na 24^a dose os pacientes deverão ser submetidos ao exame dermatológico, avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física e receber alta por cura.</p>

Anexo B: FICHA DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES

Data digitação __/__/__

Rubrica digitador

Mensal () Reacional ()



Laboratório de Hanseníase – Ambulatório Souza Araújo

NOME: _____

Febre: S () N () Mal estar geral : S () N () Parestesia : S () N () Dor neural: S () N ()

DATA: __/__/__

EOSTQ (ANO) _____

Queixas nasais : S () N () Queixas visuais: S () N () Edema : S () N () Mialgia S () N ()

ANAMNESE: Sintomas S () N () Melhora () Mantido () Piora ()

Dor testicular : S () N () Adenomegalia: S () N () Artralgia : S () N () Perda de peso: S () N ()

PA: __X__ mmHg Temp: __°C Peso: __Kg Altura : __m Pulso: __ bat.min

Cianose: S () N () Mãos () Pés () Infiltração: S () N () Localizada () Difusa ()

Edema: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face () Adenomegalia: S () N ()

Deformidades: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Neurite: S () N () Inicial () Estacionada () Piorada () Melhorada ()

Outros: _____

LESÕES CUTÂNEAS DA HANSENÍASE

Lesão Nova: S () N () Lesão antiga: S () N () Característica: Ativas (); Estacionadas () Involuídas ()

Tipo de lesão: Placa: S () N () Mancha: S () N () Tubérculo: S () N () Área anestésica: S () N ()

Observações: _____

REAÇÃO : S () N ()

LESÕES ANTIGAS DA REAÇÃO: S () N ()

Ativas () Estacionadas () Involuídas () Pioradas ()

Observação: _____

Tipo de Reação: ENL () EM () RR () Neurite () Atípica () _____

⇒ LESÕES CUTÂNEAS DA REAÇÃO (NOVAS E/OU ANTIGAS)

Nº de Lesões- (1) (2 – 5) (6 – 10) (11 - 20) (> 20)

Local: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Todos ()

Placa- S () N () bem delimitada S () N () Ulcerada: S () N ()

Coloração: Eritematosa () Hipocrômica () Violácea ()

Tamanho: __ x __ cm Local _____

Hiperest.: S () N () Hipoest. S () N () Anest. S () N ()

Mancha S () N () bem delimitada S () N ()

Tamanho : comp. ____ x larg. ____ cm Local _____

Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica. ()

Hiperest.: S () N () Hipoest. S () N () Anest. S () N ()

Tubérculo S () N () Pápulas S () N ()

Nódulos S () N () Inflamatórios () Ucerado ()

Infiltração: S () N () Localiz. () Difusa () Madarose- S () N ()

Cianose S () N () Mãos () Pés () Face ()

Edema: S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

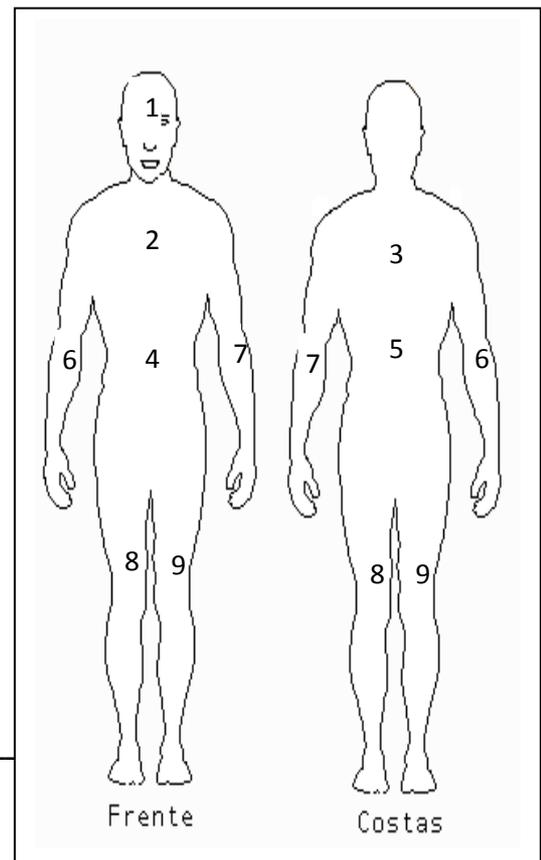
PQT MB () PB () Esquema alternativo () : _____

