



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

**ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE: INFLUÊNCIAS
DAS FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS
FÁRMACOS.**

HEITOR DE SÁ GONÇALVES

FORTALEZA
2010

HEITOR DE SÁ GONÇALVES

**ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE: INFLUÊNCIAS DAS
FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS.**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**Fortaleza
2010**

G626e Gonçalves, Heitor de Sá

Esquema único de tratamento da hanseníase: influências das formas clínicas nos efeitos indesejáveis dos fármacos / Heitor de Sá Gonçalves. – Fortaleza-Ce, 2010. 144f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

**1. Hanseníase 2. Formas Clínicas 3. Efeitos Indesejáveis
I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (Orient.) II. Título.**

CDD: 616.998

HEITOR DE SÁ GONÇALVES

**ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE: INFLUÊNCIAS DAS
FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS.**

Tese foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca de Ciências da Saúde da referida Universidade.

Aprovada em 28 de junho de 2010.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha
Universidade de São Paulo / USP – Ribeirão Preto

Prof. Dr. Francisco Marcos Bezerra da Cunha
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Gerson Oliveira Penna
Universidade de Brasília

Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho
Universidade Federal do Ceará

DEDICATÓRIA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Acilon (in memoriam) e Berenice (in memoriam), que juntos, se completaram na construção dos pilares que me sustentam e hão de me mover em todos os caminhos da vida, com seus exemplos de honestidade, solidariedade, resiliência, e trabalho em prol dos pobres deste mundo.

Aos eternos amores, minha esposa Silvana e meus filhos Heitor e Paulo, meus anjos cujos olhares e risos são as asas que me permitem voar na direção do bem, da ternura, do reconhecimento do milagre da vida

DEDICATÓRIA

A Dower Moraes Cavalcante (*in memoriam*), cuja eterna presença sedimentou na minha formação os princípios da justiça e fraternidade, claramente expressos na minha convivência com os amigos Odorico Moraes e Elisabete Moraes, construtores fundamentais da idéia desta tese, a quem também dedico minha serena e imutável gratidão.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do Centro de Dermatologia Dona Libânia, pela participação neste estudo, sempre com a esperança da construção de um mundo melhor para todos.

A Araci Pontes, amiga e colega dermatologista, exemplo de solidariedade em todas as fases deste projeto.

Aos ex-residentes do Centro de Dermatologia Dona Libânia, e hoje colegas dermatologistas, Paulo Eduardo Gonçalves, Leonardo Torres, Márcia Luna, Marcelle Breckenfield e Welline Landim, pela indispensável colaboração na assistência e registro de dados dos pacientes.

Às bioquímicas Delaide e Irismar, ao patologista Eduardo, e todos os demais colaboradores dos laboratórios de análises clínicas e histopatologia do Centro de Dermatologia Dona Libânia, pela presteza na realização dos exames complementares dos pacientes.

A Ismênia Osório e demais colaboradores da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, pela coleta de material para exames dos pacientes.

A todos os colaboradores do Centro de Dermatologia Dona Libânia, que se envolveram de alguma forma na construção deste projeto.

A Renato Costa, pela dedicação e zelo na diagramação e digitação desta tese em todos os momentos.

Aos amigos e colegas de turma da Faculdade de Medicina, Augusto Pires, Cibele Pinheiro, Marcos Vinicius e Ricardo Diógenes, pelo começo de tudo... até hoje.

Ao “jagunço” Antônio “Caucaia”, ao compadre Vicente Teixeira e comadre Sandra Albuquerque, pela solidariedade ativa, sempre presente.

Aos meus irmãos Acilon, Kátia, Luciana, Paulo e Walber, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao amigo e estatístico Paulo César Almeida, pela indispensável ajuda na análise estatística desta tese.

Aos amigos dermatologistas, Alberto Cardoso, Andréa Machado, Bernardo Gontijo, Celso Sodré, Ester Café (*in memoriam*), Paulo Machado e Sinésio Talhari, pelos incentivos constantes à superação das minhas dificuldades nesta vida, e pela cumplicidade nas idéias e ações da construção de uma dermatologia voltada para uma realidade melhor a todos os brasileiros.

Ao amigo e dermatologista Gerson Penna, responsável primeiro pela idéia do meu doutorado, e também compartilhador dos problemas de todas as horas.

Ao amigo e farmacologista Fernando Cunha, incentivador e colaborador deste projeto desde os momentos iniciais.

A Norma Foss e Cacilda Sousa, pela ajuda no início dos trabalhos.

Aos amigos e dermatologistas, René Diógenes, Ricardo Américo e Paulo Cid, pela solidariedade constante em todos os momentos vividos pela nossa especialidade no Ceará.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“En el medico necessitamos las tres cosas:
La Calidad Humana, La Calidad Intelectual y
La Calidad Politico Moral indispensable.”

Fidel Castro

Jáder de Carvalho
Terra Bárbara

Na minha terra,
as estradas são tortuosas e tristes
como o destino de seu povo errante.
Viajor,
se ardes em sede,
se acaso a noite te alcançou,
bate sem susto no primeiro pouso:
— terás água fresca para sua sede,
— rede cheirosa e branca para o teu sono.

Na minha terra,
o cangaceiro é leal e valente:
jura que vai matar e mata.
Jura que morre por alguém — e morre.

(Brasil, onde mais energia:
na água, que tem num só destino
do teu Salto das Sete Quedas
ou na vida, que tem mil destinos,
do teu jagunço aventureiro e nômade?)
Ah, eu sou da terra do seringueiro,
— o intruso
que foi surpreender a puberdade da Amazônia.

Eu sou da terra onde o homem, seminu,
planta de sol a sol o algodão para vestir o Brasil.
Eu nasci nos tabuleiros mansos de Quixadá
e fui crescer nos canaviais do Cariri,
entre caboclos belicosos e ágeis.

Filho de gleba, fruto em sazão ao sol dos trópicos,
eu sou o índice do meu povo:
se o homem é bom — eu o respeito.
Se gosta de mim — morro por ele.
Se, porque é forte, entender de humilhar-me,
— ai, sertão!
Eu viveria o teu drama selvagem,
eu te acordaria ao tropel do meu cavalo errante,
como antes te acordava ao choro da viola...

RESUMO

RESUMO

Esquema Único de Tratamento da Hanseníase; Influências das Formas Clínicas nos Efeitos Indesejáveis dos Fármacos. Heitor de Sá Gonçalves. Orientadora: Professora Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC. Fortaleza, 2010.

O controle da hanseníase baseia-se no tratamento precoce dos doentes e na interrupção da cadeia de transmissão. Nos dias atuais, apresenta-se um novo desafio para este controle: a viabilidade de um esquema terapêutico único para todas as formas clínicas da doença, denominado multidrogaterapia uniforme (U-MDT), de curta duração e eficaz, capaz de superar os seguintes problemas: erros na classificação das formas clínicas, efeitos indesejáveis dos fármacos, abandono do tratamento e custos do mesmo. Várias doenças, tendo como exemplo principal a malária, apresentam diferenças na eficácia e efeitos indesejáveis dos fármacos, em função dos diferentes agentes etiológicos e formas clínicas. Isto se deve, entre outras possibilidades, a diferenças no metabolismo destes fármacos. A hanseníase, com formas clínicas espectrais e diferentes (indeterminada, tuberculóide, bordeline tuberculóide, bordeline bordeline, bordeline virchowiana e virchowiana), também apresenta, em função destas, diferenças bacteriológicas, histopatológicas, imunológicas e genéticas. Neste sentido, possíveis problemas a serem enfrentados pelo U-MDT seriam diferenças na eficácia terapêutica e efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados, conforme o espectro da doença. Nesta tese, procuramos avaliar a incidência dos efeitos indesejáveis dos fármacos dapsona, rifampicina e clofazimina, utilizados na terapêutica da hanseníase. Foram selecionados quarenta pacientes da forma tuberculóide, dois quais 20 (vinte) fizeram uso do esquema padrão com dapsona e rifampicina e 20 (vinte) fizeram uso do esquema com dapsona, rifampicina e clofazimina, denominado U-MDT. Também foram selecionados 20 (vinte) pacientes das formas clínicas bordeline virchowiana e virchowiana, os quais fizeram uso do esquema U-MDT. Todos os sujeitos receberam seis doses de tratamento. Em todos os pacientes tratados, não evidenciamos efeitos indesejáveis que levassem a interrupção do tratamento. Com exceção da anemia hemolítica, que se apresentou com incidências elevadas em ambos os grupos de pacientes que fizeram uso do U-MDT os demais efeitos indesejáveis apresentaram-se com baixas incidências, compatíveis com as evidências científicas, em todos os grupos de pacientes. Não evidenciamos diferenças nos achados da anemia hemolítica, bem como nos demais efeitos indesejáveis, em função das formas clínicas dos pacientes tuberculóides (paucibacilares) e bordeline virchowianos ou virchowianos (multibacilares), que fizeram uso do esquema U-MDT. Tal dado sugere a inexistência de influências das formas clínicas da doença nos efeitos indesejáveis dos fármacos. A verificação de maiores incidências de anemia hemolítica, atribuída à dapsona, nos grupos de pacientes tratados com U-MDT em relação ao grupo de pacientes tratados com dapsona e rifampicina, parece sugerir alguma participação da clofazimina na gênese de tal efeito indesejável.

Palavras Chave: 1. Hanseníase; 2. Formas Clínicas; 3. Efeitos Indesejáveis; 4. U-MDT

ABSTRACT

ABSTRACT

Single Treatment Regimen of Leprosy; Influences of Clinical Forms on Adverse Effects of Drugs. Heitor de Sá Gonçalves. Advisor: Professor Dr. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Doctoral Thesis. Post Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, UFC. Fortaleza, 2010.

Leprosy control is based on early treatment of the patient and interruption of transmission. On current days, a new challenge for this control presents itself: the applicability of one single treatment regimen for all clinical forms of the disease, denominated Uniform Multidrug Therapy (U-MDT), an effective and short regimen, capable of overcoming the following issues: mistakes in the classification of clinical forms, drugs side effects, treatment abandon and its costs.

Many diseases, malaria being the main example, present differences in effectiveness and side effects of drugs, according to the different pathological agents and clinical forms. This is due, amongst other possibilities, to differences in the metabolism of these drugs. Leprosy, with different and spectral clinical forms (indeterminate, tuberculoid, borderline tuberculoid, borderline borderline, borderline lepromatous, lepromatous), also presents, in function of those forms, bacteriological, histopathological, immunological and genetic differences.

Possible issues to be faced by the U-MDT would be differences in the therapeutical effectiveness and pharmacological side effects, according to the spectrum of the disease. On this thesis, we try to evaluate the incidence of side effects of the drugs dapsona, rifampicin and clofazimine, used in the treatment of leprosy. Forty patients of the tuberculoid form were selected, from which 20 (twenty) used the standard regimen with dapsona and rifampicin and 20 (twenty) used the regimen with dapsona, rifampicin and clofazimine, denominated U-MDT.

We also selected twenty patients of the borderline lepromatous and lepromatous forms, who used the U-MDT regimen. All patients received six doses of treatment. In all treated patients were not evidenced side effects that could lead to the interruption of treatment. With the exception of hemolytic anemia, which occurred in high incidence in both groups of patients that used the U-MDT regimen, other side effects were present in low incidence, compatible with the scientific evidences, in all groups of patients.

There was no difference in the findings of hemolytic anemia, or other side effects, according to the clinical forms of the tuberculoid patients (paucibacillary) and borderline lepromatous or lepromatous (multibacillary) patients who used the U-MDT regimen. Such data suggests the inexistence of influence of the clinical forms of the disease on pharmacological side effects. The verification of highest incidence of hemolytic anemia, attributed to dapsona, in the groups of patients treated with U-MDT in comparison to the group of patients treated with dapsona and rifampicin, seems to suggest some role of clofazimin in the genesis of such side effect.

Keywords: 1. Leprosy; 2. Clinical forms; 3. Side effects; 4. U-MDT

LISTAS

LISTAS DE FIGURAS E QUADROS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. Padrão de Resposta na hanseníase | 36 |
| FIGURA 2. Coeficiente de Detecção de Hanseníase na População Geral, Por regiões – Brasil, 1990 a 2008..... | 40 |
| FIGURA 3. Clusters de Casos Novos de Hanseníase, Ordenados Segundo o Coeficiente de Detecção..... | 41 |
| | |
| QUADRO 1. Sinopse para Classificação das Formas Clínicas da Hanseníase.... | 32 |
| QUADRO 2. Hanseníase: Formas Clínicas | 37 |
| QUADRO 3. Hanseníase – Reações | 38 |
| QUADRO 4. Sumário de atividades por visitas do estudo. | 83 |
| QUADRO 5. Classificação do grau de incapacidade segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS) | 85 |
| QUADRO 6 – Organograma representando o acompanhamento dos pacientes, quanto à avaliação inicial, tratamento, e conclusão do ensaio clínico..... | 92 |

LISTAS DE TABELAS

| | |
|---|-----|
| TABELA 1. Indicadores Epidemiológicos e Operacionais da Hanseníase, Brasil. Período de 2001 a 2008..... | 43 |
| TABELA 2. Percentual de Formas Clínicas por Grupo de Estudo. | 93 |
| TABELA 3. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Dapsona. | 94 |
| TABELA 4. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Rifampicina. | 95 |
| TABELA 5. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Clofazimina..... | 96 |
| TABELA 6. Índice de Hemoglobina ao Final do Terceiro Mês de Tratamento. | 97 |
| TABELA 7. Índice de Hemoglobina ao Final do Terceiro Mês de Tratamento. Gênero Feminino. | 97 |
| TABELA 8. Incidência de Reação Hansênica. | 98 |
| TABELA 9. Possíveis Efeitos Indesejáveis em Pacientes em Uso de MDT/MB <i>versus</i> Índice Bacteriológico no Início do Tratamento. | 99 |
| TABELA 10. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Dapsona. | 101 |
| TABELA 11. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Rifampicina. | 202 |
| TABELA 12. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Clofazimina..... | 102 |

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| BB | Forma bordeline bordeline da classificação de Ridley e Jopling |
| BL | Forma bordeline lepromatosa da classificação de Ridley e Jopling |
| BT | Forma bordeline tuberculóide da classificação de Ridley e Jopling |
| BV | Forma bordeline virchowiana da classificação de Ridley e Jopling |
| CDERM | Centro de Dermatologia Dona Libania |
| C3d | Fração 3d dos sistema complemento |
| CD4 | Marcador de superfície de linfócitos T auxiliares |
| CD8 | Marcador de superfície de linfócitos T citotóxicos |
| CEP | Comitê de Ética em Pesquisa |
| CFZ | Clofazimina |
| CRF | Prontuário Clínico do Paciente -Clinical Report Form |
| CYP450 | Isoforma Y P450 do citocromo |
| DDS | Diaminodifenilsulfona |
| DHL | Enzima desidrogenase láctica |
| ENH | Eritema Nodoso Hansênico |
| EV | Endovenoso |
| G6PD | Glicose 6 fosfato desidrogenase |
| GIF | Grau de Incapacidade Física |
| HLA | Sistema de histocompatibilidade humana |
| I | Forma Indeterminada da classificação de Ridley e Jopling |
| IB | Índice bacilar |
| IL-10 | Interleucina 10 |
| IL-12 | Interleucina 12 |
| IL-1b | Interleucina 1b |
| IL-4 | Interleucina 4 |
| IL-5 | Interleucina 5 |
| IL6 | Interleucina 6 |
| IL8 | Interleucina 8 |
| INF- α | Fator de necrose tumoral alfa |
| INF- γ | Interferon gama |
| INOS | Enzima óxido nítrico sintetase |
| LL | Forma lepromatosa da classificação de Ridley e Jopling |

| | |
|-------------|--|
| LPS | Antígeno Lisopolissacarídeo |
| MB | Multibacilar |
| MDT | Multidrogaterapia |
| MH | Hanseníase |
| MNC | Minociclina |
| MS | Ministério da Saúde |
| NK | “Natural Killer” |
| NO | Óxido nítrico |
| NRAMP | Proteína de macrófago associada à resistência natural |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OXF | Ofloxacina |
| PAVS | Ações Prioritárias da Vigilância em Saúde |
| PB | Paucibacilar |
| PCR | Reação em cadeia de polimerase |
| PCR | Proteína C reativa |
| PGL-1 | Antígeno glicolipídico fenol 1 |
| PNCH | Programa Nacional de Controle da Hanseníase |
| PQT | Poliquimioterapia |
| R-MDT | Multidrogaterapia regular |
| RMP | Rifampicina |
| RNA-M | Ácido ribonucléico mensageiro |
| RNA-P | Ácido ribonucléico polimerase |
| ROM | Rifampicina, ofloxacina, minociclina |
| SINAN | Sistema Nacional de Notificação de Agravos |
| SVS | Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde |
| TGF β | Fator de crescimento humano beta |
| TGO | Enzima transaminase glutâmico oxalacética |
| TGP | Enzima transaminase glutâmico pirúvica |
| Th1 | T “helper” (auxiliadoras) do tipo 1 |
| Th2 | T “helper” (auxiliadoras) do tipo 2 |
| TT | Polo tuberculóide de hanseníase |
| U-MDT | Multidrogaterapia Uniforme |
| VV | Forma virchowiana da classificação de Ridley e Jopling |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| RESUMO | 15 |
| ABSTRACT | 17 |
| LISTA DE FIGURAS E QUADROS..... | 19 |
| LISTA DE TABELAS..... | 20 |
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS..... | 21 |
| 1 INTRODUÇÃO | 27 |
| 2 HISTÓRICOS DA HANSENÍASE: CONTEXTO MUNDIAL E BRASILEIRO | 31 |
| 3 ASPECTOS IMUNOCLÍNICOS DA HANSENÍASE | 41 |
| 3.1 Reação Tipo 1 ou Reação Reversa | 44 |
| 3.2 Reação Tipo 2 | 45 |
| 4 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL | 50 |
| 5 PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE. | 55 |
| 6 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HANSENÍASE | 66 |
| 7 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA E TRATAMENTOS ALTERNATIVOS | 69 |
| 8 ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE | 76 |
| 9 JUSTIFICATIVA | 82 |
| 10 OBJETIVOS | 86 |
| 10.1 Objetivo geral | 86 |
| 10.2 Objetivos específicos | 86 |
| 11 PROTOCOLO DE ESTUDO | 88 |
| 11.1 Tipo de Estudo | 88 |
| 11.2 Local da Pesquisa | 88 |
| 11.3 Aspectos Éticos | 88 |
| 11.4 Caracterização do Estudo | 90 |
| 11.5 Seleção dos Pacientes | 90 |
| 11.6 Critérios de Inclusão | 91 |
| 11.7 Critérios de Exclusão | 91 |
| 11.8 Critérios de Retirada do Estudo | 92 |
| 11.9 Delineamento do Estudo | 93 |
| 11.10 Análise Estaística | 99 |
| 12 RESULTADOS | 101 |
| 13 DISCUSSÃO | 114 |
| 14 CONCLUSÕES | 121 |

| | |
|--|------------|
| 15 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 123 |
| 16 REFERÊNCIAS..... | 125 |
| 17 APÊNDICES E ANEXOS | |
| APÊNDICE A: Termo De Consentimento Livre e Esclarecido..... | 139 |
| APÊNDICE B: Formulário de Relato de Caso (CRF) – Sumário..... | 142 |
| ANEXO A: Parecer do Comitê de Ética | 144 |
| ANEXO B: Apresentação Tese | 145 |

1 INTRODUÇÃO

Hanseníase é doença infecciosa crônica granulomatosa da pele e nervos periféricos, com período de incubação prolongado, causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), parasita intracitoplasmático do macrófago, de alta infectividade e baixa patogenicidade, que afeta primariamente os nervos periféricos e a pele, sendo transmitida de pessoa a pessoa através do convívio de suscetíveis com doentes contagiantes sem tratamento.

Análises de tendência da epidemia revelam que a taxa de detecção apresentou declínio entre 2003 e 2008, passando de 514.718 para 218.605 casos novos diagnosticados em todo o mundo, nos respectivos anos. As maiores prevalências da doença encontram-se no sudeste asiático, na América do Sul e na África. O Brasil é considerado o segundo país com maior número de casos novos de hanseníase no mundo, apresentando, em 2008, 39.992 casos novos, respondendo por 18,2% da detecção mundial, perdendo apenas para a Índia, que foi responsável por cerca 53% do total de casos novos (SVS, MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Isoladamente, a prevalência tem valor limitado como um indicador para o controle da hanseníase. A taxa de detecção de casos novos parece ser um indicador melhor. Estas taxas devem ser analisadas em conjunto com outros indicadores, como por exemplo, a taxa de conclusão de tratamento e taxa de detecção em menores de 15 anos, para um melhor entendimento da epidemiologia da doença. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009)

A hanseníase possui um largo espectro de apresentações clínicas, cujo diagnóstico baseia-se principalmente na presença de lesões de pele, perda de sensibilidade e espessamento neural. As variadas formas clínicas de apresentação são determinadas por diferentes níveis de resposta imune celular ao *M. leprae*. O quadro neurológico acomete os nervos periféricos, atingindo desde as terminações na derme aos troncos nervosos, sendo clinicamente uma neuropatia mista, que compromete fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas. A sensibilidade é alterada em suas modalidades térmica, dolorosa e tátil (BONATO, 1995).

A partir da Classificação de Madri (1953), os pacientes com hanseníase passaram a ser divididos quanto à forma clínica em indeterminados, tuberculóides, dimorfos e virchowianos. Em 1966, Ridley e Jopling introduziram um sistema de classificação da doença, baseado em achados da histopatologia e no nível de imunidade celular do paciente, estabelecendo cinco grupos, dois polares e três intermediários (bordeline tuberculóide, bordeline bordeline e bordeline virchowiano). Em um polo extremo estão pacientes que apresentam uma resposta imune celular vigorosa ao *M. leprae*, que limita a doença a poucas e bem definidas lesões ou tronco nervosos (polo tuberculóide). No outro polo extremo (virchowiano), caracterizado pela baixa de imunidade celular específica, há uma proliferação incontrolável de bacilos, com muitas lesões e infiltração extensa da pele e nervos. Muitos pacientes tem a forma intermediária da doença (bordeline), imunologicamente instáveis, variando do polo com imunidade celular eficaz e baixa carga bacilar, para o outro polo com aumento da carga bacilar e alto título de anticorpos. Segundo esta classificação, a forma indeterminada incluía os casos que não se enquadrassem em nenhum dos cinco grupos (ALMEIDA, 1996).

Para fins de tratamento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma classificação da hanseníase em que os pacientes são divididos em paucibacilares (PB), que apresentam de 1-5 lesões e nos quais a baciloscopia é negativa, e em multibacilares (MB), com mais de cinco lesões, com ou sem baciloscopia positiva.

A hanseníase pode ainda, durante seu curso ou até mesmo após a cura, apresentar fenômenos agudos denominados de reações. Há dois tipos de reações: as do tipo 1 que ocorrem em pacientes com algum grau de imunidade celular, como os tuberculóides e dimorfos (resposta do tipo Th1), e as reações do tipo 2, mediada por anticorpos, que ocorrem nos virchowianos e também em alguns dimorfos (resposta do tipo Th2). A manifestação clínica mais freqüente da reação tipo 2 é o eritema nodoso hansênico (ENH); (NERY *et al.*, 1998).

Estas reações são causa freqüente de incapacidades, podendo ser acompanhadas de dor intensa, hipersensibilidade do nervo, edema, déficit motor e sensitivo. Podem ocorrer ainda neurites silenciosas, em que não temos os achados de dor ou hipersensibilidade do nervo, mas as alterações de sensibilidade e de força motora ocorrem e, muitas vezes, só podem ser detectadas através de exames específicos, o que

torna de suma importância avaliações periódicas, mesmo na ausência de qualquer queixa do paciente (AZULAY, 1979).

O tratamento da doença é feito através dos esquemas de multidrogaterapia, preconizados pela OMS. Para pacientes paucibacilares o esquema é composto de 6 doses, com 100mg diárias de Dapsona e dose supervisionada de 600mg mensais de Rifampicina. Para os multibacilares utiliza-se dose diária de 100mg de Dapsona e 50mg de Clofazimina, e dose mensal supervisionada de 600mg de Rifampicina e 300mg de Clofazimina, em um total de 12 doses (PORTARIA Nº 125/SVS – SAS, MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2009).

Atualmente, a possibilidade de um tratamento único e de curta duração para todas as formas clínicas da hanseníase, constitui-se em desafio buscado por vários pesquisadores. Entretanto, a concretização de tal desafio implica na necessidade de superação de alguns possíveis problemas que possam surgir, consequentes a tal esquema, tais como: influência das formas clínicas no metabolismo e eficácia dos fármacos; aumento da incidência dos efeitos indesejáveis dos fármacos no tratamento das formas paucibacilares, e aumento da incidência de recidivas pós-tratamento das formas multibacilares, etc.

**HISTORIA DA HANSENÍASE:
CONTEXTO MUNDIAL E BRASILEIRO**

2 HISTÓRICOS DA HANSENÍASE: CONTEXTO MUNDIAL E BRASILEIRO

O médico dermatologista Diltor Vladimir Araújo Opromolla, em seu artigo *Noções de Hansenologia*, assegura que “é difícil afirmar com certeza, a época do aparecimento de uma doença baseado em textos antigos, a não ser que haja uma descrição razoável da mesma, com citações dos aspectos que lhe são mais característicos”.

As primeiras referências sobre a hanseníase são datadas do século VII a.C. Estudos mostram que seus primeiros registros são originários da Índia e do Egito, embora as citações bíblicas sobre o período em que Cristo viveu apontem muitos casos de hanseníase. No entanto, os estudiosos concordam que nem sempre encontramos, nestes textos antigos, uma descrição clara e precisa sobre a doença. O que se sabe é que na antiguidade a hanseníase era conhecida por *lepra*. Outras doenças de pele também eram chamadas assim, supõe-se que por serem idênticas ou terem alguma relação com a *lepra*, uma vez que sua verificação era feita de forma inapropriada. Remonta ao final do século XV a lei Strasbourg, a qual exigia que quatro pessoas (um médico, um cirurgião e dois barbeiros) fizessem o teste para a confirmação ou refutação da doença (teste de urina e sangue) Para o teste de sangue, por exemplo, era retirada uma amostra do indivíduo suspeito de ser portador da doença, e depositada em um recipiente que continha sal. Se o sangue se descompusesse, o paciente era sadio; caso contrário, era considerado *leproso*. Depois disso, água fresca era derramada em um vaso e misturada com o sangue. Se a mistura dos dois líquidos era impossível, era porque se tratava de sangue de um *leproso*, assim como quando se juntava gotas de sangue ao vinagre e não ocorria formação de bolhas (CUNHA, 2002, FROHN, 1933).

Na Idade Média, o doente era considerado pecador e os médicos consideravam a *lepra* uma doença contagiosa e hereditária, ou oriunda de uma relação sexual consumada durante a menstruação (PINTO, 1995). Na visão dos medievais, as principais causas da disseminação da doença eram o contágio, a hereditariedade, o clima e a alimentação inadequada. Portanto, a hanseníase teria se tornado endêmica devido à associação de fatores como as más condições de higiene, alimentação e moradia. Estes fatores tinham origem no rápido crescimento da população e sua concentração no

confinado espaço das cidades medievais, favorecendo a promiscuidade e o desenvolvimento de varias doenças, inclusiva da hanseníase (D'HAUCOURT, 1984).

Além da deformidade física, característica da doença em seu estágio mais avançado, a falta de informações sobre seu modo de transmissão, controle ou cura e o medo da exclusão social contribuíram, certamente, para que a hanseníase se tornasse uma doença temida nas populações medievais. Aliás, não somente naquela época, mas atualmente ainda se constata preconceito com os doentes infectados (D'HAUCOURT, 1984).

O interesse pela hanseníase, sua etiologia e tratamento começou a se evidenciar na Europa a partir do século XVII, quando foram construídos os primeiros leprosários, pequenos hospitais ou casas para doentes de hanseníase, de responsabilidade e direção geralmente delegadas a religiosos (CUNHA, 2002). Deste modo, a Igreja Católica estabelecia as regras para o tratamento da doença, consistidas no isolamento do doente da população sadia (EIDT, 2004). Tal isolamento se deu também por questões biológicas relacionadas à própria doença, na época sem qualquer controle, uma vez que se desconhecia qualquer forma de tratamento específico.

Durante os séculos XVIII e XIX, quase toda a Europa adotava o isolamento como tratamento para os hansenianos, constatando-se uma lenta e gradativa diminuição no número de doentes (EIDT, 2004; MURANO, 1944). Há evidências de que o desaparecimento da hanseníase, juntamente com o desaparecimento de muitas outras doenças infecciosas na maior parte do continente europeu, tenha ocorrido por causa da melhoria das condições socioeconômicas e de vida em geral, particularmente no que se refere à alimentação, às condições sanitárias e ao controle populacional (MACKEOWN, 1979), a exemplo também da tuberculose, que está igualmente atrelada a condições sociais e sanitárias, bem como da AIDS, que mudou o cenário mundial da saúde depois de seu aparecimento.

Ao mesmo tempo em que a hanseníase tendia ao desaparecimento na Europa, os focos endêmicos na Ásia e na África se mantinham, e introduzia-se a doença no Novo

Mundo a partir das colonizações espanholas e portuguesas, principalmente devido ao comércio de escravos africanos, que parece ter sido o maior fator de expansão da doença nas Américas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). No Brasil, assim como em outras regiões da América, não havia ocorrência de hanseníase entre os povos indígenas. A doença entrou, provavelmente, por vários pontos do litoral, com os primeiros colonizadores portugueses. O primeiro caso da doença foi notificado em 1600, na cidade do Rio de Janeiro, onde anos mais tarde seria criado o primeiro *lazareto* no Brasil. Após a ocorrência dos primeiros casos no Rio de Janeiro, outros focos da doença foram identificados na Bahia e no Pará (YAMANOUCHI et al, 1993). O que se observa é que o tráfico negreiro parece ter influenciado no crescimento da doença no Brasil (MONTEIRO, 1987).

Após a introdução da doença por diversos pontos da costa brasileira, a infecção acompanhou a marcha da colonização, estendendo-se assim a partir de Pernambuco para a Paraíba, Alagoas, Ceará, Maranhão, Pará e Amazonas, através da ocupação destes estados. De São Paulo a infecção teria acompanhado os bandeirantes para Minas Gerais, Mato Grosso e Goiás, e também para os Estados do Sul (MAGALHÃES, 1882; Maurano, 1944).

A partir de 1831, médicos e estudiosos brasileiros contribuíram para o avanço da medicina com relação ao diagnóstico, tratamento e controle da hanseníase no Brasil, em especial com os estudos de Cândido Soares de Meirelles (CUNHA, 2002). Não havia no Brasil uma normatização quanto ao tratamento e procedimento em relação aos doentes acometidos pela hanseníase. Desde o final do século XVIII, todo o tratamento passou a ser realizado nos "lazaretos", locais destinados a abrigar os doentes de Lázaro, como eram chamados os *leprosos* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989). Devido ao aumento do número de casos de hanseníase e a proliferação de doentes, havia a necessidade de recolher estes doentes andarilhos (CUNHA, 2002). A assistência com isolamento em hospitais ocorreu inicialmente com o apoio das Santas Casas de Misericórdia, sobretudo no Recife (1713), Rio de Janeiro (1740), Bahia (1755) e São Paulo (1789) (VASCONCELOS, 2002).

Segundo dados do Serviço Nacional de Lepra (1960), algumas ações vindas do legislativo foram tomadas no sentido de controlar a hanseníase, tornando-se obrigatório o isolamento dos doentes, decretado através de lei, em 1756, esta prática no Rio de Janeiro. Em 1787, D. Rodrigo de Menezes, assina um decreto para o Hospital da Bahia; 1838 é estabelecida a obrigação do isolamento dos doentes no estado do Pará; em 1848 há proibição do exercício de certas profissões; em 1883 há expedição de legislação apropriada, com criação de Hospital Colônia, em Sabará, Minas Gerais.

Até o início do século XX, a hanseníase era endêmica na maioria das regiões brasileiras, alastrando-se de forma progressiva e tornando-se fora de controle. Nesta época, a expectativa de vida estava abaixo dos 40 anos. As condições de vida da população favoreciam, até então, este quadro. Por outro lado, o atraso da medicina colaborou para que a situação chegasse a um ponto crítico. Na década de 1900, entrou em vigor o Regulamento Sanitário da União, determinando a hanseníase como uma doença de notificação compulsória, onde esta aparecia entre as treze doenças de notificação, ou seja, doença que requer um registro visando um rápido controle de eventos que requerem pronta intervenção, colocando, deste modo, os doentes sob o domínio do poder público (GOMIDE, 1991).

Entretanto a simples notificação, sem estar associada a nenhuma outra medida de controle seria apenas a indicação da existência de um doente, sem tratamento com o qual obtivesse a cura. Assim, os doentes continuavam a disseminar a doença para seus parentes e amigos e ainda tornavam-se alvo de olhares e da rejeição da população (SOUSA-ARAÚJO, 1923).

Em 1903, quando Oswaldo Cruz assumiu a Diretoria Geral de Saúde Pública, a legislação brasileira passou a contemplar as questões que mais afetavam a saúde como um problema de ordem social. Tais questões deveriam passar pelo crivo e interferência do governo para sua resolução. Neste momento, a hanseníase passa a receber maior atenção do poder público e fazer parte dos programas governamentais de combate às doenças transmissíveis (VISSCHEDIJK, 2003).

Em 1912, durante o I Congresso Sul Americano de Dermatologia e Sifilografia do Rio de Janeiro, o médico Emílio Ribas destacou a importância da notificação compulsória e de se tratar a hanseníase com rigor científico, aconselhando a ação conjunta do Estado, Municípios e comunidade para resolver a questão da doença no território brasileiro (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1989).

Em 15 de setembro 1920, acontece a criação do Departamento Nacional de Saúde Pública, pelo decreto nº 14.354, por Carlos Chagas, na qual foi instituída a Inspetoria de Profilaxia da Lepra e de Doenças Venéreas, sendo implantadas pela lei as seguintes medidas: notificação compulsória e levantamento do censo de leprosos; fundação de Asilos-Colônias nos quais seriam confinados os leprosos pobres; isolamento domiciliar aos que se sujeitassem à vigilância médica e tivessem os recursos suficientes para a eficaz aplicação dos preceitos de higiene; vigilância sanitária dos comunicantes e suspeitos de lepra; isolamento pronto dos recém-nascidos, filhos de leprosos, em local convenientemente adequado onde seriam criados livres das fontes de contágio; proibição da importação de casos de lepra do estrangeiro; notificação de mudanças de residência de leprosos e de sua família; desinfecção pessoal dos doentes, dos seus cômodos, roupas e de todos os seus objetos de uso; recebimento das excreções dos doentes em vasos cobertos contendo solução desinfetante e encaminhamento para o esgoto; rigoroso asseio das casas ocupadas por doentes e suas dependências; proibição ao doente de lepra de exercer profissões ou atividades que pudessem ser perigosas à coletividade ou que o colocassem em contato direto com pessoas, como ser amas de leite, freqüentar igrejas, teatros, casas de divertimentos e lugares públicos como jardins, e ainda viajar em veículos sem o prévio consentimento da autoridade competente (QUEIROZ e PUNTEL, 1997). De acordo com o modelo de saúde pública vigente, as ações eram voltadas para os aspectos biológicos, com o intuito de proteger a sociedade da transmissão das doenças. A inexistência de normatização explícita para a segregação foi combatida nesta primeira política, visto que predominava entre os higienistas a opinião de que o Estado deveria desempenhar uma ação saneadora através do isolamento compulsório dos hospitais asilos-colônias, iniciativa adotada pelo Estado de São Paulo antes de sua implantação em âmbito nacional, em 1930 (VASCONCELOS, 2002).

Em 1941, com a nova reforma da Saúde Pública, é criado o Serviço Nacional de Lepra, sendo o problema desta doença avaliado mais metódica e amplamente, como há muito exigia a gravidade da endemia hansênica. Nesta época foram criados os dispensários, serviços ambulatoriais para investigação de casos novos e observação de casos suspeitos, que seriam internados se o diagnóstico fosse confirmado (OLIVEIRA, 1991). Mediante parcerias do Governo Federal no período do Estado Novo, viabilizou-se em unidades da Federação, através de parceria com a sociedade, a construção de grandes hospitais-colônia em todos os estados endêmicos. Criou-se, enfim, um grande plano nacional conduzido por Ernane Agrícola, baseado no tripé: leprosário, preventório e dispensário (SOUZA-ARAÚJO, 1956).

Não obstante estas três instituições constituíssem um conjunto de combate à *lepra*, apenas os leprosários foram priorizados pelo governo federal, sendo os dispensários mantidos pelos governos estaduais e municipais e os preventórios sustentados pelo setor privado (CUNHA, 2002).

Este modelo de tratamento vigorou até a década de 1960, atuando da seguinte forma: os leprosários eram responsáveis por isolar os doentes para propiciar-lhes a cura e, principalmente, afastá-los do convívio com a população sadia; os dispensários elaboravam os exames periódicos dos comunicantes (família e outras pessoas que estabeleciam contato com o doente) e de novos casos da doença, e os preventórios abrigavam os filhos sadios dos doentes, no sentido de educá-los e protegê-los. Esta função do preventório, considerada benemerente, ficou a cargo de agregações privadas chamadas de Sociedades de Assistência aos Lázaros e Defesa Contra a Lepra (CURI, 2002). Destaca-se ainda, no Estado Novo, o estímulo dado à participação da sociedade no combate à hanseníase, através da criação de instituições filantrópicas como o Educandário Eunice Weaver, que abrigava crianças separadas dos pais doentes (OLIVEIRA, 1990).

Em 1950 (Lei nº 3542, de 11 de fevereiro de 1950), com o advento da quimioterapia sulfônica e o conseqüente fim do isolamento compulsório, foi criada a Campanha Nacional da Lepra no governo de Juscelino Kubitschek, instalando-se a

política de desospitalização, onde os doentes poderiam sair dos asilos se assim o quisessem, e o tratamento poderia ser feito em centros de saúde (VASCONCELOS, 2002). Instala-se então, a partir de 1960, uma política de controle da hanseníase, baseada na descentralização do atendimento, aumento da cobertura populacional, tratamento ambulatorial com sulfona, controle de comunicantes e educação sanitária. Em 1964, com o término da Campanha Nacional da Lepra, estas ações, são transferidas do nível federal para o estadual, delegando aos governos dos estados a responsabilidade do controle da endemia (VELOSO; ANDRADE, 2002).

Nos anos 1970 se inicia a discussão acerca da descentralização e horizontalização dos serviços de saúde, dando origem à figura do posto de saúde como veículo de uma estratégia de aumento de cobertura das ações de controle das áreas programáticas do Ministério da Saúde, entre elas o tratamento da hanseníase (VELOSO; ANDRADE, 2002).

Esta cobertura descentralizada das ações será um marco referencial no controle da hanseníase, através da municipalização dos serviços de saúde como componentes das diretrizes da campanha nacional contra a *lepra*. As atividades exercidas pelos hospitais-colônias passaram a ser efetuadas pelos ambulatórios, dispensários e unidades polivalentes de saúde (Posto de Higiene e Centro de Saúde), enfatizando-se também as atividades profiláticas do exame de contato. Pensando nesta extensão da cobertura da doença, a Fundação SESP introduziu o atendimento às ações de hanseníase nas suas unidades de saúde, aumentando significativamente a cobertura, sobretudo no interior das regiões Norte e Nordeste (VASCONCELOS, 2000).

Em agosto de 1975 foi criada por meio de portaria a Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária - DNDS, e no ano seguinte, com a edição da Portaria Municipal nº165 de 14 de maio, o termo hanseníase foi oficialmente assumido, atendendo assim à recomendação da Conferencia Nacional de Hanseníase, realizada em Brasília em fevereiro daquele ano. Foi nesta época, portanto, que a doença deixou de ser conhecida por *lepra*, passando a ser denominada de hanseníase (OLIVEIRA, 1998). Isto porque o que se percebia é que a representação simbólica da lepra expressava intensa estigmatização, tanto com relação à doença quanto ao doente (MOREIRA, 2003).

A alteração do nome rompeu com sua historicidade. Este combate da mudança de nome nos remete ao imaginário social da *lepra*, carregada de uma representação bastante negativa (COSTA 2007). Machado nos chama atenção para as colocações da dermatologista Maria Leide de Oliveira, coordenadora do Programa de Hanseníase, que afirma que “As pessoas ainda acham que *lepra* é uma coisa e hanseníase é outra, muito mais grave” (Machado 2008).

Foi a partir de 14 de maio de 1976 que o termo “hanseníase” passou a ser utilizado oficialmente no Brasil através da Portaria nº 165/BSB. O termo *lepra* foi então abolido por Decreto, e posteriormente, com a Lei nº 9.010 de 29 de março de 1995, passou a se estabelecer o seguinte enunciado: “Art. 1º:” “o termo Lepra e seus derivados não poderão ser utilizados na linguagem empregada nos documentos oficiais da administração centralizada e descentralizadas da União e dos Estados-Membros” (CUNHA, 2002). Para Maria Leide (MACHADO, 2008), a troca de denominação da doença não foi bem explicada à população, e somente nos anos 80, a Hanseníase passou a ser assim mundialmente denominada.

Foi na década de 80 que a política de saúde se direcionou no sentido de desativar os asilos e promover a integração do paciente à sua família. Entretanto, os profissionais que tratavam dos pacientes não estavam preparados para enfrentar o aparecimento de alguns imprevistos, como a grande resistência dos doentes em abandonar o asilo. Após anos de confinamento, muitos deles encontravam-se desadaptados ao convívio familiar e social e tiveram que continuar nos asilos em processo de desativação gradativa. Isto porque, conforme afirmado acima, a doença traz consigo o estigma de uma representação negativa e preconceito, excluindo o doente do convívio social e afetando-o psicologicamente. As deformidades e alterações físicas provocadas pela doença e a forte simbologia cultural e histórica contribuíram para que os pacientes isolados não retomassem sua vida cotidiana juntamente com a família e sociedade (ALENCAR, 2006; Queiroz e Puntel, 1997).

O Ministério da Saúde, a partir de 1978, instituiu o Programa Integrado de Controle a Hanseníase, tomando-se algumas iniciativas para adequar o programa às

recomendações da OMS, através de ações como a reestruturação dos hospitais-colônias e introdução da multidrogaterapia, no ano de 1986. Nessa época, o processo de integração e controle de hanseníase nos serviços básicos foi iniciado no Brasil (BRASIL, 2001) com ações que visavam a educação em saúde, acompanhamento de comunicantes e aplicação do BCG, detecção de novos casos, tratamento dos doentes e prevenção e tratamento das incapacidades físicas decorrentes da doença (VELOSO; ANDRADE, 2002).

ASPECTOS IMUNOCLÍNICOS

3 ASPECTOS IMUNOCLÍNICOS

Os mecanismos fisiopatológicos da Hanseníase ainda não estão completamente esclarecidos, mas importantes avanços foram feitos mais recentemente, quando estudos voltados à imunologia do hospedeiro e à sua interação com o agente infeccioso vêm demonstrando como podem ser explicadas a enorme complexidade e variabilidade do comportamento clínico desta doença.

Apesar de ainda não comprovada, a mais provável via de contaminação é a respiratória, sendo necessário convívio íntimo e prolongado do indivíduo susceptível com paciente multibacilar sem tratamento (AZULAY, 1979).

A maior parte da população não é susceptível, ou seja, possui imunidade específica protetora ao desenvolvimento da doença. Os indivíduos susceptíveis, após períodos variáveis de incubação, apresentam, na maioria dos casos, a forma clínica indeterminada da doença, a partir da qual, na ausência de tratamento, ocorre cura espontânea ou evolução para diferentes formas clínicas de acordo com sua resposta imunológica. Há estudos que apontam causas genéticas para explicar as diferentes repostas imunes de cada paciente. Genes ligados ao HLA que definem o padrão clínico da doença, HLA-DR2 e HLA-DR3, estariam ligados à forma tuberculóide e HLA-DQ1 à forma lepromatosa. Outros fatores genéticos, como o estudo de gêmeos homozigóticos, reforçam esta teoria. Recentemente têm-se implicado o gene NRAMP 1 na resistência à infecção pelo *M. lepra*. (DUNCAN, 1993; MIRA, 2004).