PDN __ mg/dia até __/__/__ TAL __ mg/dia até __/__/__

PTX __ mg/dia até __/__/__ Pulsoterapia () Ciclo _____ até __/__/__

Suspeita de Efeito Colateral : S () N ()

Outros _____



Legenda: Mancha Placa Nódulo Tubérculo Infiltração
Úlcera Edema Pápulas Dormência Hiperestesia
Anestesia Adenomegalia Biópsia Outras _____

CONDUTA

1- Exames:

Hemograma (); EAS (); Bioquímica (); Parasitol. (); RX tórax (); RX extrem. (); Soro () IB/IM ();

Teste de Mitsuda () Leitura ___/___/___ Resultado ___ mm ; Biópsia de Pele ()

2- Encaminhar: Neuro (); Otorrino (); Oftalmo (); Prev. Incap. (); Serv. Social (); Internação ()

Outros: _____

3- Medicações prescritas: S () N ()

PQT MB () PB () Suspenso PQT: S () N () Esquema Alternativo (): _____

PDN ___ mg/dia por _____ (dias) PDN ___ mg/dia por _____ (dias)

TAL ___ mg /dia por _____(dias) TAL ___ mg /dia por _____(dias)

PTX ___ mg/dia por _____ (dias) Pulsoterapia () Ciclo _____

Outros: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ___/___/___

Ass. Dermatologista Hora ___:___ h

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ___/___/___ Planilha clínica: Sim () Não () Planilha de dor neuropática: Sim () Não ()

Exame neurológico: Normal (); Neurop. troncular () Neurop. Ramos cutâneos () Neurite ()

Dor Neuropática () Outros: _____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS: PDN ___ mg/dia por _____ (dias) PDN ___ mg/dia por _____ (dias);

Gabapentina ___ mg/ dia por _____ (dias); Carbamazep ___ mg/dia por _____ (dias)

Amitriptilina ___ mg/dia por _____ (dias); Outras: _____

Conduta: ENMG (), Biópsia nervo (); Ambulatório dor (); Ultrassom (); RMN (); QST (); LDF ();

Pulsoterapia () Ciclo _____ Outro: _____

OBSERVAÇÕES _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ___/___/___

Ass. Neurologista Hora ___:___ h

NOME: _____

REGISTRO: _____

DATA: __/__/____ Peso ____Kg Altura ____m PA: ____X____ Temp ____°C Pulso ____bat/min.

Queixa Principal: _____

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: Início provável dos primeiros sintomas: __/__/____

Modo de manifestação dos primeiros sintomas: Neurológico () Dermatológico () Ambos ()

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Tuberculose: S () N () Diabetes: S () N () Hipertensão: S () N () Cardiopatia: S () N ()

D. Respiratória: S () N () D. Renal: S () N () D. Reumatológica: S () N () D. Gastrointestinais: S () N ()

Hepatite Viral: S () N () A B C Data do Exame __/__/____ Exame HIV: S () N () Data do exame __/__/____

Resultado do exame HIV: Positivo () Negativo () Data do início anti-retrovirais __/__/____

Etilismo: S () N () Parou ____ (anos) Tabagismo: S () N () Parou ____ (anos)

Alergia: S () N () Especificar: _____

Vacinação recente: S () N () Especificar: _____

Observações: _____

ANAMNESE

Febre: S () N () Mal estar geral : S () N () Perda de peso: S () N () Parestesia : S () N ()

Queixas nasais : S () N () Queixas visuais: S () N () Edema : S () N () Mialgia: S () N ()

Dor testicular : S () N () Adenomegalia: S () N () Artralgia : S () N () Dor neural: S () N ()