Segundo a organização Mundial da Saúde (OMS), a hanseníase é classificada, para efeitos operacionais, em multibacilar e paucibacilar. De acordo com a classificação de Ridley e Jopling, que se baseia em critérios clínicos, histológicos e imunológicos, a doença é subdividida em dois polos: a forma tuberculóide, a forma lepromatosa e um grupo intermediário denominado borderline. A forma indeterminada incluiria os casos que se enquadrassem em nenhum dos cinco grupos (ALMEIDA, 1996). O Quadro 1 resume a classificação das formas clínicas de hanseníase, considerando os critérios clínicos, baciloscópicos, histopatológicos e operacionais:

QUADRO 1. Sinopse para Classificação das Formas Clínicas da Hanseníase.

| CARACTERÍSTICAS | | | | |
|--|---|---|-----------------------------|--|
| CLÍNICAS | BACILOSCÓPICAS | HISTOPATOLÓGICAS | FORMAS CLÍNICAS | CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL |
| Áreas de hipo ou anestesia, parestesias, manchas hipocrômicas e/ou eritemo hipocrômicas, com ou sem diminuição da sudorese e rarefação de pêlos | Negativa | Discreto infiltrado linfocitário inespecífico, perineural, perivascular e perianexial. Raros bacilos | Indeterminada (HI) | Paucibacilar (PB) Menos de 5 lesões |
| Placas eritematosas, eritemato hipocrômicas, até 5 lesões de pele bem delimitadas, hipo ou anestésicas. Pode ocorrer comprometimento de nervos | Negativa | Granulomas de células epitelióides, células gigantes e haloflocitárias. O infiltrado pode agredir a epiderme e nervos | Tuberculóide (HT) | Paucibacilar (PB) Menos de 5 lesões |
| Lesões em placas, múltiplas e grandes, com bordas irregulares e lesões satélites. Tendem à simetria e acometimento de tronco nervoso. | Negativa ou raros bacilos | Granuloma tuberculóide mais difuso que na forma clínica tuberculóide | Bordeline Tuberculóide (BT) | Multibacilar (MB) Mais de 5 lesões |
| Múltiplas lesões em placas, com bordas externas mal-definidas e região central, aparentemente, poupada ("aspecto de queijo suíço") acometimento neural. | Positiva | Granuloma de célula epitelióide difuso. Ausência de células gigantes | Bordeline Bordeline (BB) | Multibacilar (MB) Mais de 5 lesões |
| Infiltrações, placas com bordas externas mal-definidas e nódulos. Espessamento de grande número de troncos nervosos | Positiva | Granuloma de histiócitos com quantidades variáveis de linfócitos. Faixa de Unna presente | Bordeline Virchowiana (BV) | Multibacilar (MB) Mais de 5 lesões |
| Eritema e infiltração difusos placas eritematosas de pele infiltradas e de bordas mal definidas; tubérculos e nódulos; madarose; lesões das mucosas, com alteração de sensibilidade. | Positiva (bacilos abundantes e globias) | Faixa de Unna separando a epiderme da derme. Histiócitos repletos de BAAR, em processo de degeneração lipídica. | Virchowiana (HV) | Multibacilar (MB) Mais de 5 lesões |

O polo tuberculóide caracteriza-se por imunidade celular bem estabelecida, com poucos bacilos e lesões. O teste de Mitsuda, reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV de Gell e Coombs, é caracteristicamente positivo. Na histologia observa-se granuloma do tipo tuberculóide com células gigantes tipo Langerhans e infiltrado linfocítico em torno do granuloma, o qual atinge a epiderme.

No polo lepromatoso a imunidade celular ao *M. leprae* é praticamente nula (Mitsuda negativo), sendo grande o número de bacilos. Nestes pacientes a resposta imunológica é predominantemente humoral. Clinicamente, manifesta-se com grande número de lesões cutâneas, infiltração da face e pavilhões auriculares e acometimento neural múltiplo. A histologia revela extenso infiltrado celular, do tipo histiocítico-macrofágico, contendo numerosos bacilos no citoplasma. Há presença de lipídeos intracelulares em grande quantidade, conferindo uma aparência espumosa. Estas células carregadas de lipídeos são denominadas de Virchow. A epiderme não é comprometida, havendo uma faixa de fibras colágenas correspondentes à derme reticular retificada, a qual separa a camada basal do infiltrado lepromatoso; é designada faixa de Unna (BEIGUELMAN, 1965).

O mecanismo de surgimento das lesões na hanseníase resulta da complexa interação do agente infeccioso com o hospedeiro, que se inicia com a invasão bacilar e o desenvolvimento de resposta imunológica predominante (humoral ou celular). Este processo imunológico pode associar-se a reações agudas (tipo 1 e 2) que complicam o quadro clínico dos pacientes (BJUNE, 1976).

Estudos imunofenotípicos evidenciam a predominância de linfócitos CD4⁺ nas lesões de pacientes tuberculóides (CD4/CD8 = 1,9:1) e linfócitos CD8⁺ em lesões de pacientes virchowianos (CD4/CD8 = 0,6:1). Este padrão independe do sangue periférico (normal CD4/CD8 = 2:1), demonstrando-se a importância da resposta imune nos locais de atividade da doença. (HIKESHOWN, 1981).

Nas lesões do tipo tuberculóide predominam os linfócitos CD4⁺ do tipo Th1 (do modelo murino Th1 e Th2), que ao serem estimuladas pelo macrófago ativado (TNF- α), produzem interleucina-2 (IL-2) e interferon gama (IFN- γ) que por sua vez estimulam as células T antígenos específicas e ativam macrófagos e células NK (ALMEIDA, 1996; BONATO, 1995).

Em pacientes virchowianos predominam as células de resposta do tipo Th2, que produzem as interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Essas estimulam os linfócitos B para a produção de anticorpos. As interleucinas IL-4 e IL-10 estimulam as células T supressoras e inibem a ativação dos macrófagos, resultando em infecção progressiva (ALMEIDA, 1996; BRITTON, 1993).

Sobre o aspecto imunológico da hanseníase, impõe-se ainda os chamados estados reacionais, que podem ocorrer durante a evolução natural da doença, no decorrer e após o tratamento, com o paciente já considerado curado bacteriologicamente.

As reações hansênicas podem ser definidas como manifestações clínicas resultantes de alterações no balanço imunológico entre o hospedeiro e o agente infectante. Esses episódios agudos afetam principalmente a pele e os nervos e constituem a principal causa de morbidade e incapacidade da função do nervo periférico. De acordo com Ridley e Jopling, essas reações são classificadas em dois tipos: tipo 1 e reação tipo 2.

3.1 Reação Tipo 1 ou Reação Reversa

Ocorre frequentemente em doentes paucibacilares e parece estar associada a aumento abrupto da resposta imune mediada por células. Suas manifestações clínicas mais comuns são as lesões cutâneas, em placas, principalmente do tipo eritema polimorfo, e neurites, acometendo principalmente os nervos ulnar e fibular.

A histopatologia demonstra expansão do granuloma com presença de edema e influxo de células CD-4+ (Figura 2). O número de receptores para interleucina 2, bem como a expressão de HLA-DR em células do infiltrado e em queratinócitos na epiderme estão aumentados, um sinal evidente da produção de IFN- γ (GOULART, 2002).

Usando a técnica da PCR, foi demonstrado que a expressão de RNAm das citocinas IL-1 β , TNF- α , IL-2, IFN- γ está aumentada nas lesões; um padrão típico de resposta Th1. Outras citocinas do padrão Th2 como IL-4, IL-5 e IL-10 estão diminuídas. Pela técnica de imunohistoquímica, foi demonstrada a presença das citocinas IFN- γ e TNF- α , associadas à detecção da enzima óxido nítrico sintetase induzido (iNOS) no citoplasma dos macrófagos, determinando uma atividade macrófagica competente (o óxido nítrico é o mais potente agente microbicida endógeno) (HARBOE, 1986).

3.2 Reação Tipo 2

Sua manifestação clínica mais frequente é o *Eritema Nodoso Hansênico* (ENH); ocorre em pacientes multibacilares (LL e BL) e caracteriza-se por reação inflamatória sistêmica apresentando imunopatologia mais complexa (Figura). Pode ocorrer em pacientes não tratados, mas percentual expressivo de enfermos sob tratamento pode desenvolver um ou mais episódios. Em alguns pacientes essa reação inflamatória pode se tornar crônica e aparecer mesmo após o término do tratamento (GOULART, *et al.*, 2002; GUERRA, 2002; SAMPAIO *et al.*, 1992; SAMPAIO *et al.*, 1993).

Além da pele e nervos, podem estar envolvidos linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos. Pode haver febre, leucocitose, estimulação policlonal de anticorpos, queda do produto C3d do sistema complemento e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos (TALHARI *et al.*, 2006).

Apesar da demonstração de células imunocompetentes expressando receptores para IL-2 e HLA-DR nas lesões, um indicativo da presença de IFN- γ , não há consenso sobre o envolvimento da imunidade celular na reação tipo 2 (MATSUOKA *et al.*, 2000).

Tem sido mostrado que durante o ENH ocorre aumento seletivo na expressão de RNAm de IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões, uma indicação de uma resposta do tipo Th2. A expressão de IL-4 e IL-5 encontra-se elevada. Além disso, TNF- α e TGF β estão presentes nos macrófagos das lesões nas reações ENH, bem como a presença da iNOS nos neutrófilos. Em culturas de células aderentes de doentes de hanseníase e doadores sadios, tem-se demonstrado que o PGL-1 estimula a produção de TGF β 1. Os níveis de TGF β 1 em pacientes BL e LL, com reação tipo 2, foram 5 vezes maiores do que os encontrados em pacientes BB e BT com reação reversa e 60 vezes maior do que os níveis encontrados em pacientes TT sem reação (BOGDAN *et al.*, 1993).

Esses resultados indicam que o TGF β pode estar envolvido na regulação com indução de citocinas inflamatórias na reação ENH, apresentando características de perfil de resposta imune Th2. Foi demonstrado que há inibição do óxido nítrico pelo TGF β ,

ocorrendo na hanseníase e em outras doenças com parasitas intracelulares (*L major*, *T cruzi*, *T gondi*) (FOSS *et al.*,1995).

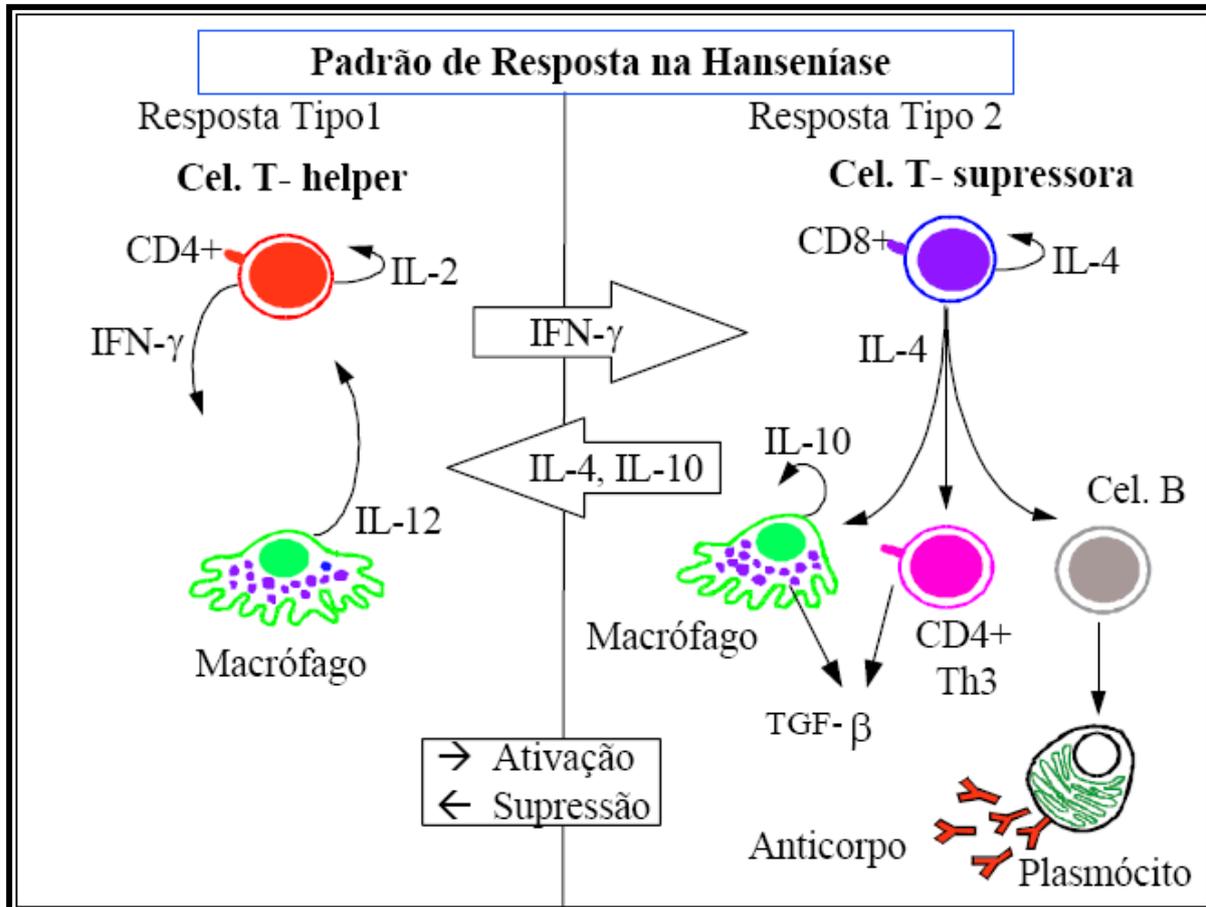


FIGURA 1. Padrão de Resposta na hanseníase - Na forma TT, no padrão de resposta tipo 1, a IL-2 é um fator de crescimento autócrino para células T helper, que faz ativação de macrófago mediada pelo IFN-g (imunidade mediada por célula). No padrão de resposta tipo 2, na forma LL, IL4 é um fator de crescimento para células T supressoras estimulando a diferenciação de células B para produção de anticorpos (imunidade humoral): Na presença de IL-4, uma subclasse de célula TCD4+ (Th3) são ativadas para produção de TGF-b, potente fator supressor de macrófago. Citocinas de macrófagos são cruciais em cada padrão: no tipo 1, IL-12 é um poderoso estímulo para células T helper; no tipo 2, IL-10 suprime o próprio macrófago. Citocinas produzidas em um tipo de resposta podem mutuamente se inibir de um modo multifacetado, simplificado aqui por duas grandes setas. (GOULART, *et al.*, 2002).

QUADRO 2: Hanseníase: Formas Clínicas

| | |
|---|--|
|  |  |
| Hanseníase Indeterminada | Hanseníase Tuberculóide |
|  |  |
| Hanseníase Bordeline Tuberculóide | Hanseníase Bordeline Virchowiana |
|  |  |
| Hanseníase Bordeline Bordeline | Hanseníase Virchowiana |

QUADRO 3. Hanseníase - Reações



Neurite



Reação Tipo 1



Reação Tipo 2

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

4 SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA NO BRASIL

De acordo com publicação do Ministério da Saúde do Brasil sobre os dados e indicadores epidemiológicos da hanseníase no ano de 2008, o Brasil apresenta tendência decrescente, estatisticamente significativa no tempo, para as séries temporais de coeficientes de detecção. Entretanto, no período de 1990 a 2003, esse coeficiente oscilou entre 20,0/100.000 habitantes em 1990 e 29,4/100.000 habitantes em 2003, apresentando classificação "muito alta", segundo parâmetros oficiais. Porém, mesmo em 2008, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ainda mantêm taxas em patamares muito elevados (figura 2).

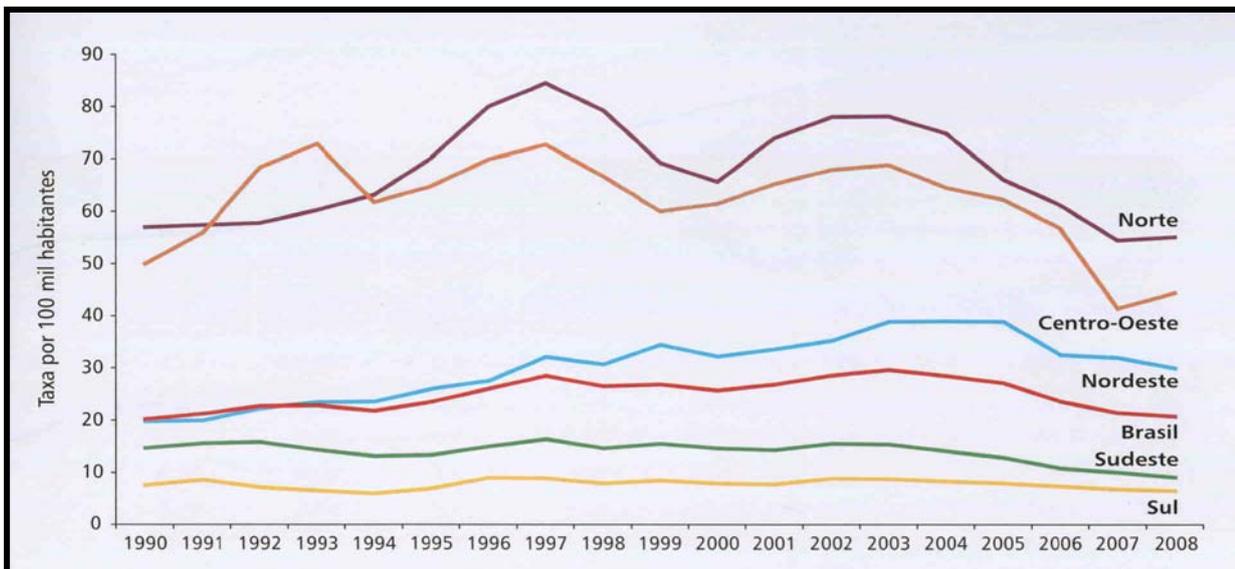


FIGURA 2. Coeficiente de Detecção de Hanseníase na População Geral, Por regiões – Brasil, 1990 a 2008. Fonte: Sistema Nacional de Notificação de Agravos - Sinan/Secretaria de Vigilância Sanitária/MS (Base disponibilizada em 17/07/2009).Produção: PNCH/SVS/MS.

De acordo com publicação do Ministério da Saúde do Brasil sobre os dados e indicadores epidemiológicos da hanseníase no ano de 2008, o Brasil apresenta tendência decrescente, estatisticamente significativa no tempo, para as séries temporais de coeficientes de detecção. Entretanto, no período de 1990 a 2003, esse coeficiente oscilou entre 20,0/100.000 habitantes em 1990 e 29,4/100.000 habitantes em 2003, apresentando classificação "muito alta", segundo parâmetros oficiais. Porém, mesmo em 2008, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste ainda mantêm taxas em patamares muito elevados (figura 3).

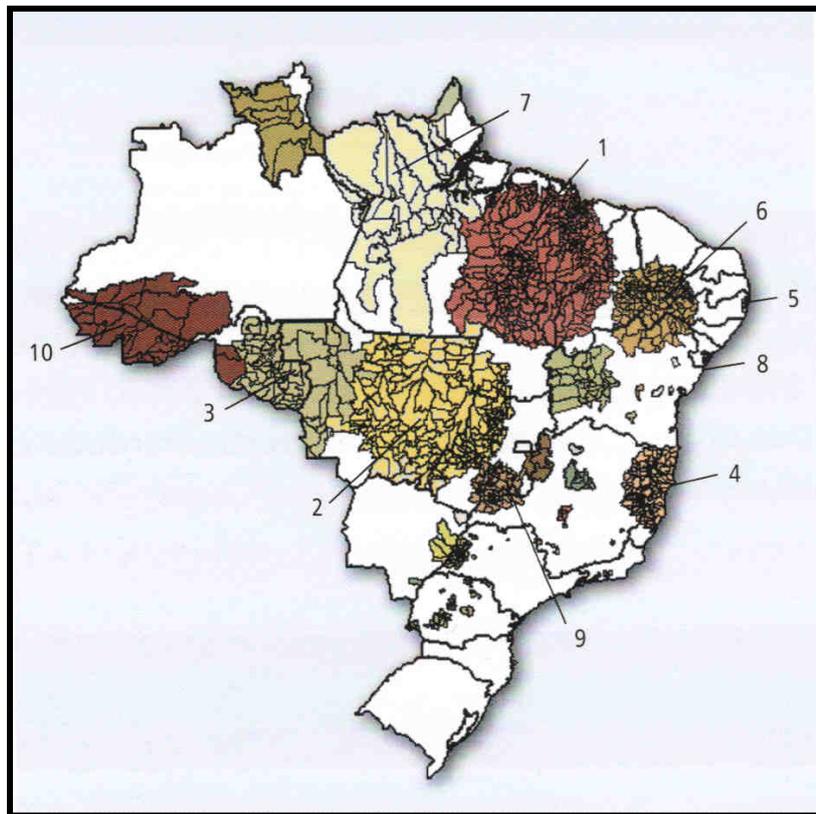


FIGURA 3. Clusters de Casos Novos de Hanseníase, Ordenados Segundo o Coeficiente de Detecção. Período de 2005 a 2007, Brasil. Fonte: Penna, MLF - MS, 2008.

Dos parâmetros inseridos na Programação de Ações Prioritárias de Vigilância em Saúde – PAVS – observa-se que a média do percentual de pacientes avaliados, quanto ao grau de incapacidade física (GIF) no diagnóstico, foi 85,2% para o período, considerado regular. O GIF 2, importante indicador de detecção precoce, oscilou entre 5,6% em 2003 e 9,4% em 2007 apresentando classificação "média", segundo parâmetros. A avaliação do GIF na cura foi considerada "precária" no período, com média de 61,4% de avaliados.

A proporção de contatos examinados apresenta média de 54% de examinados, oscilando entre 68% em 2002 e 43,9% em 2004, mantendo-se com classificação "regular". O percentual de cura nas coortes apresentou média de 76,1 %, considerado "regular", oscilando entre 67,3% em 2004 e 85,5% em 2006. Vale salientar que o resultado desse indicador é fortemente influenciado por fatores relacionados à atualização do acompanhamento do paciente do Sistema Nacional de Notificação de Agravos - Sinan.

Tabela 1. Indicadores Epidemiológicos e Operacionais da Hanseníase, Brasil. Período de 2001 a 2008.

| Indicadores (Ano) | Casos Novos 0-14 anos | Coefficiente de Detecção 0-14 anos por 100mil habitantes | Casos Novos Geral | Coefficiente de Detecção Geral por 100mil habitantes | % avaliados quanto GIF no 2 Diagnóstico | % de pacientes com GIF no diagnostico | % de Avaliados quanto GIF na cura | % de Contatos Examinados | % de curas nas coortes |
|-------------------|-----------------------|--|-------------------|--|---|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|
| 2001 | 3.555 | 6,96 | 45.874 | 26,61 | 84,7 | 6,0 | 64,7 | 67,9 | 81,6 |
| 2002 | 3.862 | 7,47 | 49.438 | 28,33 | 84,2 | 5,9 | 63,1 | 68,0 | 75,8 |
| 2003 | 4.181 | 7,98 | 51.900 | 29,37 | 84,9 | 5,6 | 60,9 | 52,7 | 69,3 |
| 2004 | 4.075 | 7,68 | 50.565 | 28,24 | 84,8 | 5,8 | 60,4 | 43,9 | 67,3 |
| 2005 | 4.010 | 7,34 | 49.448 | 26,86 | 85,5 | 5,8 | 58,9 | 45,5 | 69,2 |
| 2006 | 3.444 | 6,22 | 43.642 | 23,37 | 86,6 | 5,7 | 60,6 | 49,7 | 85,5 |
| 2007 | 3.048 | 6,07 | 40.126 | 21,19 | 83,0 | 9,4 | 55,1 | 49,8 | 81,1 |
| 2008 | 2.910 | 5,88 | 38.992 | 20,56 | 88,2 | 7,7 | 67,8 | 54,3 | 79,4 |

PARÂMETROS

| COEFICIENTE DE DETECÇÃO EM < 15 ANOS | COEFICIENTE DE DETECÇÃO POP. GERAL | % DE AVALIAÇÃO DE INCAPACIDADES FÍSICAS | % DE GRAU 2 DE INCAPACIDADE FÍSICA | % DE CONTATOS EXAMINADOS | % DE CURA NAS COORTES |
|---|--|---|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Hiperendêmico: 10,00/100.000 hab. | Hiperendêmico: ≥40,00/100.000 hab. | Bom: ≥90,0% | Alto: ≥10,0% | Bom: ≥75,0% | Bom: ≥90,0% |
| Muito Alto: 5,00 a 9,99/100.00 hab. | Muito Alto: 20,00 a 39,99/100.000 hab. | Regular: 75,0 a 89,9% | Médio: 5,0 a 9,9% | Regular: 50,0 a 74,9% | Regular: 75,0 a 89,9% |
| Alto: 2,50 a 4,99/100.000 hab. | Alto: 10,00 a 19,99/100.000 hab. | Precário: < 75,0 | Baixo: < 5,0% | Precário: < 50,0 | Precário: < 75,0 |
| Médio: 0,50 a 2,49/100.000 hab. | Médio: 2,00 a 9,99/100.000 hab. | | | | |
| Baixo: < 0,50/100.000 hab. | Médio: < 2,00/100.000 hab. | | | | |

PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

5 PRINCIPAIS FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

5.1 SULFONAS

As sulfonas são fármacos quimicamente relacionados com as sulfonamidas. Todas as sulfonas de uso clínico são derivadas da diaminodifenil-sulfona (DDS, sulfona, dapsona). A 4,4' diaminodifenil-sulfona foi sintetizada em 1908 e utilizada inicialmente em trabalhos experimentais, em animais inoculados com estafilococos e bacilo de Koch. Agem através da inibição da síntese do ácido fólico, através de competição com o ácido para-aminobenzóico. O primeiro ensaio terapêutico com a sulfona, no tratamento da hanseníase, foi realizado em 1941(COOK, 1995; TALHARI *et al.*, 2006).