Observações: _____

EXAME DERMATOLÓGICO

Lesões cutâneas- S () N () Local: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Todos ()

Nº de Lesões- (1) (2 – 5) (5 – 10) (10 - 20) (> 20)

Placa S () N () Bem delimit. S () N () Ulcerada S () N ()

Tamanho: comp.____ larg.____ cm Cor: eritematosa () violácea ()

Hiperestesia S () N () Hipoestesia S () N () Anestesia S () N ()

Mancha S () N () Bem delimitada S () N ()

Tamanho : comp.____ larg.____ cm

Eritematosa () Hipocrômica () Hiperocrômica. ()

Hiperestesia S () N () Hipoestesia S () N () Anestesia S () N ()

Tubérculo S () N () Pápulas S () N ()

Nódulos S () N () Inflamatórios S () N () Ulcerado S () N ()

Infiltração S () N () Localiz. () Difusa () Madarose- S () N ()

Área anestésica (Se não houver lesão) S () N ()

Cianose S () N () Mãos () Pés () Face ()

Edema S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Deformidades S () N () MSD () MSE () MID () MIE () Face ()

Reação S () N () Tipo: ENL () EM () RR () Neurite ()

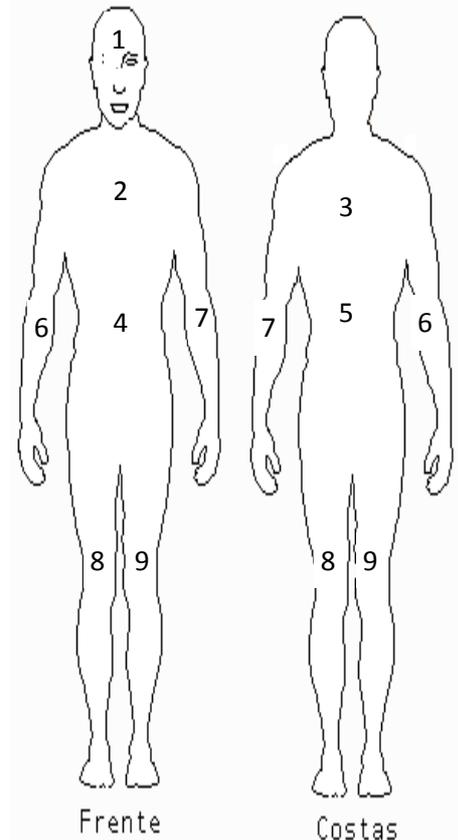
Atípica () _____

Observações: _____

Legenda: Mancha Placa Nódulo Tubérculo Infiltração

Úlcera Edema Pápulas Dormência Hiperestesia

Anestesia Linfadenomegalia Biópsia Outras _____





MEDICAÇÕES EM USO

Medicamento: _____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS

Primeira dose: S () N () PQT MB () PB () ALTERNATIVO (): _____

PDN ____ mg/dia por ____ (dias) PDN ____ mg/dia por ____ (dias)

TAL ____ mg /dia por ____ (dias) TAL ____ mg /dia por ____ (dias)

PTX ____ mg/dia por ____ (dias) Pulsoterapia () Ciclo _____

Outros: _____

CONDUTA

1- Exames: Hemograma (); EAS (); Bioquímica (); Parasitol. (); RX tórax (); RX extrem. ();

Soro () IB/IM (); Biópsia de Pele () Biópsia de Nervo () Outros: _____

2- Teste Mitsuda: () Data realização: ____/____/____ Leitura ____/____/____ Resultado ____mm

3- Encaminhar: Neuro (); Otorrino (); Oftalmo (); Prev. Incap. (); Serv. Social (); Internação ()

Outros: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ____/____/____

Ass. Dermatologista Hora ____:____ h

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Data ____/____/____ Planilha clínica: Sim () Não () Planilha de dor neuropática: Sim () Não ()

Exame neurológico: Normal (); Neurop. troncular () Neurop. Ramos cutâneos () Neurite ()