A partir de 1950, verificou-se que a DDS era útil no tratamento de outras doenças tais como, dermatite herpetiforme, pustulose subcórnea, acne conglobata, policondrite recidivante, pioderma gangrenoso, eritema *elevatum diutinum*, acropustulose da infância, psoríase pustulosa entre outras.

A sulfona ainda é um fármaco importante no tratamento da hanseníase; é bem tolerada e apresenta efeitos colaterais que variam em freqüência e gravidade, devendo, portanto, sempre se orientar ao paciente da possibilidade de ocorrência dos mesmos. (HIKESHOWN, 1981)

Os principais efeitos colaterais da sulfona são:

5.1.1 Hemólise

A hemólise é freqüente nos pacientes tratados com 200 ou 300mg de sulfona. Na dose habitual, de 100mg por dia, ocorre com baixa intensidade e tende a melhorar no decorrer do tratamento. A sulfona não produz anemia ferropriva; a administração concomitante de ferro só se justifica quando houver anemia ferropriva de outra origem. Nos casos de anemia hemolítica grave, a sulfona deverá ser substituída por outra droga.

5.1.2 Meta-hemoglobinemia

É relativamente comum e caracteriza-se por cianose das semimucosas labiais e dos leitos ungueais. Na dose de 100 mg por dia observa-se, com a continuidade do tratamento, um mecanismo de adaptação do organismo, resultando no desaparecimento gradual da cianose.

A enzima glicose 6 – fosfato-desidrogenase (G6PD) é a responsável pelo metabolismo da sulfona. Os indivíduos com deficiência genética desta enzima fazem graves crises de meta-hemoglobinemia com as doses habituais ou menores, pois o organismo não consegue metabolizar a sulfona.

Nos casos de ingestão acidental de doses excessivas (crianças) ou nas tentativas de suicídio, verificam-se: cianose acentuada da face e extremidades (aspecto cadavérico), náusea, vômito, diarreia, cefaléia, insônia, confusão mental, agitação psicomotora, convulsões ou torpor, febre, taquicardia, hematúria, prurido, parestesias e, dependendo da gravidade, morte do paciente.

Estudos em que se fez a associação de cimetidina (dose total para adultos: 1,6 gramas/dia) a pacientes sob tratamento prolongado com dapsona, verificou-se a redução da meta-hemoglobinemia. A ação deste medicamento está, provavelmente, relacionada com a inibição da formação do metabólito tóxico da sulfona, denominado hidroxilamina.

Nos casos graves de meta-hemoglobinemia impõe-se a internação hospitalar e a administração EV de azul de metileno: 1 a 2mg/kg de peso, em solução a 1%, durante 5 minutos. Se a cianose não desaparecer em uma hora, repete-se a medicação, na mesma proporção. Não é aconselhável ultrapassar o total de 7 mg/kg de peso. O azul de metileno não deve ser utilizado nos deficientes de G6PD. Além da administração do azul de metileno devem ser adotadas outras medidas: diminuir a absorção do DDS através de eméticos e lavagem gástrica, hemodiálise, diálise peritoneal ou exsangüíneo-transfusão, emprego de manitol e uréia para aumentar a excreção do DDS.

5.1.3 Manifestações gastrintestinais

Dores epigástricas, anorexia, náusea e vômito podem ocorrer. A administração da sulfona com protetores gástricos (hidróxido de alumínio, por exemplo) ou a orientação de ingerir após a refeição, poderão resolver estes problemas. Em raros casos, será necessária a suspensão do fármaco.

5.1.4 Complicações neuropsíquicas

Cefaléia e fadiga são freqüentes. As psicoses ocorrem raramente na dose de 100 mg por dia; são manifestações mais freqüentes em doses diárias de 200 a 300 mg. Os pacientes com história de distúrbios psíquicos anteriores são mais predispostos. As psicoses são reversíveis com a suspensão da sulfona.

5.1.5 Neuropatias periféricas

A neuropatias periféricas são raras; elas surgem em doentes com outras enfermidades, sob tratamento prolongado e com doses altas, de 200 a 300 mg/dia. São quadros essencialmente motores, sendo o “pé caído” a manifestação mais comum. Nas mãos, verificam-se fraquezas e amiotrofia dos músculos intrínsecos. Em alguns casos, pode haver distúrbios sensitivo-motores, ou somente sensitivos. A topografia é grosseiramente simétrica nas mãos e/ou pés. A impotência motora é freqüentemente nítida nas extremidades atingidas. As manifestações sensitivas, menos acentuadas que as motoras caracterizam-se mais por hipoestésias do que parestésias. (Gehlmann *et al.*, 1977; Saqueton *et al.*, 1969)

Os sintomas desaparecem com a retirada da sulfona, podendo levar meses ou vários anos.

5.1.6 Complicações cutâneas

Fotodermatite, urticária, eritema polimorfo, eritema pigmentar fixo, necrólise epidérmica tóxica e eritrodermia têm sido descritos, porém, não são freqüentes.

5.1.7 Síndrome sulfona

É um quadro raro e caracteriza-se por exantema papuloso ou esfoliativo que se acompanha de febre, alteração do estado geral e, às vezes, outros sintomas como: hepatomegalia, dores abdominais, icterícia e adenopatias, acompanhados de elevação das transaminases. Esta síndrome é semelhante à mononucleose e a evolução poderá ser fatal.

5.1.8 Outros Efeitos:

Tonturas e fraqueza muscular – ocorrência eventual.

Dificuldade respiratória e choque – são incomuns.

Manifestações hepáticas – caracterizam-se por icterícia, sobretudo do tipo colestática ou por alterações da função hepática. São manifestações raras e regredem com a suspensão da droga.

Efeitos teratogênicos – não foram registrados, durante todos esses anos de ampla utilização. O uso da sulfona na gravidez, mesmo nos primeiros meses, não representa contra indicação.

Efeito carcinogênico – uma possível ação carcinogênica nunca foi comprovada.

Agranulocitose – tem sido descrita, porém, não é freqüente. A agranulocitose poderá originar um quadro pseudo-leucêmico.

5.2. RIFAMPICINA

Antibiótico do grupo das rifampicinas, sendo primariamente de ação bactericida. Age inibindo a enzima RNA-polimerase do bacilo, em processo de multiplicação. É muito ativo contra a *Mycobacterium leprae* e o seu emprego é importante em todas as formas da doença. Em poucos dias de tratamento com rifampicina não são encontrados bacilos viáveis nos exames de lesões cutâneas e muco nasal; o paciente fica “esterilizado”, não é capaz de infectar outras pessoas. Apesar desta excelente ação terapêutica, têm sido encontrados bacilos persistentes,

viáveis em pacientes que tomaram a rifampicina por longo tempo. Tal ocorrência dá-se, provavelmente, porque estes bacilos não se multiplicam durante o uso da Rifampicina, e não sofrem, portanto, a ação bactericida desta (SHEPARD *et al.*, 1972).

A rifampicina não deverá ser administrada isoladamente, pois, o risco de aparecimento de resistência é maior sob monoterapia. A sua utilização é feita, sempre em associação com outras drogas. Há vários casos documentados de resistência a este antibiótico, o que se estima ser em torno de 5%, sendo que a maioria destes casos já havia feito monoterapia sulfônica, ou seja, não refletem, portanto, resistência à associação Rifampicina-Sulfona.

A rifampicina é melhor absorvida quando administrada em jejum ou nos intervalos das refeições. Seus principais efeitos colaterais são:

5.2.1 Hepatotóxicos

A hepatotoxicidade caracteriza-se por icterícia, hepatomegalia dolorosa e provas de função hepática alteradas, principalmente, transaminases elevadas, configurando, em geral, colestase intra-hepática. O alcoolismo, o uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas e administração intermitente são fatores que contribuem para proporcionar as lesões hepáticas.

5.2.2 Manifestações gastrintestinais

Podem ocorrer anorexia, náuseas, dores abdominais e, às vezes, vômito e diarreia.

5.2.3 Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas geralmente são precoces, e nem sempre com prurido. Podem ser observadas manchas eritematosas, principalmente na face e couro cabeludo. Lesões de acne (acne medicamentosa) – localizadas na face, pescoço e ombros – são raras.

Às vezes, ocorrem conjuntivites. Estas manifestações surgem 2 a 3 horas após a administração da rifampicina e desaparecem após várias horas, sem comprometer a continuidade do tratamento.

5.2.4 Hipersensibilidade

As manifestações gerais de hipersensibilidade apresentam-se com lesões cutâneas, febre, adenomegalia e hepatomegalia.

5.2.5 Hematológicas

Pode ocorrer eosinofilia, leucopenia, hemólise, anemia e trombocitopenia. São relatados casos de púrpura trombocitopênica e anemia hemolítica aguda, complicada por insuficiência renal

5.2.6 Síndrome pseudo-gripal

Verificada com a utilização intermitente da rifampicina nos esquemas MDT (administração mensal) e caracteriza-se por febre, calafrios, cefaléia e osteoalgias que podem associar-se a distúrbios gastrintestinais, dermatite, hepatite, anemia hemolítica, eosinofilia, púrpura trombocitopênica, nefrite intersticial, necrose tubular aguda e choque. Podem surgir uma a duas horas após a administração da rifampicina, do segundo ao sexto mês de tratamento. Nestas situações, deve ser tomada a seguinte conduta: administrar anti-histamínicos, antitérmicos e, quando necessário, hidrocortisona- 500 mg/250 mL de soro fisiológico- 30 gotas/minuto-endovenoso, mantendo, em seguida, corticosteróides oral com redução progressiva da dose até a retirada completa.

5.2.7 Outros Efeitos

É importante ressaltar que a rifampicina pode inibir o efeito dos anticoncepcionais, devendo as pacientes serem esclarecidas quanto aos riscos de gravidez. Pode ainda diminuir a eficácia terapêutica dos anticoagulantes tipo cumarínicos, bem como a vida média dos seguintes fármacos: prednisona, quinidina, ketoconazol, propranolol, digitoxina, metoprolol, clofibrato e sulfoniluréia.

5.3 CLOFAZIMINA

É um corante fenazínico com discreta ação bactericida. Inibe a multiplicação do microorganismo e tem importante ação antiinflamatória. Atua lentamente sobre o *Mycobacterium leprae*, matando 99,9% das bactérias de um paciente bacilífero em aproximadamente 5 meses. Tem, portanto, eficácia similar à sulfona.

A clofazimina é utilizada como fármaco de primeira linha nos esquemas de tratamento multidroga dos pacientes bacilíferos, recomendados pela OMS. No tratamento de pacientes paucibacilíferos constitui-se em fármaco de segunda linha, no caso de haver intolerância à sulfona (BROWN, 1981).

A clofazimina, pela sua ação antiinflamatória, é, também, útil como a alternativa à talidomida nas reações Tipo 2, em associação aos corticoesteróides.

Doses acima de 100 mg não devem ser dadas por tempo superior a 3 meses. Deve, sempre que possível, ser evitada nos pacientes com dores abdominais não esclarecidas, diarréias crônicas, problemas hepáticos ou renais. É aconselhável administrar a clofazimina junto com as refeições. Os doentes sob tratamento com a clofazimina que apresentarem diarréia ou vômito persistente deverão ser internados para avaliação clínica. Nos portadores de alterações da função hepática ou renal que estiverem em terapia por tempo prolongado, deverão ser efetuados exames clínicos e laboratoriais, com intervalo de 3 meses.

A clofazimina é utilizada, também, no tratamento do pioderma gangrenoso, Doença de Jorge Lobo, lupus eritematoso crônico discóide, úlcera de Buruli (úlcera causada pelo *Mycobacterium ulcerans*), granuloma anular e dermatose cinzenta.

Principais efeitos colaterais:

5.3.1 Manifestações cutâneas

Pigmentação cutânea: o corante é depositado intensamente nos tecidos, dando coloração vermelho-escura. Esta pigmentação é muito mais evidente nos pacientes brancos. A pigmentação involui lentamente após a suspensão do

medicamento, sendo mais intensa e levando mais tempo para regredir nos locais de infiltrações. É importante esclarecer o paciente sobre a alteração da cor da pele, informando que a pigmentação pode ser atenuada quando se reduz a exposição solar, bem como que a mesma poderá persistir por 6 meses, um ano ou mais, após a suspensão do tratamento. Verificam-se, também, a pigmentação da conjuntiva e alteração da cor do suor, fezes, escarro e urina, não devendo ser confundidas com icterícia ou hematuria, por exemplo. É também, fundamental explicar que esse medicamento é essencial para a cura da enfermidade.

Na experiência mundial e brasileira, a aceitabilidade da clofazimina tem sido excelente. A pigmentação observada é relativamente discreta nos esquemas recomendados para tratamento multidroga (YAMALKAR *et al.*, 1979)

Xerodermia: pele seca ou ictiósica, ocorre em praticamente todos os doentes sob tratamento com a clofazimina. Essas lesões são mais persistentes que a pigmentação e variam de intensidade; dependem da dose utilizada e do tipo de pele do paciente. Nos casos com manifestações muito intensas podemos empregar ceratolíticos, como, por exemplo, a vaselina salicilada, a 2 – 3%, 2 a 3 vezes por dia.

Fotossensibilidade (Hipersensibilidade lumínica): os doentes em tratamento com a clofazimina deverão ser orientados para se protegerem da exposição solar, dada a possibilidade de surgir manifestações de fotossensibilidade.

5.3.2 Manifestações Gastrintestinais

Variam de dores epigástricas discretas: náuseas, vômito, diarréia, anorexia e perda de peso; a quadros graves que simulam abdômen agudo. Essas manifestações estão relacionadas com a deposição de cristais do medicamento na mucosa da parede intestinal. Os sintomas estão na dependência da dose e do tempo de uso do medicamento. Os problemas mais graves estão relacionados com doses altas, acima de 100 mg, durante vários meses (MASON *et al.*, 1977).

5.3.3 Outros Efeitos

Tem sido relatado edema dos membros inferiores em pacientes sob tratamento com a clofazimina que, nestes casos, seria conseqüente à obstrução de linfonodos inguinais.

5.4 TIOAMIDAS

Face aos efeitos colaterais graves, particularmente hepáticos, as tioamidas deixaram de ser recomendadas no tratamento da hanseníase.

5.5 OUTROS FÁRMACOS COM AÇÃO SOBRE O *M. leprae*

Entre os novos fármacos utilizados no tratamento da hanseníase devemos ressaltar:

5.5.1 Quinolonas

As quinolonas são antibióticos que agem inibindo a topoisomerase II, uma DNA girase bacteriana, enzima que produz um superovelo negativo no DNA, permitindo sua transcrição ou replicação.

As fluoroquinolonas são quinolonas de largo espectro. Estão incluídos neste grupo o ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, e moxifloxacino. Até o momento, a ofloxacina e a sparfloxacina são as duas quinolonas mais ativas sobre o *M. leprae*; atuam como inibidoras específicas da DNA girase bacteriana. Estudos laboratoriais evidenciaram que a ação bactericida da ofloxacina, com doses diárias de 400 mg sobre os *M. leprae* viáveis é de 99,99% (ISHII, *et al.*, 1997; SUGITA, *et al.*, 1996).

A ofloxacina vem sendo investigada em esquemas alternativos há alguns anos. A dose empregada é de 200 mg, de 12/12 horas. Para se evitar o problema de resistência medicamentosa, não é recomendada a sua utilização como monoterapia. Este medicamento não deve ser administrado para indivíduos com idade inferior a 05 anos, mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Há risco de lesão da cartilagem articular e retardo da ossificação. Resistência à quinolona deve ser considerada quando não se obtém melhora do índice clínico e/ou bacteriano após 6 meses de tratamento (GIDOH, *et al.*, 2004).

Os principais efeitos colaterais da ofloxacina são os distúrbios gastrintestinais (náusea, vômito, diarreia e dor abdominal), fotodermatite e pigmentação cutânea. Artropatia foi relatada em indivíduos jovens. Alterações do sistema nervoso central (cefaléia, tontura, alucinação, depressão, insônia,

nervosismo) podem ocorrer. Menos frequentemente, pode ocorrer convulsões associadas à doença do sistema nervoso central. Entretanto, efeitos colaterais graves que indicam interrupção da terapêutica, são raros. A ofloxacina deve ser administrada com cautela a pacientes epiléticos ou com história de convulsão e deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (GRAHAME-SMITH & ARONSON, 2002). A sparfloxacina tem ação similar à ofloxacina.

5.5.2 Minociclina

A minociclina é a única tetraciclina com ação bactericida sobre o *M. leprae*. A ação bactericida deste medicamento é superior à claritromicina, porém, muito menos ativa que a rifampicina.

No tratamento da Hanseníase tem-se empregado doses totais de 100mg/dia. Os resultados são promissores e entre os principais efeitos colaterais temos: descoloração dentária, pigmentação da pele e mucosas, sintomas gastrintestinais e tonturas.

ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HANSENÍASE

6 ESQUEMAS TERAPÊUTICOS DA HANSENÍASE

Recomendações do Ministério da Saúde do Brasil (2009).

Os esquemas atuais são altamente eficazes e denominados multidrogaterapia (MDT) ou poliquimioterapia (PQT). Têm por finalidade, principalmente, o tratamento mais rápido do paciente e o tratamento da resistência medicamentosa.

6.1 FORMAS PAUCIBACILARES (BACILOSCOPIA NEGATIVA) – T, I e BT (com menos de cinco lesões).

Para adultos, recomenda-se:

Dapsona - DDS – 100 mg/dia (50 mg/dia para crianças); e

Rifampicina – 600 mg (450 mg para crianças), uma vez por mês, supervisionada, durante 6 meses. Após esse período os pacientes terão alta.

Os pacientes não poderão ter mais de 3 faltas consecutivas nas tomadas mensais da rifampicina. Critério de alta: o paciente terá alta se tomar as 6 doses do esquema terapêutico em até 9 meses, caso contrário, necessitará reiniciar o tratamento. 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.

6.2 FORMAS MULTIBACILARES (BACILOSCOPIA POSITIVA) – V, BV, BB e BT (com mais de cinco lesões).

Recomenda-se para adultos:

Dapsona - DDS – 100 mg/dia (50 mg/dia para crianças); e

Clofazimina – 50 mg/dia ou 100 mg em dias alternados (50 mg em dias alternados para crianças);

Rifampicina – 600 mg (450 mg para crianças), uma vez por mês; e

Clofazimina – 300 mg/uma vez por mês (150 mg para crianças).

As doses mensais de rifampicina e clofazimina serão supervisionadas, ou seja, serão dadas pelo médico, enfermeira ou auxiliar.

Os pacientes MB terão alta quando completarem 12 doses do esquema MDT em até 18 meses. Casos multibacilares que iniciam o tratamento, com numerosas lesões e/ou extensas áreas de infiltração cutânea, poderão apresentar uma regressão mais lenta das lesões de pele. A maioria desses doentes continuará melhorando, após a conclusão do tratamento com 12 doses. É possível, no entanto, que alguns desses casos demonstrem a necessidade de até 12 doses adicionais de MDT/OMS. Não poderá haver mais de 4 faltas consecutivas na tomada das doses mensais; nesse caso o enfermo terá de reiniciar o esquema terapêutico. Não há necessidade da rifampicina ser ingerida em jejum, podendo ser tomada em qualquer horário.

Em crianças ou adulto com peso inferior a 30kg, ajustar a dose de acordo com o peso:

DOSE MENSAL

- Rifampicina (RFM) – 10 a 20 mg/kg
- Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg
- Clofazimina (CFZ) – 5 mg/kg

DOSE DIÁRIA

- Dapsona (DDS) – 1,5 mg/kg
- Clofazimina (CFZ) – 1 mg/kg

Nos casos de hanseníase neural pura, o tratamento com MDT dependerá da classificação (PB ou MB), conforme avaliação do centro de referência. Além disso, faz-se o tratamento adequado do dano neural. Os pacientes deverão ser orientados para retorno imediato à unidade de saúde em caso de aparecimento de lesões de pele/ou de dores nos trajetos dos nervos periféricos e/ou piora da função sensitiva e/ou motora, mesmo após a alta por cura.

Em mulheres na idade reprodutiva, deve-se atentar ao fato que a rifampicina pode interagir com anticoncepcionais orais, diminuindo a sua ação.

RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA E TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

7 RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA E TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Tanto nas reações do tipo 1 quanto nas do tipo 2, os fármacos específicos para o tratamento multidrogaoterapia (MDT) não deverão ser suspensos. A interrupção do tratamento básico, nos períodos reacionais, pode favorecer a resistência do *M. leprae* aos fármacos utilizados.

Acreditou-se, durante vários anos, que a sulfona fosse a responsável pelo aparecimento do eritema nodoso hansênico e outros sintomas reacionais. As manifestações são conseqüentes à produção de citocinas, quimiocinas e formação de imunocomplexos Ag-Ac-Complemento que podem levar também, além das lesões cutâneas e neurais das reações tipo 1 e 2, à morte bacilar, principalmente na reação tipo 1. Assim, a reação indica resposta imunológica à atividade bacilar e não ação tóxica das medicações específicas.

Há países em que a proporção de sulfono-resistência secundária chegou a 40% dos doentes bacilíferos. Há vários relatos de resistência à rifampicina e raríssimos casos de resistência à clofazimina. Hoje, apesar da MDT, há relatos de casos com resistência multimedamentosa (COMBAU, *et al.*,2002; JACOB, *et al.*,1976).

Entre as mais prováveis causas de resistência medicamentosa temos: administração irregular, monoterapia e administração de doses baixas. A resistência pode ser primária ou secundária. Resistência secundária é verificada nos pacientes que utilizavam a medicação, tiveram bom resultado inicial e depois recaíram e não responderam adequadamente ao tratamento. Resistência primária é observada no doente que se infecta com bacilos de doentes com resistência secundária (NORMA, *et al.*, 2003; OPRMOLLA, *et al.*,1993).

Suspeita-se de resistência medicamentosa quando o doente V ou DV, em tratamento regular ou após a alta, recair clínica e bacteriologicamente. O exame microscópico revela bacilos bem corados e íntegros. Lesões do tipo hanseniase históide e infiltrações em áreas habitualmente poupadas – fossas antecubitais, axilas, virilhas, nuca, linha média dorsal (ao longo da coluna vertebral) e conjuntiva ocular são bastante sugestivas de resistência. (QUAGLIGATO *et al.*, 1970)

O tratamento de qualquer forma clínica de hanseníase será feito no domicílio, ambulatorialmente, com visitas mensais para monitoramento do tratamento e com o objetivo de detectar, precocemente, episódios reacionais que são geradores de incapacidades físicas permanentes.

Apesar dos progressos com a MDT, o tempo para obter a cura dos doentes bacilíferos (um ou dois anos) e paucibacilíferos (6 meses) ainda é demorado. Há dificuldades para a operacionalização do esquema pela equipe de saúde responsável pelo programa de controle da hanseníase, e muitos doentes têm dificuldades para cumprir as recomendações.

Com o surgimento de novos medicamentos ativos contra o *M. leprae*, e melhor conhecimento dos seus efeitos colaterais, a OMS vem estimulando a investigação de outras associações medicamentosas que propiciem a cura da doença em menor prazo. Entre os principais esquemas alternativos temos: (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2009).

7.1 INTOLERÂNCIA À DAPSONA (DDS)

7.1.1 Pacientes Paucibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma paucibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 6 meses.

Rifampicina (RFM) com dose mensal supervisionada de 600 mg (2 cápsulas de 300mg); acrescida de Clofazimina (CFZ): dose diária auto-administrada (50mg) + Clofazimina (CFZ): dose mensal de 300mg (3 cápsulas de 100mg), com administração supervisionada.

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 6º mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 9 meses.

7.1.2 Pacientes Multiibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma multibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 12 meses.

Rifampicina (RFM) com dose mensal supervisionada de 600 mg (2 cápsulas de 300 mg); acrescida de Clofazimina (CFZ): dose mensal supervisionada (300 mg) + dose diária auto-administrada (50 mg); + Ofloxacina (OFX) com dose mensal supervisionada de 400 mg + dose diária e 400 mg, auto-administrada; ou micociclina (MNC), dose mensal de 100 mg supervisionada e dose diária de 100 mg, auto-administrada.

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 12º mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 18 meses.

7.2 INTOLERÂNCIA A RIFAMPICINA (RFM)

7.2.1 Pacientes Paucibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma paucibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 6 meses.

Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg, ou Minociclina (MNC) na dose diária de 100 mg; acrescido de Dapsona (DDS): dose diária auto-administrada de 100mg.

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 6º mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 9 meses.

7.2.2 Pacientes Multibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma multibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 24 meses.

Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg + Dapsona (DDS): dose diária auto-administrada de 100 mg + Clofazimina: dose diária auto-administrada de 50mg + dose mensal de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg).

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 12 e 24° mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 36 meses.

7.3 INTOLERÂNCIA A RIFAMPICINA (RFM) E DAPSONA (DDS):

7.3.1 Pacientes Paucibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma paucibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 6 meses.

Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg, acrescido de Clofazimina (CFZ) na dose diária auto-administrada de 50mg + dose mensal supervisionada de 300 mg (3 cápsulas de 100 mg).

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 6° mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 9 meses.

7.3.2 Pacientes Multibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma multibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, durante 24 meses.

Durante os 6 primeiros meses deve ser utilizada a Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg + Minociclina (MNC), na dose diária auto-administrada de 100 mg + Clofazimina (CFZ) na dose diária auto-administrada de 50mg + dose mensal de CFZ 300 mg (3 cápsulas de 100 mg).

Durante mais 18 meses deve ser utilizada a Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg **OU** Minociclina (MNC), na dose diária auto-administrada de 100 mg + Clofazimina (CFZ) na dose diária auto-administrada de 50mg + dose mensal de CFZ 300 mg (3 cápsulas de 100 mg).

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica e baciloscópica no 12 e 24º mês de tratamento para alta por cura. Para alta, é necessária ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 36 meses.

7.4 INTOLERÂNCIA A CLOFAZIMINA (CFZ)

7.4.1 Pacientes Multibacilares

Para os pacientes que apresentam a forma multibacilar se recomenda o seguinte esquema terapêutico, com duração de 12 meses.

Rifampicina (RFM): dose mensal supervisionada de 600 mg (2 cápsulas de 300mg) + Dapsona (DDS): dose diária auto-administrada de 100 mg + Ofloxacina (OFX) na dose diária auto-administrada de 400 mg **OU** Minociclina (MNC): na dose diária auto-administrada de 100 mg.

Para o critério de alta é realizado uma revisão dermatoneurológica no 12º mês para alta, e tratamento concluído em até 18 meses. Para alta é necessário ausência de atividade clínica e tratamento concluído em até 18 meses.

7.5 ESQUEMA ROM

Este esquema corresponde a uma dose única dos seguintes medicamentos:

| FÁRMACO | DOSE ADULTO | DOSE CRIANÇA | DURAÇÃO |
|-------------|-------------|--------------|---------------|
| Rifampicina | 600mg | 300mg | Dose única |
| Ofloxacin | 400mg | 200mg | |
| Minociclina | 100mg | 50mg | |

O esquema ROM é uma indicação alternativa para os casos paucibacilares com lesão única de pele, sem acometimento neural. Esses casos devem ser tratados em Unidades de Saúde de Referência, onde os pacientes receberão alta por cura após a tomada da dose única (JI *et al.*, 2000).

Também pode-se indicar o esquema ROM nos casos multibacilares com contra-indicação formal à Clofazimina; sendo tais casos tratados com a administração mensal da dose durante 24 meses.

O esquema ROM não é recomendado para gestantes e crianças com menos de 5 anos de idade.

ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE

8 ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE

As políticas de controle da hanseníase recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foram, até 1981, baseadas em monoterapia medicamentosa com dapsona. A partir de 2009 a OMS passou a recomendar a multidrogaterapia (MDT), o que representou importante avanço para as ações de controle da endemia. Após a introdução da MDT, tanto o tratamento de novos pacientes quanto os critérios de classificação para fins de tratamento sofreram grandes mudanças. O tempo de tratamento foi encurtando progressivamente, especialmente para pacientes multibacilares: inicialmente 24 meses ou até a negatificação do Índice Baciloscópico (IB). A seguir o tratamento é realizado por um período fixo de 24 meses, diminuindo depois para 12 meses. Os critérios de classificação foram simplificados ao longo dos anos, passando da classificação de Ridley-Jopling à classificação com base na baciloscopia positiva de esfregaços cutâneos, e finalmente à classificação com base apenas na contagem de lesões (DUNCAN, 1997; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009).

Apesar de tais avanços, o tratamento atual ainda obriga os médicos a classificar cada paciente, de acordo com a morfologia e/ou número de lesões de pele, antes de estabelecer o melhor esquema terapêutico entre os recomendados pela OMS. Atualmente, pacientes novos de hanseníase são classificados como sendo PB ou MB com base apenas no número de lesões. Mais de cinco lesões levam a uma classificação como MB e a presença de uma a cinco lesões leva a uma classificação como paciente PB. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009).

Apesar de todos os dados favoráveis, do ponto de vista da aplicação prática, este esquema terapêutico ainda apresenta algumas limitações, incluindo a prolongada duração do tratamento, que se tornou um dos principais obstáculos à implementação da multidrogaterapia (MDT), particularmente onde a infraestrutura de saúde é fraca e de difícil acesso. Especialmente naquelas situações onde o controle da hanseníase está integrado aos serviços gerais de saúde a classificação é problemática para o profissional de saúde geral. Além disso, em local onde só é possível realizar um exame dermatológico muito limitado, é difícil implementar o

critério de classificação baseado numa contagem de lesões de pele (BUCHMANN, 1980).

Tomando como exemplo a tuberculose pulmonar, para a qual desde 1960 todos os pacientes - tanto os casos escarro-negativos (paucibacilares) quanto os escarro-positivos (multibacilares) - são tratados por seis meses. Já 1989, em reunião mundial na Fiocruz no Rio de Janeiro, Penna chamou a atenção para a necessidade de se ter um tratamento unificado de hanseníase que exclua a necessidade de usar qualquer tipo de classificação.

Analogamente, muitas pessoas acreditam que o esquema de tratamento de hanseníase multibacilar (MB) por 12 meses poderia ser encurtado ainda mais para uma proporção considerável dos pacientes MB, quiçá todos, e que essa diminuição da duração do tratamento, juntamente com sua maior uniformização, ajudaria os programas de campo, especialmente naquelas situações em que o controle da hanseníase está integrado aos serviços gerais de saúde (JESUDASAN *et al.*, 1996).

Um esquema uniforme para hanseníase simplificaria o tratamento no campo e reduziria à metade a duração do tratamento para pacientes MB. Isto poderia aumentar as taxas de regularidade de tratamento, uma vez que essas são consistentemente melhores em pacientes paucibacilares (PB) do que em pacientes MB. Resultados de programas de controle e projetos de pesquisa demonstraram que as taxas de recidiva após MDT são extremamente baixas, aproximadamente 0,2% por ano em casos MB no esquema de 24 doses. As baixas taxas de recidiva indicam que haveria lugar para encurtar o esquema de MDT a menos de 24 doses mensais supervisionadas de rifampicina mais doses auto-administradas de dapsona e clofazimina. Embora alguns trabalhos tenham sugerido que as taxas de recidiva após MDT possam ser significativamente mais altas em pacientes MB com um índice baciloscópico inicial ≥ 4 , o atual universo diagnóstico da hanseníase inclui poucos pacientes desse tipo, e o número total de recidivas envolvidas corresponderia a uma percentagem mínima de casos num programa de controle. (JAMET. & JI, 1995).

O principal problema ao avaliar qualquer novo esquema terapêutico para hanseníase é que não existem dados robustos sobre o atual esquema de tratamento: as taxas de recidiva nunca foram sistematicamente determinadas, bem como as taxas de episódios reacionais e de lesão neural funcional, a principal causa da lesão nervosa que leva a incapacidades e deformidades em pacientes de hanseníase (REMME *et al.*, 2002).

Do ponto de vista de saúde pública, há muita coisa em favor de um esquema uniforme de MDT onde todos os pacientes de hanseníase receberiam o mesmo tratamento:

- I. Não seria necessária a classificação por forma clínica ou por número de lesões, dos pacientes, abolindo os erros de classificação;
- II. A produção e distribuição das cartelas com os medicamentos ficariam simplificadas;
- III. Aumentaria a regularidade e a adesão dos pacientes ao tratamento;
- IV. Simplificaria o trabalho dos profissionais de saúde no campo, especialmente em situações em que as atividades de controle da hanseníase estão integradas nos serviços gerais de saúde e onde o conhecimento e o grau de atenção em relação à hanseníase possam ser limitados;
- V. Possibilidade de redução dos efeitos adversos das drogas.

Atualmente, a OMS está explorando possibilidades para introduzir um esquema terapêutico uniforme curto para todos os tipos de pacientes de hanseníase, chamado Multidrogaterapia Uniforme (U-MDT), como substituto da atual Multidrogaterapia Regular (R-MDT). Esta U-MDT consistiria no tratamento de todos os pacientes por seis meses com um esquema de três drogas: rifampicina, dapsona e clofazimina. A eficácia desta U-MDT está sendo atualmente estudada em um estudo clínico aberto, randomizado e controlado. A classificação dos pacientes é feita com base em critérios apenas clínicos, não incluindo baciloscopia ou outros exames laboratoriais. O diagnóstico de recidiva também será baseado apenas na

clínica. Portanto, não será possível identificar grupos de alto risco de recidiva, tais como pacientes com baciloscopia altamente positiva (SHAW *et al.*, 2000).

O estudo independente brasileiro tem como objetivo estudar as recidivas em pacientes multibacilares e aceitabilidade dos paucibacilares ao novo esquema único proposto, utilizando além dos critérios clínicos, os laboratoriais.

Objetivos gerais do estudo brasileiro:

- I. Determinar se a U-MDT para hanseníase é tão efetiva quanto a R-MDT;
- II. Identificar fatores potenciais de risco, tais como baciloscopia positiva ou soropositividade, que possam influenciar na efetividade da U-MDT;
- III. Determinar a aceitabilidade do esquema U-MDT para os pacientes entre os diferentes grupos estudados, especialmente em pacientes PB.

Objetivos específicos do estudo brasileiro

Todos os pacientes

- I. Comparar as taxas de recidiva do tratamento U-MDT, em comparação ao tratamento R-MDT;

Grupos específicos de pacientes

- II. Determinar a taxa de recidiva do atual esquema R-MDT para pacientes classificados como MB;
- III. Determinar a taxa de recidiva no esquema U-MDT para pacientes classificados como MB;
- IV. Determinar a aceitabilidade dos pacientes PB ao esquema R-MDT;
- V. Determinar se pacientes com um IB positivo ($IB \geq 3$ em qualquer local) têm um risco maior de apresentar recidivas após a U-MDT (tratamento de seis meses), em comparação com a R-MDT (tratamento de 12 meses);

VI. Determinar se pacientes soropositivos têm um maior risco de recidiva após a U-MDT, em comparação com a R-MDT;

VII. Determinar se o esquema U-MDT (incluindo a clofazimina, que causa escurecimento da pele) é menos bem aceita pela população de pacientes PB, em comparação ao esquema R-MDT (sem clofazimina).

Considerando os dados da literatura já citados anteriormente, dando conta da influência que formas clínicas diferentes, ou espécies diferentes de agentes etiológicos de uma mesma doença, poderiam exercer no metabolismo dos fármacos utilizados na sua terapêutica e, conseqüentemente, na eficácia da mesma e na incidência de efeitos indesejáveis de tais fármacos; esta tese procurou sedimentar o estudo independente brasileiro de multidrogaterapia uniforme para a hanseníase (U-MDT) no que se refere à verificação da possibilidade das diferentes formas clínicas da hanseníase, as quais apresentam diferenças bacteriológicas, histopatológicas, imunológicas, genéticas e clínicas, exercerem influências na cinética dos fármacos e, conseqüentemente, na eficácia e na incidência dos efeitos indesejáveis dos mesmos tomando-se como objeto de análise, neste projeto, as incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos dapsona, rifampicina e clofazimina, utilizados na multidrogaterapia da hanseníase (COOK, 1995; MIRA *et al.*, 2004; MORGAN, 2001).

JUSTIFICATIVA

9. JUSTIFICATIVA

Apesar do reconhecimento universal da eficácia da multidrogaterapia (MDT) para hanseníase proposta atualmente, este esquema apresenta algumas limitações, tais como: a prolongada duração, gerando altas taxas de abandono; a dificuldade na classificação das formas clínicas da doença por parte do profissional de saúde generalista, bem como a possibilidade de erro diagnóstico na classificação da doença baseada unicamente no número de lesões.

Tais dificuldades têm levado ao chamamento de vários pesquisadores para a necessidade de um esquema unificado de tratamento para hanseníase; necessidade esta também apoiada em resultados de programas de controle e projetos de pesquisa que têm demonstrado taxas de recidiva extremamente baixas, cerca de 0,2% por ano em casos multibacilares no esquema de 24 doses, embora alguns trabalhos sugiram que as taxas de recidivas possam ser mais altas em pacientes com índice baciloscópico maior ou igual a quatro. A possibilidade deste esquema único de tratamento simplificaria o trabalho no campo, reduzindo a duração do tratamento dos pacientes multibacilares, e diminuindo as taxas de abandono (BECX-BLEUMINK *et al.*, 1992).

Entretanto, a adoção de um esquema único de tratamento confronta-se com algumas dificuldades. Os pacientes paucibacilares (PB) e multibacilares (MB) apresentam diferenças tanto no tamanho da população bacteriana, no perfil imunológico, bem como nas necessidades quanto ao número de fármacos e a própria duração do tratamento. Neste sentido, variáveis importantes devem ser monitoradas: um aumento na incidência dos efeitos indesejáveis dos fármacos nas formas paucibacilares, por um lado; um aumento nas taxas de recidiva das formas multibacilares, por outro lado. Assim, um regime único será eficaz se possibilitar a oferta de alguns fármacos poderosamente bactericidas, que sejam capazes de diminuir a duração do tratamento dos pacientes MB, sem aumentar as incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos nos pacientes PB.

Recentemente, a OMS recomendou a possibilidade de todos os pacientes PB e MB serem tratados por um período de 6 meses com o esquema único para pacientes MB (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009). Tal recomendação

guardou suporte nos seguintes aspectos: A MDT tem se mostrado eficaz e segura; as taxas de recidiva têm sido muito baixas (menor que 1%); são muito poucos os relatos de resistência à MDT. No entanto, apenas os relatos de eficácia e segurança não são ainda suficientes para garantir a possibilidade da redução do tempo do tratamento dos pacientes MB, uma vez que pode ser prematuro afirmar a baixa incidência de resistência à MDT, a qual não tem sido avaliada nos pacientes pós-MDT nos últimos 12 anos, bem como não existem dados fidedignos na literatura acerca de análise sistemática de taxas de recidiva. (BANERJEE *et al.*, 1997; BECX-BLEUMINK, 1992)

Assim, entende-se que para adoção de um esquema único, a primeira medida imprescindível constitui-se na realização de estudos controlados com análise das taxas de recidiva durante seguimento de 5 a 8 anos.

No que diz respeito a este projeto de pesquisa, entendemos a sua pertinência, além dos aspectos considerados acima, relacionada a vários estudos anteriores dando conta de alterações na cinética dos fármacos empregados na terapêutica de várias infecções e processos inflamatórios (BERG-CANDOLFI *et al.*, 1996). Tais alterações têm sido atribuídas a uma *downregulation* da atividade e expressão de enzimas hepáticas envolvidas na biotransformação de xenobióticos. Na maioria dos casos, tem sido evidenciada, experimentalmente, a *downregulation* de monooxigenases citocromo P450 (enzimas de fase 1 do metabolismo) e – em escala muito menor – a de algumas enzimas de conjugação (fase 2) (ISMAIL *et al.*, 1992; MORGAN, 2001; SEWER *et al.*, 1997).

Baseado em estudos realizados em outros modelos de infecção, de doenças e, principalmente, com a administração de endotoxinas e citocinas, a mediação da *downregulation* de isoformas CYP450 em processo inflamatórios (infecciosos) tem sido atribuída ao óxido nítrico (NO), às citocinas IL-1, 2, 6, a interferons e ao fator de necrose tumoral (TNF), e a outros fatores (STADLER *et al.*, 1994; KHATSENKO *et al.*, 1993; GLAZIER *et al.*, 1984).

Neste contexto, o envolvimento do NO da *downregulation* de CYP450s tem sido apontado por vários estudos, em que se destacam os trabalhos publicados por Oleg Khatsenko e colaboradores a partir da década de 1990 (KHATSENKO *et*

al., 1993) mostraram que a inibição da atividade de CYP450s em fígado de ratos tratados (*in vitro*) com lisopolissacarídeo (LPS) acompanhava o aumento dos níveis de NO desencadeados pela indução da NO-sintase (iNOS ou NOS2). Esses autores verificaram ainda que o aumento de NO e esta *downregulation* de CYP450s causados pelo LPS eram, em grande parte, eliminados pelo tratamento concomitante com inibidores da enzima óxido nítrico sintetase.

Considerando os aspectos acima relatados, vários estudos foram realizados em modelos de outras doenças, tais como, malária, infecções por *Chlamydia trachomatis*, esquistossomose, leishmaniose, entre outras, verificando-se a existência de *downregulations* de CYP450s hepáticas, variáveis conforme os agentes etiológicos ou apresentações clínicas das mesmas (BERG-CANDOLFI *et al.*, 1996; KOKWARO *et al.*, 1993; MIHALY *et al.*, 1987; SRIVASTAVA *et al.*, 2000; WHITE *et al.*, 1982). No entanto, inexitem estudos com hanseníase, buscando verificar relações de influências entre as formas clínicas da doença, considerando os polos paucibacilares e multibacilares, e possíveis *downregulations* de CYP450s hepáticas, que levassem a variações nos metabolismos dos fármacos, com consequentes variações nas eficácias terapêuticas ou nas incidências dos efeitos indesejáveis dos mesmos. (BERG-CANDOLFI *et al.*, 1996; ISMAEL *et al.*, 1992; WHITE *et al.*, 1982)

Por outro lado, considerando as formas clínicas da hanseníase, Paucibacilares, tipo Tuberculóide (T) e Multibacilares, tipos Virchowiana (V) e Bordeline Virchowiana (BV); encontramos diferenças significativas quanto a produção de mediadores, tais como: na forma T, há uma maior produção de NO e de citocinas da via TH1 (IL-12, IFN- γ , IL-2); nas formas V e BV, há uma menor produção de NO e maior produção de citocinas da via TH2 (TGF- β , IL-4, IL-10) (SEWER *et al.*, 1998). Neste sentido, ainda considerando os aspectos relatados anteriormente, faz-se necessário a investigação da possibilidade de que, as diferenças imunológicas entre estas formas clínicas possam levar a alterações na cinética dos fármacos empregados na terapêutica da doença; alterações estas que podem ser refletidas através de alguns parâmetros a serem investigados: eficácia terapêutica dos fármacos administrados e efeitos indesejáveis dos mesmos correlacionados às formas clínicas em estudo.

OBJETIVOS

10. OBJETIVOS

10.1 OBJETIVO GERAL

Verificar as influências das formas clínicas da hanseníase (V, BV e T) na incidência de efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados na multidrogaterapia da hanseníase, com vistas a adoção de esquema terapêutico uniforme (U-MDT) para a mesma.

10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar, mediante parâmetros clínicos e laboratoriais, a existência de diferenças na incidência e gravidade dos efeitos indesejáveis da rifampicina, dapsona e clofazimina, administradas na multidrogaterapia hanseníase, no esquema MDT/MB em pacientes multibacilares, e MDT/MB e MDT/PB em pacientes paucibacilares.

Verificar se há interação da clofazimina com rifampicina e/ou dapsona, em pacientes paucibacilares, em uso do esquema MDT/MB, que interfira nos efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados.

Verificar a segurança e viabilidade, com relação aos efeitos indesejáveis dos fármacos, da administração do esquema terapêutico MDT/MB, para os pacientes portadores de hanseníase paucibacilar.

Verificar, mediante parâmetros clínicos e laboratoriais, a existência de diferenças na incidência e gravidade dos efeitos indesejáveis da dapsona, rifampicina e clofazimina, administradas na multidrogaterapia hanseníase, em relação aos índices bacteriológicos dos pacientes paucibacilares e multibacilares tratados com o esquema MDT/MB.