Dor Neuropática () Outros: _____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS: PDN ____ mg/dia por ____ (dias) PDN ____ mg/dia por ____ (dias)

Amitriptilina ____ mg/dia por ____ (dias) Gabapentina ____ mg/dia por ____ (dias);

Carbamazep ____ mg/dia por ____ (dias); Pulsoterapia: S () N () Ciclo _____

Outras: _____

Conduta: ENMG (), Biópsia nervo (); Ambulatório dor (); Ultrassom (); RMN (); QST (); LDF ();

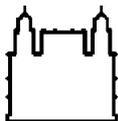
Outros: _____

OBSERVAÇÕES: _____

Plano para o retorno: _____

Retorno ____/____/____

Ass. Neurologista Hora ____:____ h



Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz- FIOCRUZ
Laboratório de Hanseníase – Ambulatório Souza Araújo

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

No início do meu tratamento no Ambulatório Souza Araújo, Laboratório de Hanseníase, IOC–FIOCRUZ estou sendo informado e esclarecido sobre questões importantes e necessárias, as quais estão relacionadas abaixo:

Aceito e entendo que:

Serei submetido a exames laboratoriais e demais procedimentos para confirmar a doença que fazem parte da rotina médica e são realizados de acordo com as normas do Programa de Controle da Hanseníase, determinado pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Nenhum dos exames emite radiação ou apresenta contra-indicações para crianças e são realizados de acordo com rotinas padronizadas por pessoal capacitado e treinado para este fim.

Esses exames e procedimentos são: coleta de sangue, baciloscopia, teste cutâneo para avaliação da imunidade celular (Teste de Mitsuda), biópsia de pele, biópsia de nervo (sendo este último solicitado quando necessário para casos particulares) e aplicação da vacina BCG (para os contatos sadios dos pacientes).

As amostras coletadas de minha biópsia ou do meu sangue serão armazenadas, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas.

Estou ciente e entendo que:

Fui informado sobre minha doença, modo de transmissão, meus direitos e deveres bem como sobre a necessidade dos familiares e contatos mais próximos indicados por mim, serem examinados. Fui informado também sobre os medicamentos a serem tomados e o tempo de tratamento, assim como da possibilidade da ocorrência de quadros reacionais.

Estou ciente de que:

Os procedimentos como biópsia de pele, coleta de sangue e baciloscopia, poderão ser novamente realizados durante o período de meu tratamento, caso apresente alguma intercorrência.

Estou ciente dos benefícios esperados

Pois, os procedimentos realizados trarão maior qualidade ao meu tratamento e acompanhamento. As informações coletadas são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre a hanseníase, contribuindo para o avanço da ciência.

Estou ciente da forma de acompanhamento e assistência

Durante todo o meu tratamento serei acompanhando pela equipe médica do Ambulatório Souza Araújo e receberei os cuidados e orientações necessárias de enfermagem, assistência social e fisioterapia.

Estou ciente de que:

Se eu ou meus familiares tivermos alguma dúvida, poderemos procurar os profissionais do ambulatório Souza Araújo para esclarecimentos em relação ao tratamento, procedimentos e realização de pesquisas, pessoalmente ou através dos telefones 2562- 1594 ou 2562- 1571, de 2ª à 5ª feira, no horário de 9:00 às 16:00 horas

Enfermeira: Nádia Cristina Düppe

Médicos: Dr. Jose Augusto da Costa Nery

Dra. Anna Maria Sales

Dra. Márcia Maria Jardim Rodrigues

Assistente Social: Rita Maria de Oliveira Pereira

Todas as informações coletadas sobre meu estado de saúde serão mantidas em sigilo, preservando meu direito de privacidade.

Reafirmo que li e tenho pleno entendimento das informações recebidas e assim assino este termo de consentimento juntamente com o profissional responsável pela minha orientação.

Nome _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Responsável pela Orientação _____

Em caso de menores de 18 anos

Como responsável você autoriza (escreva o nome):

_____ se tornar um participante do estudo descrito.

Nome do responsável _____

Assinatura do responsável _____