Verificar a existência de diferenças nas incidências de reações hanseníase nos pacientes paucibacilares tratados com os esquemas MDT/PB e MDT/MB.

11. PROTOCOLO DE ESTUDO

11.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo e quantitativo, cujos objetos de análise foram pacientes portadores de hanseníase, diagnosticados e com tratamentos iniciados no CDERM, no período de novembro de 2007 a novembro de 2008.

11.2 LOCAL DA PESQUISA

O presente estudo foi desenvolvido no Centro de Dermatologia Dona Libânia (CDERM), órgão vinculado à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, situado à Rua Pedro I, 1033, Centro, Fortaleza-Ceará. O desenvolvimento da pesquisa contou com o apoio da Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Ceará (UFC), situada à Rua Coronel Nunes de Melo, 1127, Fortaleza, Ceará.

O Centro de Dermatologia Dona Libânia, unidade da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará é credenciado pelo Ministério da Saúde como Centro de Referência Macrorregional Nordeste em Dermatologia, e reconhecido pelo Ministério da Saúde como unidade de referência Nacional no atendimento da hanseníase.

11.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa Centro de Dermatologia Dona Libânia, credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) – Conselho Nacional de Saúde (CNS)/Ministério da Saúde (MS) para análise quanto aos princípios éticos.

Seguiram-se as normas da ética para estudos clínicos com seres humanos, de acordo com os termos da Resolução nº 196/96 do CNS, a Declaração de Helsinque (OMS) (1965) e suas revisões. O projeto foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa em 17 de fevereiro de 2006, sob protocolo CEP/CDERM - 002/06 (ANEXO ÚNICO).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado com os seguintes itens (APENDICE A).

- I. Dados de identificação do sujeito da pesquisa ou responsável legal;
- II. Dados sobre a pesquisa científica;
- III. Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa;
- IV. Esclarecimentos dados pelo pesquisador sobre garantias do sujeito da pesquisa;
- V. Nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contato em caso de intercorrências clínicas e reações adversas;
- VI. Consentimento pós-esclarecido.

Todos os sujeitos da pesquisa foram informados previamente das condições, dos objetivos e da importância do estudo, sendo esclarecidos de que eram livres para se retirar a qualquer momento do estudo, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto ao Centro de Dermatologia Dona Libânia. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Esta tese é parte do projeto multicentrico “**Estudo Independente para Estabelecer a Eficácia de Seis Doses de Esquema Uniforme de PQT para Pacientes com Hanseníase**”, financiado com recursos CNPQ – Processo nº 403293/2005-7, cujos investigadores principais são Gerson Oliveira Penna e Samira Buhner.

11.4 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Os sujeitos da pesquisa foram pacientes portadores de hanseníase, diagnosticados e com tratamentos iniciados no CDERM, no período de novembro de 2007 a novembro de 2008. Neste período, foram diagnosticados e iniciaram tratamento no CDERM, 818 pacientes de hanseníase, todos eles procedentes do município de Fortaleza e região metropolitana.

11.5 SELEÇÃO DE PACIENTES

A inclusão dos pacientes deu-se ao acaso, por ordem de entrada no serviço, mediante confirmação diagnóstica, através da clínica, baciloscopia e histopatologia.

Foram selecionados 60 (sessenta) pacientes portadores de hanseníase, sendo 40 (quarenta) pacientes da forma clínica tuberculóide (paucibacilares), e 20 (vinte) pacientes das formas clínicas virchowiana e borderline virchowiana (multibacilares).

Dos pacientes paucibacilares 20 (vinte) fizeram uso do esquema terapêutico MDT/PB, e 20 (vinte) fizeram uso do esquema terapêutico MDT/MB, ambos por 6 meses. Fizeram esquema MDT/PB, os 20 pacientes primeiros selecionados.

Quanto aos pacientes multibacilares todos os 20 (vinte) fizeram uso do esquema MDT/MB, por 12 meses, para fins terapêuticos individuais. No entanto, para fins de análise ao projeto, foram considerados os primeiros 6 meses do tratamento.

Todos os dados foram coletados e notificados em fichas clínicas individuais, previamente elaboradas.

11.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os seguintes critérios deveriam ser satisfeitos para que o paciente fosse admitido no estudo:

Casos novos de hanseníase das formas clínicas tuberculóide, virchowiana e bordeline virchowiana;

Pacientes virgem de tratamento ou doentes tratados há mais de 5 anos;

Pacientes acima de 16 anos;

Pacientes capazes de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

11.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Qualquer um dos seguintes critérios excluía o paciente do estudo:

Paciente com hipersensibilidade ou intolerância prévia conhecida a um dos medicamentos ou a compostos quimicamente relacionados;

Pacientes com risco de vida associado;

Paciente com tratamento anterior de Hanseníase há menos de 5 anos;

Pacientes com hanseníase neural pura;

Associação com outras doenças graves como HIV/AIDS, Tuberculose, Malária, Leishmaniose Tegumentar Americana, Calazar, Linfomas, Leucemias, Imunossupressões, etc.;

Pacientes que não têm residência permanente na área ou não possam comparecer à Unidade de Saúde nas datas determinadas no protocolo;

Pacientes que não assinaram o TCLE ou não são capazes mentalmente para gerir essa responsabilidade, na ausência de responsáveis;

Ter qualquer condição que o investigador julgasse relevante para a não participação no estudo.

11.8 CRITÉRIOS DE RETIRADA DO ESTUDO

Os seguintes critérios foram utilizados para a retirada do paciente do estudo.

Paciente não deseja continuar no estudo por indisponibilidade, intolerância aos procedimentos do estudo, por razões pessoais (ou mesmo sem razão);

Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão;

Não aderência às exigências do protocolo experimental;

Violação do protocolo, ex. Histologia não confirmatória de MH;

Eventos adversos graves e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade grave;

Paciente perdido durante o seguimento;

Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do voluntário.

11.9 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo foi composto de sete visitas, sumariamente descritas no Quadro 4.

QUADRO 4.- Sumário de atividades por visitas do estudo.

| VISITAS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | X | X | X | X | X | X | X |
| VERIFICAR DIAGNÓSTICO DE HANSENÍASE E DATA DE INÍCIO | X | | | | | | |
| INFORME OS RISCOS E BENEFÍCIOS DO ESTUDO | X | | | | | | |
| ASSINATURA DO TERMO DE CONSENTIMENTO | X | | | | | | |
| PREENCHIMENTO DA FICHA CLÍNICA | X | X | X | X | X | X | X |
| HISTÓRIA DE TRATAMENTO NOS 5 ANOS ANTERIORES | X | | | | | | |
| AVALIAÇÃO CLÍNICA/DERMATOLÓGICA (LESÕES) | X | | X | X | X | X | X |
| AVALIAÇÃO DE REAÇÕES HANSÊNICAS | X | X | X | X | X | X | X |
| HISTÓRIA DE INTOLERÂNCIA A UM DOS MEDICAMENTOS DA MDT | X | | | | | | |
| EXAME DE NERVOS PERIFÉRICOS | X | | X | X | X | X | X |
| ESCALA DE DOR NEURAL | X | X | X | X | X | X | X |
| FUNÇÃO NEURAL E COMPLICAÇÕES | X | X | X | X | X | X | X |
| BACILOSCOPIA | X | X | | | | | X |
| BIÓPSIA PARA HISTOPATOLOGIA | X | | | | | | |
| CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE (MS) | X | | | | | | X |
| CLASSIFICAÇÃO HANSENÍASE PB E MB (NORMAS OMS) | X | X | | | | | |
| COLETA SANGUE: HEMOGRAMA COMPLETO, PCR E BIOQUÍMICA | X | | X | X | X | X | X |
| REGISTRO DE RESULTADOS DE EXAMES | X | X | X | X | X | X | X |
| REGISTRO DA DOSE ADMINISTRADA SUPERVISIONADA | | X | | | X | X | |
| EFEITOS ADVERSOS | | | X | X | X | X | X |
| USO DE MEDICAÇÃO SIMULTÂNEA | X | X | X | X | X | X | X |

11.9.1 VISITA 1 SELEÇÃO DE PACIENTES COM HANSENÍASE, VIRGENS DE TRATAMENTO.

A primeira visita (**VISITA 1 – 1ª DIA**) tinha por objetivo selecionar os pacientes com hanseníase, virgens de tratamento. As seguintes **ETAPAS** foram realizadas nesta visita.

Observados os critérios iniciais de inclusão e exclusão, esclarecidas as informações sobre a pesquisa, benefícios e riscos do tratamento, e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Classificação do grau de incapacidade segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (Quadro 5).

Avaliação clínica e dermatológica, exame baciloscópico e biópsia para exame histopatológico;

Também era realizada a primeira coleta de sangue para verificar a ocorrência de alterações sanguíneas e doenças concomitantes que pudessem interferir no resultado do estudo e reduzir a segurança da pesquisa. Os exames realizados eram: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível;

QUADRO 5. Classificação do grau de incapacidade segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (OMS). A classificação está relacionada ao grau de incapacidade do paciente aos sinais e sintomas identificados na avaliação dos olhos, mãos e pés. Adaptado do Guia para o Controle da Hanseníase, Ministério da Saúde, 2002.

| CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------|---|------|---|-----|---|----------------------|------------|
| DATA DA AVALIAÇÃO | OLHOS | | MÃOS | | PÉS | | MAIOR GRAU ATRIBUÍDO | ASSINATURA |
| DIREITO (D); ESQUERDO (E) | D | E | D | E | D | E | | |
| AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

| COR DO MONOFILAMENTO | FORÇA (g) | INTERPRETAÇÃO |
|------------------------------------|---------------------------------------|---|
| VERDE | 0,05 | SENSIBILIDADE NORMAL NA MÃO E NO PÉ |
| AZUL | 0,2 | SENSIBILIDADE DIMINUÍDA NA MÃO E NORMAL NO PÉ / DIFICULDADE PARA DISCRIMINAR TEXTURA (TATO LEVE) |
| LILÁS | 2 | SENSIBILIDADE PROTETORA DIMINUÍDA NA MÃO; INCAPACIDADE DE DISCRIMINAR TEXTURA; DIFICULDADE PARA DISCRIMINAR FORMAS E TEMPERATURAS |
| VERMELHO (FECHADO) | 4 | PERDA SENSIBILIDADE PROTETORA NA MÃO E ÀS VEZES NO PÉ; PERDA DA DISCRIMINAÇÃO DE TEXTURA; INCAPACIDADE DE DISCRIMINAR FORMAS E TEMPERATURAS |
| LARANJA OU VERMELHO (MARCAR COM X) | 10 | PERDA SENSIBILIDADE PROTETORA NO PÉ; PERDA DA DISCRIMINAÇÃO DE TEXTURA; INCAPACIDADE DE DISCRIMINAR FORMAS E TEMPERATURAS |
| VERMELHO ABERTO OU CIRCULAR | 300 | PERMANECE APENAS A SENSAÇÃO DE PRESSÃO PROFUNDA NA MÃO E NO PÉ |
| PRETO | SEM RESPOSTA AO MONOFILAMENTO DE 300G | PERDA DA SENSAÇÃO DE PRESSÃO PROFUNDA NA MÃO E NO PÉ |

11.9.2 VISITA 2

A segunda visita (**VISITA 2 – 8ª DIA**) tinha por objetivo classificar as formas clínicas de hanseníase (Hanseníase Tuberculóide, Bordeline Lepromatosa ou Lepromatosa). As seguintes **ETAPAS** foram realizadas nesta visita.

Análise dos resultados dos exames laboratoriais, baciloscópicos e histopatológicos; classificação da forma clínica do caso de HANSENÍASE;

Análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Disponibilização dos medicamentos do esquema MDT (rifampicina, clofazima e DDS); administração da medicação e agendamento da próxima visita.

10.9.3 VISITA 3

A terceira visita (**VISITA 3 – 9ª DIA**) consistia das seguintes **ETAPAS**.

Avaliação clínica e dermatológica, avaliação de eventos adversos; e análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Avaliação de sintomas de reações hansênicas e avalie a gravidade de cada um deles;

Avaliação de efeitos adversos e de medicações em uso concomitante, e registre-os em formulário apropriado;

Coleta de sangue para exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível.

11.9.4 VISITA 4

A quarta visita (**VISITA 4 – 15º DIA**) consistia das seguintes **ETAPAS**.

Avaliação clínica e dermatológica, avaliação de eventos adversos; e análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Avaliação de sintomas de reações hansênicas e avalie a gravidade de cada um deles;

Avaliação de efeitos adversos e de medicações em uso concomitante, e registre-os em formulário apropriado;

Coleta de sangue para exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível.

11.9.5 VISITA 5

A quinta visita (**VISITA 5 – 36º DIA**) consistia das seguintes **ETAPAS**.

Avaliação clínica e dermatológica, avaliação de eventos adversos; e análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Avaliação de sintomas de reações hansênicas e avalie a gravidade de cada um deles;

Avaliação de efeitos adversos e de medicações em uso concomitante, e registre-os em formulário apropriado;

Coleta de sangue para exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível.

Administração da 2ª dose mensal da MDT.

11.9.6 VISITA 6

A sexta visita (**VISITA 6**) consistia das seguintes **ETAPAS**.

Avaliação clínica e dermatológica, avaliação de eventos adversos; e análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Avaliação de sintomas de reações hansênicas e avalie a gravidade de cada um deles;

Avaliação de efeitos adversos e de medicações em uso concomitante, e registre-os em formulário apropriado;

Coleta de sangue para exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível;

Administração da 6ª dose mensal da MDT.

11.9.7 VISITA 7

A sétima visita (**VISITA 7 - ALTA**) consistia das seguintes **ETAPAS**.

Avaliação clínica e dermatológica, avaliação de eventos adversos; e análise dos critérios de inclusão e exclusão;

Avaliação de sintomas de reações hansênicas e avalie a gravidade de cada um deles;

Avaliação de efeitos adversos e de medicações em uso concomitante, e registre-os em formulário apropriado;

Coleta de sangue para exames laboratoriais: hemograma completo, contagem de reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL), enzima transaminase glutâmico oxalacética (TGO), enzima transaminase glutâmico pirúvica (TGP), bilirrubina, fosfatase alcalina, creatinina e proteína C reativa (PCR) ultra-sensível;

Solicitação de Baciloscopia;

11.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística das associações entre as variáveis (efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados na multidrogaterapia da hanseníase) e os grupos de pacientes estudados (PB MDT/PB, PB MDT/MB e MB MDT/MB), empregou os testes não paramétricos de χ^2 e o de razão de verossimilhança.

RESULTADOS

12. RESULTADOS

12.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES QUE PARTICIPARAM DA PESQUISA

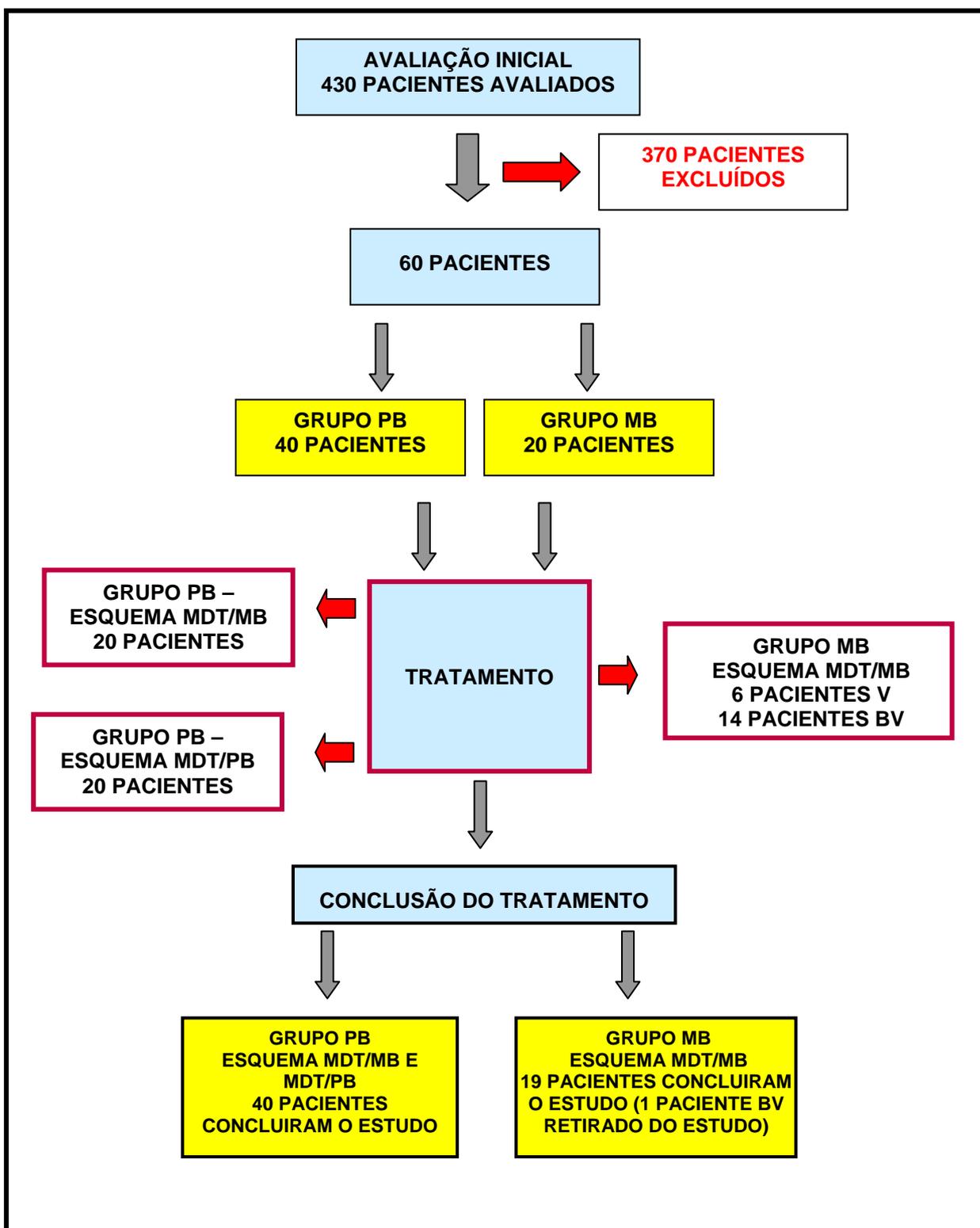
Foram selecionados 60 (sessenta) pacientes portadores de hanseníase, sendo 40 (quarenta) pacientes da forma clínica tuberculóide (paucibacilares - PB), e 20 (vinte) pacientes das formas clínicas virchowiana e bordeline virchowiana (multibacilares - MB).

Dos pacientes paucibacilares 20 (vinte) fizeram uso do esquema terapêutico MDT/PB, e 20 (vinte) fizeram uso do esquema terapêutico MDT/MB, ambos por 6 meses. Fizeram esquema MDT/PB, os 20 pacientes primeiros selecionados.

Quanto aos pacientes multibacilares todos os 20 (vinte) fizeram uso do esquema MDT/MB, por 12 meses, para fins terapêuticos individuais. No entanto, para fins de análise ao projeto, foram considerados os primeiros 6 meses do tratamento.

Todos os dados foram coletados e notificados em fichas clínicas individuais, previamente elaborados.

QUADRO 6 – Organograma representando o acompanhamento dos pacientes, quanto à avaliação inicial, tratamento, e conclusão do ensaio clínico.



Após a conclusão do recrutamento dos pacientes, e considerando as formas clínicas dos mesmos, tivemos a seguinte distribuição:

Grupo PB fazendo esquema MDT/MB: 20 pacientes da forma clínica tuberculóide

Grupo PB fazendo esquema MDT/PB: 20 pacientes da forma clínica tuberculóide

Grupo MB fazendo esquema MDT/MB: 6 pacientes da forma clínica virchowiana (30%), e 14 pacientes da forma clínica bordeline virchowiana (70%)

TABELA 2. Percentual de Formas Clínicas por Grupo de Estudo.

| GRUPO | FORMAS CLÍNICAS | Nº PACIENTES - % |
|------------------|------------------------|-------------------------|
| PB-MDT/PB | T | 20 – 100% |
| PB-MDT/MB | T | 20 – 100% |
| MB-MDT/PB | V | 6 – 30% |
| | BV | 14 – 70% |

Nota: T – Forma clínica tuberculóide; V – Forma clínica virchowiana; BV – Forma clínica bordeline virchowiana

Do total de pacientes recrutados, tivemos a retirada do estudo de um paciente do grupo MB em MDT/MB forma clínica BV, por motivo de não administração da 6ª dose do esquema terapêutico.

No que se refere às incidências dos efeitos adversos, clínicos e laboratoriais, provocados pelos fármacos dapsona, rifampicina e clofazimina,

empregados nos respectivos grupos de pacientes; verificamos os seguintes resultados (Tabela 3; Tabela 4; Tabela 5).

TABELA 3. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Dapsona. Dados apresentados por número de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| EFEITO | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB (%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB (%) |
|-------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ↓ Hemácias | 13 (65) | 19 (95) | 20 (100) |
| ↓ Hematócrito | 13 (65) | 19 (95) | 20 (100) |
| ↓ Hemoglobina | 12 (60) | 18 (90) | 18 (90) |
| ↑ VCM | 6 (30) | 8 (40) | 8 (40) |
| ↑ Reticulócitos | 13 (65) | 19 (95) | 20 (100) |
| ↑ LDH | 13 (65) | 19 (95) | 20 (100) |
| Icterícia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hepatomegalia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ TGO | 3 (15) | 3 (15) | 2(10) |
| ↑ TGP | 3 (15) | 3 (15) | 2(10) |
| ↑ Bilirrubina | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dor epigástrica | 2 (10) | 3 (15) | 3 (15) |
| Náuseas | 3 (15) | 2 (10) | 2 (10) |
| Vômitos | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Tontura | 2 (10) | 0 (0) | 2 (10) |
| Fadiga | 3 (15) | 2 (10) | 2 (10) |
| Cefaléia | 4 (20) | 3(15) | 2 (10) |
| Metahemoglobinemia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Cianose | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Dispneia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Psicoses | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Neuropatias periféricas | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Farmacodermias | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Síndrome sulfona | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Agranulocitose | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Leucócitos | 3 (15) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ PCR | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↓ Leucócitos | 0 (0) | 3 (15) | 3 (15) |

TABELA 4. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Rifampicina. Dados apresentados por número de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| EFEITO | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB (%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB (%) |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Icterícia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Hepatomegalia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ TGO | 3 (15) | 2 (10) | 2 (10) |
| ↑ TGP | 3 (15) | 2 (10) | 2 (10) |
| ↑ Bilirrubina | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ F. Alcalina | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Náuseas | 3 (15) | 2 (10) | 2 (10) |
| Dor abdominal | 2 (10) | 2 (10) | 2 (10) |
| Vômito | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Diarréia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Anorexia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Farmacodermia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Acne | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Eosinófilos | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↓ Leucócitos | 0 (0) | 3 (15) | 3 (15) |
| ↑ Eosinófilos | 2 (10) | 4 (20) | 3 (15) |
| Anemia | 13 (65) | 19 (95) | 20 (100) |
| Trombocitopenia | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Ins. Renal | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Creatinina | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Síndrome pseudogripal | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

TABELA 5. Possíveis Efeitos Indesejáveis da Clofazimina. Dados apresentados por número de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| EFEITO | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB (%) |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Pigmentação cutânea | 2 (10) | 1 (5) |
| Xerodermia | 6 (30) | 7 (35) |
| Fotossensibilidade | 0 (0) | 0 (0) |
| Dor abdominal | 3 (15) | 3 (15) |
| Náuseas | 2 (0) | 2 (10) |
| Vômito | 0 (0) | 0 (0) |
| Diarréia | 0 (0) | 0 (0) |
| Constipação | 0 (0) | 0 (0) |
| Abdome agudo | 0 (0) | 0 (0) |
| Perda de peso | 0 (0) | 0 (0) |
| Edema de membros inferiores | 0 (0) | 0 (0) |

Quanto à gravidade da anemia hemolítica, tomamos como parâmetro de análise o índice da hemoglobina ao final do terceiro mês de tratamento para todos os pacientes, e verificamos os seguintes resultados, considerando os gêneros dos mesmos (Tabela 6).

TABELA 6. Índice de Hemoglobina ao Final do Terceiro Mês de Tratamento. Dados apresentados por número (N) de pacientes (gênero feminino) e percentual (%) por grupo de estudo.

| ÍNDICE DE HEMOGLOBINA (g%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB N (%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB N (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB N (%) |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| $Hb \leq 10$ | 0 (0) | 6 (30) | 1 (5) |
| $10 < Hb < 11$ | 6 (45) | 4 (20) | 1 (5) |
| $Hb \geq 11$ | 4 (20) | 1 (5) | 2 (10) |

TABELA 7. Índice de Hemoglobina ao Final do Terceiro Mês de Tratamento. Gênero Feminino. Dados apresentados por número (N) de pacientes (gênero masculino) e percentual (%) por grupo de estudo.

| ÍNDICE DE HEMOGLOBINA (g%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB N (%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB N (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB N (%) |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| $Hb \leq 10$ | 0 (0) | 0 (0) | 4 (20) |
| $10 < Hb < 11$ | 3 (15) | 8 (40) | 10 (50) |
| $Hb \geq 11$ | 4 (20) | 1 (5) | 2 (10) |

No que se refere à incidência de reações hansênicas durante o tratamento, verificamos os seguintes resultados.

TABELA 8. Incidência de Reação Hansênica. Dados apresentados por número (N) de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| REAÇÃO | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB N (%) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB N (%) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB N (%) | TOTAL |
|--------|--|--|--|---------|
| TIPO 1 | 1 (5) | 1 (5) | 4 (20) | 6 (10) |
| TIPO 2 | 0 | 0 | 2 (10) | 2 (1,2) |

Quanto a incidência dos efeitos indesejáveis, correlacionados aos índices bacteriológicos no início do tratamento, nos grupos de pacientes paucibacilares e multibacilares, que fizeram uso do mesmo esquema terapêutico (MDT/MB), verificamos os seguintes resultados (Tabela 9).

TABELA 9. Efeitos Indesejáveis em Pacientes em Uso de MDT/MB versus Índice Bacteriológico no Início do Tratamento. Dados apresentados por número (N) de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| EFEITO INDESEJÁVEL | GRUPO PB (IB = 0), EM USO DE MDT/MB N (%) | GRUPO MB (IB > 0), EM USO DE MDT/MB N (%) |
|-------------------------|--|--|
| Hemólise | 19 (95) | 20 (100) |
| ↓ Hematócrito | 19 (95) | 20 (100) |
| ↓ Hemoglobina | 18 (90) | 18 (90) |
| ↑ VCM | 8 (40) | 8 (40) |
| ↑ Reticulócitos | 19 (95) | 20 (100) |
| ↑ LDH | 19 (95) | 20 (100) |
| Icterícia | 0 (0) | 0 (0) |
| Hepatomegalia | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ TGO | 3 (15) | 2(10) |
| ↑ TGP | 3 (15) | 2(10) |
| ↑ Bilirrubina | 0 (0) | 0 (0) |
| Dor epigástrica | 3 (15) | 3 (15) |
| Náuseas | 2 (10) | 2 (10) |
| Vômitos | 0 (0) | 0 (0) |
| Tontura | 0 (0) | 2 (10) |
| Fadiga | 2 (10) | 2 (10) |
| Cefaléia | 3(15) | 2 (10) |
| Meta-hemoglobinemia | 0 (0) | 0 (0) |
| Cianose | 0 (0) | 0 (0) |
| Dispneia | 0 (0) | 0 (0) |
| Psicoses | 0 (0) | 0 (0) |
| Neuropatias periféricas | 0 (0) | 0 (0) |
| Farmacodermias | 0 (0) | 0 (0) |
| Síndrome sulfona | 0 (0) | 0 (0) |
| Agranulocitose | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Leucócitos | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Eosinófilos | 4 (20) | 3 (15) |
| ↑ PCR | 0 (0) | 0 (0) |

TABELA 9 (Continuação). Efeitos Indesejáveis em Pacientes em Uso de MDT/MB versus Índice Bacteriológico no Início do Tratamento. Dados apresentados por número (N) de pacientes e percentual (%) por grupo de estudo.

| EFEITO INDESEJÁVEL | GRUPO PB (IB = 0), EM USO DE MDT/MB N (%) | GRUPO MB (IB > 0), EM USO DE MDT/MB N (%) |
|-----------------------------|--|---|
| ↓ Leucócitos | 3 (15) | 3 (15) |
| Pigmentação cutânea | 2 (10) | 1 (5) |
| Xerodermia | 6 (30) | 7 (35) |
| Fotossensibilidade | 0 (0) | 0 (0) |
| Dor abdominal | 3 (15) | 3 (15) |
| Diarréia | 0 (0) | 0 (0) |
| Constipação | 0 (0) | 0 (0) |
| Abdome agudo | 0 (0) | 0 (0) |
| Perda de peso | 0 (0) | 0 (0) |
| Edema de membros inferiores | 0 (0) | 0 (0) |
| Fotossensibilidade | 0 (0) | 0 (0) |
| Diarréia | 0 (0) | 0 (0) |
| Anorexia | 0 (0) | 0 (0) |
| Farmacodermia | 0 (0) | 0 (0) |
| Acne | 0 (0) | 0 (0) |
| Anemia | 19 (95) | 20 (100) |
| Trombocitopenia | 0 (0) | 0 (0) |
| Ins. Renal | 0 (0) | 0 (0) |
| ↑ Creatinina | 0 (0) | 0 (0) |
| Síndrome pseudogripal | 0 (0) | 0 (0) |

A análise estatística das associações entre as variáveis (efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados na multidrogaterapia da hanseníase) e os grupos de pacientes estudados (PB MDT/PB, PB MDT/MB e MB MDT/MB), empregou os testes não paramétricos de χ^2 e o de razão de verossimilhança.

Considerando os níveis de significâncias ($p < 0,05$) dos efeitos indesejáveis dos fármacos nos três grupos de estudos, verificamos que apenas a anemia hemolítica, expressada pelos efeitos de diminuição de hemácias,

hematócrito e hemoglobina, e aumento de reticulócitos e LDH, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), conforme tabelas a seguir. Essa análise inferencial indica, também, uma diferença significativa nas incidências de anemia hemolítica entre os grupos que fizeram uso do esquema terapêutico MDT/MB, quando comparado com o grupo que fez uso de esquema terapêutico MDT/PB (tabela 10; Tabela 11; Tabela 12).

TABELA 10. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Dapsona.

| EFEITOS | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB S/N (SIM/NÃO) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB S/N (SIM/NÃO) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB S/N (SIM/NÃO) | P |
|-----------------------|--|--|--|---------------|
| ↓ Hemácias (hemólise) | 13/7 (65/35) | 19/1 (95/5) | 20/0 (100/0) | 0,010* |
| ↓ Hematócrito | 13/7 (65/35) | 19/1 (95/5) | 20/0 (100/0) | 0,010* |
| ↓ Hemoglobina | 12/8 (60/40) | 18/2 (90/10) | 18/2 (90/10) | 0,024* |
| ↑ VCM | 6/14 (30/70) | 8/12 (40/60) | 8/12 (40/60) | 0,750 |
| ↑ Reticulócitos | 13/7 (65/35) | 19/1 (95/5) | 20/0 (100/0) | 0,010* |
| ↑ LDH | 13/7 (65/35) | 19/1 (95/5) | 20/0 (100/0) | 0,010* |
| ↑ TGO | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 0,860 |
| ↑ TGP | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 0,860 |
| Dor epigástrica | 2/18 (10/90) | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 0,860 |
| Náuseas | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 0,855 |
| Tontura | 3/17 (15/85) | 0/20 (0/100) | 2/18 (10/90) | 0,105 |
| Fadiga | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 0,855 |
| Cefaléia | 4/16 (20/80) | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 0,892 |
| ↑ Leucócitos | 3/17 (15/85) | 0/20 (0/100) | 0/20 (0/100) | 0,075 |
| ↑ Eosinófilos | 2/18 (10/90) | 4/16 (20/80) | 5/15 (25/75) | 0,459 |
| ↓ Leucócitos | 0/20 (0/100) | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 0,500 |

Nota: Valor de P em negrito e asterisco significa que foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

TABELA 11. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Rifampicina.

| EFEITOS | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB S/N (SIM/NÃO) | GRUPO PB, EM USO DE MDT/MB S/N (SIM/NÃO) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB S/N (SIM/NÃO) | P |
|-----------------|--|--|--|--------------|
| ↑ TGO | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 0,860 |
| ↑ TGP | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 0,860 |
| Náuseas | 3/17 (15/85) | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 0,855 |
| Dor epigástrica | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 1,000 |
| ↑ Leucócitos | 3/17 (15/85) | 0/20 (0/100) | 0/20 (0/100) | 0,075 |
| ↓ Leucócitos | 0/20 (0/100) | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 0,05* |

TABELA 12. Análise Estatística dos Efeitos Indesejáveis da Clofazimina.

| EFEITOS | GRUPO PB, EM USO DE MDT/PB S/N (SIM/NÃO) | GRUPO MB, EM USO DE MDT/MB S/N (SIM/NÃO) | P |
|---------------------|--|--|-------|
| Pigmentação cutânea | 2/18 (10/90) | 1/19 (5/95) | 0,235 |
| Xerodermia | 6/14 (30/70) | 7/13 (35/65) | 0,736 |
| Dor abdominal | 3/17 (15/85) | 3/17 (15/85) | 1,000 |
| Náuseas | 2/18 (10/90) | 2/18 (10/90) | 1,000 |

13. DISCUSSÃO

Tomando-se por base de análise, os três fármacos administrados (dapsona, rifampicina e clofazimina), nos três grupos de estudo; quais sejam: grupos PB em uso de esquema terapêutico MDT/PB (PB – MDT/PB), grupo PB em uso de esquema terapêutico MDT/MB (PB – MDT/MB), grupo MB em uso de esquema MDT/MB (MB – MDT/MB); temos as seguintes considerações.

13.1 POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS DA DAPSONA - GRUPO PB – MDT/PB

O resultado de maior expressão foi a anemia hemolítica ($p < 0,05$), com as respectivas quedas no hematócrito e hemoglobina e aumento nos reticulócitos, VCM e LDH, em 65% dos pacientes. Tal dado encontra-se em concordância com as evidências científicas.

Também merecem registros as incidências de cefaléia (20% dos pacientes), aumentos de TGO e TGP, sem icterícia ou hepatomegalia (15% dos pacientes), aumento de leucócitos (15% dos pacientes), fadiga (15% dos pacientes), tontura (10% dos pacientes), náuseas (15% dos pacientes), dor epigástrica (10% dos pacientes). Tais dados ($p > 0,05$) também estão em concordância com as evidências científicas (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002, DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995).

Assossinando-se os efeitos indesejáveis, podemos atribuir a cefaléia, fadiga e tontura à anemia hemolítica. Quanto aos aumentos em TGO e TGP, os mesmos mantiveram-se no 7º dia após administração da rifampicina, sem queda ou elevação dos níveis. Tal dado indica que a dapsona, e não a rifampicina, deve ter causado tais elevações, as quais, no entanto, não interferiram na clínica geral e vida normal dos pacientes, não merecendo, portanto, tomada de alguma intervenção terapêutica.

Os sintomas de náuseas e dor epigástrica foram achados sempre de baixa intensidade, que apresentaram diminuição na incidência, quando os pacientes foram orientados a ingerirem a dapsona após o almoço, sem necessidade de alguma intervenção terapêutica.

13.2 POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS DA DAPSONA - GRUPO PB – MDT/MB

Neste grupo, o resultado de maior expressão também foi a anemia hemolítica ($p < 0,05$) com as respectivas quedas no hematócrito e hemoglobina e aumento nos reticulócitos, VCM e LDH, em 95% dos pacientes. Tal dado encontra-se acima das evidências científicas (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995), e pode indicar uma possível influência da clofazimina na gênese do aumento da incidência da anemia hemolítica atribuída à sulfona ($p < 0,05$).

Quanto aos outros efeitos indesejáveis, tivemos as seguintes incidências: cefaléia (15% dos pacientes), tontura (10% dos pacientes), fadiga (10% dos pacientes), leucopenia (15% dos pacientes), náuseas (10% dos pacientes), dor epigástrica (15% dos pacientes), aumento de TGO e TGP (15% dos pacientes) sem icterícia ou hepatomegalia. Tais dados ($p > 0,05$) estão em concordância com as evidências científicas, com exceção da eosinofilia (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995).

Assossinando-se os efeitos indesejáveis, podemos atribuir a cefaléia, fadiga e tontura à anemia hemolítica.

Também neste grupo, os aumentos de TGO e TGP mantiveram-se no 7º dia após administração da rifampicina, sem queda ou elevação dos níveis, indicando também que a dapsona, e não a rifampicina, deve ter causado tais elevações, as quais, no entanto, não interferiram na clínica geral e vida normal dos pacientes, não necessitando, como no grupo PB-MDT/PB, nenhuma intervenção terapêutica.

A náusea e dor epigástrica também foram sempre de baixa intensidade, comportando-se da mesma forma que os pacientes do grupo PB-MDT/PB.

13.3 POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS DA DAPSONA - GRUPO MB – MDT/MB

Neste grupo, o resultado de maior expressão também foi a anemia hemolítica ($p < 0,05$) com as respectivas quedas no hematócrito e hemoglobina e aumento nos reticulócitos, VCM e LDH, em 100% dos pacientes. Tal dado também encontra-se acima das evidências científicas (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995) indicando uma possível influência da clofazimina na gênese do aumento da incidência da anemia hemolítica atribuída à sulfona.

Com relação às incidências dos outros efeitos indesejáveis temos: cefaléia (10% dos pacientes), fadiga (10% dos pacientes), dor epigástrica (15% dos pacientes), aumentos de TGO e TGP sem icterícia ou hepatomegalia (10% dos pacientes), leucopenia (15% dos pacientes). Tais dados ($p > 0,050$) estão em concordância com as evidências científicas, com exceção da eosinofilia (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995).

Assossociando-se os efeitos indesejáveis, podemos atribuir a cefaléia, fadiga e tontura à anemia hemolítica.

Os aumentos em TGO e TGP ($p > 0,050$) também mantiveram-se no 7º dia após administração da rifampicina, sem queda ou elevação dos níveis, indicando, como nos outros grupos, que a dapsona, e não a rifampicina, deve ter causado tais elevações, as quais, no entanto, não interferiram na clínica geral e vida normal dos pacientes, não necessitando também de nenhuma intervenção terapêutica.

As incidências de náusea e dor epigástrica também foram achados sempre de baixa intensidade, comportando-se da mesma forma que os pacientes dos outros grupos.

13.3 POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS DA RIFAMPICINA - GRUPO PB – MDT/PB; PB – MDT/MB; MB – MDT/MB

Considerando-se que os achados de dor abdominal, náuseas, leucopenia e aumento nos níveis de TGO e TGP ($p > 0,050$), mantiveram-se constantes nas avaliações realizadas no 7º dia após a administração da rifampicina, podemos concluir que tais achados devem-se à dapsona e não a rifampicina (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995).

Quanto ao achado de eosinofilia, pode indicar alguma reação de hipersensibilidade (TALHARI *et al.*, 2006), o que no entanto, não se acompanhou de sinais ou sintomas clínicos indicativos de tal reação.

Vale ressaltar, ainda, a inexistência de quadros graves resultantes do uso da rifampicina, tais como insuficiência renal ou síndrome pseudogripal, o que reflete a segurança da dose mensal da rifampicina.

13.4 POSSÍVEIS EFEITOS INDESEJÁVEIS DA CLOFAZIMIINA - GRUPO PB – MDT/MB; MB – MDT/MB

Em ambos os grupos, os efeitos indesejáveis atribuídos à clofazimina foram a pigmentação cutânea (10% e 5% dos pacientes dos respectivos grupos), xerodermia (30% e 35% dos pacientes dos respectivos grupos), dor abdominal (15% dos pacientes de ambos os grupos) e náuseas (10% dos pacientes de ambos os grupos). Tais dados ($p > 0,05$) encontram-se em concordância com as evidências científicas (GALLO, 1995; LOOKWOOD, 2002; DASAMANJALI *et al.*, 1997; CHAN-TOMPKINS, 1995) e foram sempre de baixa intensidade, tendo necessitado de intervenção terapêutica apenas os casos de xerodermia, para os quais se indicou o uso de óleo mineral para hidratação dos membros inferiores.

Vale ressaltar a inexistência de efeitos indesejáveis graves atribuídos à clofazimina, tais como semi-oclusão ou oclusão intestinal, bem como abdome agudo.

Considerando as incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos expressados nos três grupos estudados, verificamos que a anemia hemolítica

apresentou-se como o de maior magnitude ($p < 0,05$), mantendo-se durante todo o período dos tratamentos, e acompanhando-se de sintomas relacionados à mesma, tais como cefaléia, fadiga e tontura. Tal dado pode sugerir a administração de ácido fólico como medida preventiva e/ou terapêutica de anemia hemolítica, durante todos os tratamentos com multidrogaterapia hansênica.

A presença da anemia hemolítica em uma incidência bem maior nos grupos de pacientes paucibacilares tratados com MDT/MB (95%) e pacientes multibacilares tratados com MDT/MB (100%), quando comparado com o grupo de pacientes paucibacilares tratados com MDT/PB (65%) ($p < 0,05$), parece indicar alguma influência da clofazimina na elevação da incidência.

Os demais efeitos indesejáveis, presentes nos grupos de pacientes submetidos à multidrogaterapia hansênica não se traduziram em incidências ou gravidades importantes, a ponto de indicarem qualquer intervenção médica.

A análise das incidências e gravidade dos efeitos indesejáveis dos esquemas terapêuticos MDT/PB e MDT/MB, administrados aos pacientes paucibacilares, permite verificar uma similaridade nos mesmos, com exceção da anemia hemolítica (65% do grupo com MDT/PB e 95% no grupo MDT/MB) ($p < 0,05$). Considerando o fato da anemia hemolítica não ter se apresentado com gravidade importante, a ponto de indicar suspensão da dapsona em nenhum paciente, bem como a possibilidade de controle da mesma com a administração de ácido fólico; considerando também que a incidência de reações hansênicas tipo I foi similar em ambos os grupos; tais achados parecem indicar a viabilidade do esquema MDT/MB no tratamento dos pacientes paucibacilares.

A similaridade de efeitos indesejáveis da dapsona, clofazimina e rifampicina nos grupos paucibacilares e multibacilares tratados com o esquema MDT/MB, mesmo considerando a anemia hemolítica (95% X 100%); sugere a inexistência de influências das formas clínicas doença na incidência dos efeitos indesejáveis de tais fármacos.

Analisando a gravidade da anemia hemolítica, ao final do terceiro mês de tratamento, verificamos as seguintes alterações:

25% dos pacientes multibacilares que fizeram uso do esquema MDT/MB, apresentaram índice de hemoglobina $< 10g\%$; enquanto 30% dos pacientes paucibacilares que fizeram o uso do esquema MDT/MB, apresentaram índice de hemoglobina de $< 10g\%$. Tal dado também sugere a inexistência de influências das formas clínicas da doença na gravidade da anemia hemolítica.

30% dos pacientes paucibacilares, que fizeram o uso do esquema MDT/MB, apresentaram índice de hemoglobina de $< 10g\%$; enquanto nenhum dos pacientes paucibacilares que fizeram uso do esquema MDT/PB, apresentou índice de hemoglobina de $< 10g\%$. Tal dado sugere uma possível influência da clofazimina na gravidade da anemia hemolítica.

Quanto às incidências das reações hansênicas, verificamos que apenas um paciente (5%) de cada grupo paucibacilar, que fizeram uso dos esquemas MDT/PB e MDT/MB, apresentou reação hansênica (tipo I). Tal dado sugere que os esquemas terapêuticos administrados aos pacientes paucibacilares não influenciaram na incidência das reações hansênicas.

Assossando os índices bacteriológicos no início dos tratamentos com as incidências dos efeitos indesejáveis nos grupos de pacientes paucibacilares e multibacilares que fizeram uso do mesmo esquema terapêutico (MDT/MB), não verificamos diferenças significativas nas incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos. Tal dado indica que também as diferenças bacteriológicas não influenciaram na gênese dos referidos efeitos.

CONCLUSÕES

14. CONCLUSÕES

A inexistência de influências das formas clínicas da hanseníase na gênese dos efeitos indesejáveis dos fármacos empregados na multidrogaterapia – MDT/MB sugere a viabilidade de um esquema terapêutico único (U-MDT) para todos os pacientes com hanseníase, independente da forma clínica da doença.

As semelhanças das incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos utilizados nos esquemas terapêuticos MDT/PB e MDT/MB, em pacientes paucibacilares, bem como das reações hansênicas tipo I em ambos os esquemas, indicam a viabilidade e segurança da administração do esquema terapêutico MDT/MB para os pacientes portadores de hanseníase paucibacilar.

A anemia hemolítica, atribuída a dapsona foi o efeito colateral de maior magnitude, dos fármacos empregados na multidrogaterapia hansênica. Tal dado sugere a administração diária de ácido fólico na prevenção e/ou controle de tal efeito.

Os demais efeitos colaterais, presentes em todos os grupos de pacientes submetidos à multidrogaterapia hansênica não se traduziram em incidências ou gravidades importantes, refletindo a segurança do esquema terapêutico.

As maiores incidências, bem como uma maior gravidade da anemia hemolítica nos grupos paucibacilares e multibacilares tratados com MDT/MB, comparados com a o grupo paucibacilar tratado com o esquema terapêutico MDT/PB, parecem sugerir alguma influência da clofazimina na elevação da incidência da anemia hemolítica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos pacientes de hanseníase, dos grupos paucibacilares e multibacilares apresentarem diferenças bacteriológicas, imunológicas, histopatológicas, clínicas e genéticas; tais diferenças não implicaram em diferenças nas incidências dos efeitos indesejáveis dos fármacos empregados na multidrogaterapia – MDT/MB, em ambos os grupos. Tal dado pode ainda sugerir a inexistência de influências das formas clínicas da doença na farmacocinética da dapsona, rifampicina e clofazimina.

REFERÊNCIAS

16. REFERÊNCIAS

1. ADAS, F. et al. (1999). Requirement for omega and (omega-1) hydroxylation's of fatty acids by human cytochromes P450 2E1 e 4A11. **Journal of Lipid Research**, v. 40, n. 11, 1990
2. ALENCAR, S.C.S. **Doação de Órgãos e Tecidos: a vivencia dos familiares de crianças e adolescentes doadores**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná: Curitiba, 2006
3. ALMEIDA, A.M. **Concentração Sérica de Citocinas no Espectro das Formas Clínicas da hanseníase**. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 1996
4. AQUINAS, M. et al. Adverse reactions do daily and intermittent Rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. **British Medical Journal**, v. 1, p. 765-769, 1975
5. ARNALDI, M.G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 36, n. 3, p. 373-382, 2003
6. ARUNTHATHI, S.; EBENEZER, L.; KUMUDA C. Reversal reactions never damage and steroid therapy in three multibacillary HIV positive patients. **Leprosy review**, n. 69, p. 173-177, 1998
7. AZULAY, R.D. **Hanseníase: da Imunologia à Imunopatologia**. Tese de Docência para Professor Titular do Departamento de Clínica, Disciplina de Dermatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1979
8. BAKKER, M. et al. Epidemiology and prevention of leprosy: a cohort study in Indonesia. *The Netherlands Leprosy Relief*, p.72-86, 2005
9. BANERJEE, D.K.; MCDERMOTT-LANCASTER, RD. & MCKENZIE, S. Experimental evaluation of possible new short-term drug regimens for treatment of multibacillary leprosy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 41, p. 326-330, 1997
10. BARCLAY, T.B. et al. (1999). Modulation of cytochrome P-450 gene expression in endotoxemic mice in tissue specific and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha dependent. *J Pharmacology Exp Ther* Sep; 290(3), p.1250-7, 1999
11. BECX-BLEUMINK, M. Duration of multidrug therapy in paucibacillary leprosy patients experience in leprosy and control program PF the all Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr* v.60, p.436-444. 1992
12. BECX-BLEUMINK, M. Relapses among leprosy treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and

- Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; practical difficulties with diagnosing relapses; operational, procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Other Mycobacterium Disease* v.60(3), p.421-435.1992
13. BEIGUELMAN, R.; BARBIERI, TA. Comportamento dos macrófagos nas formas polares da lepra. *Ciência e Cult* v.17, p.301-307.1965
 14. BERG-CANDOLFI, M.; CANDOLFI, E. Depression of the N-demethylation of erythromycin, azithromycin, clarithromycin and c1indamycin in murine *toxoplasma* infection. *Int J Parasitol* v.26(11, p.1321-1323.1996
 15. BJUNE, G. et al. Transformation test in leprosy; correlation of the response with inflammation of lesions. *Clin Exp Immunology* v. 25, p.85-94. 1976
 16. BOGDAN, C.; NATHAN, C. Modulation of macrophage function by transforming growth factor, inteleuking-4, and interleukin-10. *NY Academ Science*, v.685, p.713-739.1993
 17. BONATO, V.L.D.; Correlação dos anticorpos anti PGL-1 com índice baciloscópico, a reação de Mitsuda, o tratamento poliquimioterápico e as interleucinas nas diferentes formas da hanseníase. Tese: Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 1995
 18. BRITTON, W.J. et al. Immunoprophylaxis against *Mycobacterium leprae* infection with subunit vaccines. *Lepr Rev* v. dec 71, p.76-81. 2000
 19. BRITTON, W.J. Leprosy 1962-1992. Immunology of leprosy. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* v.87, p.508-514.1993
 20. BROWNW, S.G. et al. Clofazimine (Lamprene, B663) in the treatment of lepromatous leprosy in the Unites Kingdom. A 12 year review of 31 cases, 1966-1978. *int J Lepr*, v.49, p.176-179.1981
 21. BROWN, S.G. Self-healing leprosy: Report n 2.749 patients. *Lepr Rev*, v.45, p.104-111. 1974
 22. BRTITTON, W.J. The management of leprosy reversal reactions. *Lpr Rev* ,v.69, p.255-234.1998
 23. BRUSCO, C.M.; MASANTI, JG. Causes of death of leprosy patients. Influence of leprosy reactions and renal disease. *Int J Lepr*, v.1, p.14-26.1963
 24. BUCHMANN, H. Leprosy control as an integral part of primary health care programs in developing countries. *German Leprosy Relief Association*, Wuzburg, 1980
 25. BUHER-SEKULA, S. et al. The use of whole blood in a dispstick assay for detection of antibodies to *Mycobacterium leprae*: a Field evaluation. *FEMS. Immunology MED Microbiol*, v. 21, p.197-201. 1998

26. BUHER-SEKULA, S. et al. Simple and fast lateral flow test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Chin Microbiol*, v.41(5), p.1991-1995.2003
27. CARTEL, J.L. Tuberculóide reacional. *Rev Brás Lepr*, v.8, p.251-263.1940
28. CHAN-TOMPKINS, NH. Toxic effect and drug interactions of antimycobacterial therapy. *Clin Dermatol*, v.13, p.223-233, 1995
29. CHEN, X.S.; LI, WZ.; JIANG, C. & YE, GY. (1999) Studies on risk of leprosy relapses in China: relapses after treatment with multidrug therapy. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* v.67, p.379-387
30. COMBAU, E. et al. Molecular detection of rifampicin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. *Clin Infect Dis*, v.34, p.39-45.2002
31. COMBAU, E. et al, Multidrug-resistance to dapsone, rifampicin, and ofloxacin in *M. leprae*. *Lancet*, v. 349, p.103-104. 1997
32. CONSIGNY, S. et al. Bactericidal Activities of HMR 3647, Moxifloxacin, and Rifapentine against *Mycobacterium leprae* in Mice. *Antimicrobial AG Chemotherapy*, v.44, p.2919-2921. 2000
33. COOK, G.C. Adverse effect of chemotherapeutic agents used in tropical medicine. *Drug Safety*, v.13, p31-45.1995
34. CUNHA, A. Z. S. Hanseníase, aspectos da evolução do diagnóstico, tratamento e controle, **Ciência e Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, 2002, v. 7, n. 2, p. 235-242
35. COSTA, D. F. A. C. da. **Entre idéias e ações: lepra, medicina e políticas públicas de saúde no Brasil (1898 – 1934)**. Tese de Doutorado Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2007
36. CUNHA, V.S. **O isolamento compulsório em questão: políticas de combate a lepra do Brasil (1920 – 1941)**. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro; fundação Oswaldo Cruz, 2005
37. CURI,L.M: “Defender os saos e consolar os lázaros”.Lepra e Isolamento no Brasil 1935/1976. Dissertação de Mestrado, Uberlândia:Universidade Federal de Uberlândia/Departamento de Historia, 2002
38. DASAMANJALI, K.; SCHREUDER, PA.; PIRAYAVAPORN, C. A study on the effectiveness and safety of the WHO/MDT regimen in the northeast of Thailand; a prospective study, 1994-1996. *Int J Lepr Other Mycobacterium Disease*, v. 65(1), p.28-36.1997
39. DE VRIES, R.R. Genetic controls of immunopathology induced by *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Hyg* , v.44, p.12-16.1991
40. D’HAUCORT, G.. **A vida na Idade Média**. Martins Fontes: São Paulo,1984

41. DUNCAN, M.E. Pregnancy and leprosy neuropathy *J Lepr* ,v.68, p.23-33.1996
42. DUNCAN, M.E. Durations multidrug therapy.; *Int J Lepr Other Mycobacterium Disease*, v.65(2), p.238-245.1997
43. DUNCAN, M.E. A historical and clinical review of the interaction of leprosy and pregnancy: a cycle to be broken. *Soc Science, Med*, v.37, p.457-472.1993
44. EIDT, L.M. **O mundo da vida do ser humano**: sentimentos e vivencias. Dissertação de Mestrado Porto Alegre: Faculdade de Educação da PUCRS, 2000
45. FOSS, N.T.; OLIVEIRA, E.B.; SILVA, C.L. Correlation between TNT production, increase of plasma-C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to Concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr*, v.61, p.218-226.1993
46. FOSS, N.T.; OLIVEIRA, M.A.S.; SILVA, C.L. Avaliação da atividade macrófaga na hanseníase virchowiana e tuberculóide. *Hansenologia Internationalis*, v. 20, p. 5-10, 1995
47. FROHN, W. Der Aussatz im Rheinland; sein Vorkommen und seine Bekämpfung Gustav Fischer, Jena. 1933
48. GAJEWSKI, T.F. et al. Regulation of T cell activation: differences among T-cell subsets. *Immunolo Rev*, v.111, p.79-110.1989
49. GALLO, M.E.N. et al. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hanseníase Internationalis*, v.20, p.46-50. 1995
50. GANAPATI, R. et al. Relapsing multibacillary leprosy - a new dimension to transmission in urban areas. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* v.69, p.114-115. 2001
51. GANDRA, D.S.J. A Lepra – uma introdução ao estudo do fenômeno social da estigmatização. Tese de Doutorado - Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.1970
52. GEBRE, S.; SAUNDERSON, P. & BYASS, P. (2000) Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Leprosy Review* v.71, p.325-331
53. GEHLMANN, LK.; KOLLER, W.C.; MALKINSON, F.D. Dapsone-include neuropathy . *Arch Dermatol*, v. 113, p. 845-846.1977
54. GELBER, R.H. et al. Serum antibodies to defined carbohydrate antigens during the course of treated leprosy. *Int J Lepr*, v. 57(4), p. 744-751.1989
55. GIDOH M, NAMISATO M, KUMANO K, GOTO M, NOGAMI R, OZAKI M; Committee for standards on therapeutic usage of new quinolones. Nihon

- Hansenbyō Gakkai zasshi - Japanese journal of leprosy, v. 73, n. 1, p. 65-67, 2004
56. GLAZIER, A.P, KOKWARO, G.O, EDWARDS, G. Possible isozyme-specific effects of experimental malaria infection with *Plasmodium berghei* on cytochrome P450 activity in rat liver microsomes. *J Pharm Pharmacol* v. 46(5), p.352-355. 1994
 57. GOMIDE, L.R.S. **Órgãos de pais vivos**: a lepra e as instituições preventórias no Brasil: estigma, preconceitos e segregação São Paulo: EDUSP, 1991
 58. GOULART, I.M. et al. Detections of transforming growth factor-beta 1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. *Am J Patrol.*, v. 148(3), p. 911-917.1996
 59. GOULART, I.M.; PENNA. G.O.; CUNHA, G. Immunopathology of leprosy: the complexity of the mechanisms of host immune response to *Mycobacterium leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 365-375, 2002
 60. GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M.; MARTELLI, C.MT.; STEFANI, M.M.A. Eritema nodoso hansênico: atualização clínica e terapêutica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 77, n. 4, p. 389-410, 2002
 61. GUERRA, J.G.; PENNA, G.O.; CASTRO, L.C.M.; MARTELLI, C.MT.; STEFANI, M.M.A. COSTA, M.B. Avaliação da série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, p. 384-390, 2004
 62. HARBOE, M. Immunology of leprosy. Proceeding of an Internation Symposium. *Lepr Rev*, suppl 2 , v.57, p.1-308. 1986
 63. HENDRICKSE, W.; MCKIERNANN, J.; PICKUP, M. Low Rifampicin – induced non-responsiveness to corticosteroid tretment in nephritic syndrome. *Brit Med J*, v.1, p.306. 1979
 64. HIKESHOWN, H. Patient compliance with dapson administration in leprosy. *Int J Lepr*, v. 49, p.228-258. 1981
 65. HOWE, R.C. et al. Functional heterogeneity among CD4+ T-cell clones from blood and skin lesions of leprosy patients. Identification of T-cell clones distinct from Th, T1 and Th2. *Immunology*, v. 84(4), p.585-594.1995
 66. HUNTER, S.W.; FYGIWARA, T.; BRENNAN, P.J. Strcture and Antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Micobacterium leprae*. *J Biol Chem* ,v. 24, p.15072-15077.1992
 67. ISHII N, SUGITA Y, SATO I, NAKAJIMA H. Sparfloxacin in the treatment of leprosy patients. *Int J Dermatol*, v. 36, p. 619-621, 1997

68. ISMAIL, S.; BACK, D.J.; EDWARDS,G. The effect of malaria infection on 3-azido-3deoxythymidine and paracetamol gluconidation in rat liver microsomes. *Biochem Pharmaeol* v. 44 (9), p.1879-1882. 1992
69. JAMET, P. & JI, B. Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* v. 63, p. 195-201.1995
70. JCOB, R.R.; HASTINGS, R.L. Rifampicin resistant leprosy. *Lancet*, v.21, p.204.1976
71. JAMET, P.; JI, B. Relapse after long-tern follow up of multibacillary pattient treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v.63(2), p.195-201.1995
72. JESUDASAN, K. et al. Absense of relapse within 4 years among 34 multibacillary patients with high Bis treated for 2 years with MDT. *Int J Lepr Other Micobact Dis*, v.64 (2), p. 133-135. 1996
73. JI, B. et al. Bactericidal activity of a single dose combination of ofloxacin plus minocycline, qith a without rifampin, against Mycobacterium Leprae in Nice. *Antimicrob Ag Chemother*, v.44, p.2919-2921. 2000
74. JOPLING, W.H.; PETTIT, J.H.S. Rifampin Interact with steroids. *Int J Lepr*, v.14, p.610. 1979
75. KABRA, N.S.; NANAVATI, R.N.; SRINIVASAN, G. Neonatal methemoglobinemia due to trasnplacental transfer of dapsone. *Indian Pediat* ,v. 35(6), p. 553-555. 1998
76. KATOCH, K. et al. Chemotherapy trial in paucibacillary leprosy using c1ofazimine. *Indian Journal of Leprosy* v.71, p.311-324.1999
77. KHATSENKO, O.G. et al. Nitric oxide is a mediator of the decrease in cytochrome P450-dependent metabolism caused by immunostimulants. *Proc Acad Sci. USA* 90: 11147-11151. 1993
78. KOKWARO, G.O. et al. Effect of malaria infection and endotoxin-induced fever on phenacetin O-deethylation by rat live microsomes. *Biochem Pharmaeol*, v. 2445(6), p.1235-41.1993
79. KOKWARO, G.O. et al. Effect of malaria infection and endotoxin-induced fever on the metabolism of antypirine and metronidazole in the rat. *Biochem Pharmaco*, v. 45(6), p.1243-1249. 1993
80. LI, H.Y. et al. Fixed-duration multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* ,v.65(2), p.230-237.1997
81. LOCKWOOD, D.N. Leprosy elimination – a virtual phenomenon or a reality – *BMJ* , v. 324, p.1515-1518. 2002

82. LOCKWOOD, D.N. Leprosy. *Clin Evid* , p.709-720.2002
83. MACHADO, P. et al. Production of host-protective (IFN-gamma), host-impairing (IL-10, IL-13) and inflammatory (TNF-alfa) cytokines by PBMC from leprosy patients stimulated with mycobacterial antigens. *Eur J Dermatol*, v.8(2), p.98-103.1998
84. MACHADO, K. Agora, de olho nos jovens: Controle da Hanseníase. **Radis: Comunicação em Saúde**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. n. 68. Abril
85. MAGALHÃES, J. L. **A morphéa no Brasil**. Rio de Janeiro: [s.n.], 1882
86. MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A.; PENNA, G.O.; ANDRADE, A.L.S.S. Endemias e Epidemias Brasileiras, Desafios e Perspectivas de Investigação Científica: Hanseníase. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 5, p. 273 – 285, 2002
87. MASON, G.H.; ELLIS-PEGELER, R.B.; ARTHUR, J.F. Clofasimine and eosinophilic enteritis. *Lepr Rev* ,v. 48, p.175-180.1977
88. MATSUOKA, M.; KASHIWABARA, Y.; NAMISATO, Y. A *Mycobacterium leprae* isolate resistant to dapsone, rifampin, ofloxacin and sparfloxacin. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 68, n. 4, p. 452-455, 2000
89. MAURANO, F. **Tratado de leprologia**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1994. v.1 – Historia da lepra no Brasil e sua distribuição geográfica
90. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle da hanseníase: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro de: DNDS/NUTES, 1989
91. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Hanseníase. Atividades de controle de procedimentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001
92. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde, 2002
93. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Portaria Conjunta N° 125, de 26 de março de 2009.
94. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, SVS. Hanseníase no Brasil – dados e indicadores selecionados. Avaliação Anual, 2009
95. MIHALY, G.M. et al. Decreased hepatic elimination of pyrimethamine during malaria infection. *Biochem Pharmacol* v. 36(17), p.2827-2829.1987
96. MIRA, M.T. et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature* v.427 ,p.636-40. 2004
97. MONTEIRO, Y.N. História e Poder no Estado de São Paulo. In: **Hanseníase Internacionalis**. v. 12. São Paulo, 1987

98. MORGAN, E.T. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug Metab Dispos* v. 29(3), p.207-212. 2001
99. MORAES, M.O. et al. Interleukin- 10 promoter single-nucleotide polymorphisms as markers for disease susceptibility and disease severity in leprosy. *Genes Immun.* v, 5(7), p.592-595.2004
100. MOREIRA, T.A. A panorama of Hansen's disease: present status and perspective. **Hist. Cienc. Saúde-Manguinhos**, 2003. V..10, suppl.1. p. 291 - 307
101. NERY, J.A.C. et al. Reactional states in multibacillary hansen disease patients during multidrug therapy. *Rev Inst Med Trop, São Paulo*, v. 40(6), p.363-370. 1998
102. NIPIN, B. et al. Lepromatous Lymphadenitis masquerading as lymphoma, *Lepr Rev* , v. 76, p. 87-90.2005
103. NORMAN, G. et al. Secondary rifampin resistance following multi-drugtherapy – a case report. *Int J Lepr*,v.71(1), p. 18-21. 2003
104. OCHOA, M.T. et al. T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. *Nat Med* ,v. 7(2), p. 174-179.2001
105. OLIVEIRA, M.H. P. de. ROMANELLI, Geraldo.Os efeitos da hanseníase em homens e mulheres: um estudo de gênero. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro.1998.14 . 1: 51 – 60 . jan – mac
106. OPPROMOLLA, D. V. A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 1981
107. OPROMOLLA, D.V.A.; COSTA, H.C.; OLIVEIRA, P.R.D. Resistência medicamentosa múltipla secundária na hanseníase. *Hansen Int*, v.18(1,2), p.11-16. 1993
108. PEARSON, J.M.H. et al. Dapsone-resistant leprosy in Ethiopia. *Lepr Rer* v.41, p.155-167.1979
109. PENNA, G.O.; PEREIRA, G.F.M.; MOREIRA, M.B.R. **Guia para o Controle da Hanseníase**. Brasília (DF). Ministério da Saúde, 2002.
110. PENNA, G.O.; PINHEIRO, A.M.C.; HAJJAR, L.A. TALIDOMIDA: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 76, p.632-633.1998
111. PENNA, G.O.; PINHEIRO, A.M.C.; HAJJAR, L.A. TALIDOMIDA: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 73, p. 501-517, 1998
112. PENNA, G.O.; MARTELLI, C.M.T.; III; STEFANI, M.M.A.; MACEDO, V.O.; MAROJA, M.F.; CHAUL, A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso

- hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 80, n. 5, p. 511-520, 2005
113. PIGNATARO, P. et al. Leprosy and AIDS: two cases of increase inflammatory reactions at the start of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ,v. 23.p. 408-411.2004
 114. PINTO, P.G.H.R. O estigma do pecado: a lepra durante a Idade Média. *PHYSIS – Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v.5, n.1, p. 131-144, 1995.
 115. PORTARIA Nº 125/SVS – SAS, Ministério da Saúde do Brasil – 26 de março de 2009.
 116. QUAGLIGATO, R.; BECHELLI, L.M.; MARQUES, R.M. Bacterial negativity and reactivations (relapse) of lepromatous patients under sulphone treatment. *Int J Lepr* ,v.38, p.250-263,340. 1970
 117. QUEIROZ, M.S.; PUNTEL, M.A. **A endemia hansênica**: uma perspectiva multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997
 118. RAMU, G. Clinical features and diagnosis of relapses in leprosy. *Índia J Lepr*, v.67, p.45-49.1995
 119. REMME, J.H.F. et al. Strategic emphases for tropical diseases research: a TDR perspective. *Trends in Parasitology*, v. 28(2), p.109-129. 2002
 120. REMUS, N.; ALÇAIS, A.; ABEL, L. Human genetics of common mycobacterial infections. *Immunol Res*,v. 28(2), p.109-129.2003
 121. SAMPAIO, E.P. et al. Cellular immune response to *Micobacterium leprae* infection in human immunodeficiency vírus-infected individuals. *Infect Immun*, v. 63(5), p.1848-1854.1995
 122. SAMPAIO, E.P. et al. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of the erythema nodosus leprosum. *J Infect Dis* ,v. 268, p.408-414.1993
 123. SAMPAIO, E.P. Effect of rhu INF-gamma treatment in multibacillary leprosy patients. *Int J Lepr* ,v. 64, p.268-273.1996
 124. SAMPAIO, E.P. Prolonged treatment with recombinant interferon gama induces erythema nodosus leprosum in lepromatous leprosy. *J Exp Med*, v.175, p.1729-1737.1992
 125. SAQUETON, A.et al. Dapsone and peripheral motor neuropathy. *Artch Dermatol*, v. 100, p.214-217. 1969
 126. SARNO, E.M.; GRAU, G.E.; LMNERY, J.A. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha and inteleuking-1 beta during leprosy states. *Clin Exp Immunol*, v. 84, p.103-108.1991

127. SARNO, E.M.; SAMPAIO, E.P. The role of inflammatory cytokines in the tissue injury of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v.64, (a Suppl):S69-73; discussion S73-4.1996
128. SEWER, M.B.; KOOP, D.R.; MORGAN, E.T. Endotoxemia in rats is associated with induction of the P450A subfamily and suppression of several other forms of cytochrome P450. *Drug Metab Dispos*, v.24(4), p.401-7.1996
129. SEWER, M.B.; KOOP, D.R.; MORGAN, E.T. Differential inductive and suppressive effects of endotoxin and particulate irritants on hepatic and renal cytochrome P-450 expression. *J Pharmacol Exp Ther*, v.280(3),p.1445-54. 1997
130. SEWER, M.B.; MORGAN, E.T. Down-regulation of the expression of three major rat liver cytochrome P450s by endotoxin in vivo occurs independently of nitric oxide production. *J Pharmacol Exper Ther*, v.287(1), p.352-8.1998
131. SHANBON, E.J. et al. Inhibitions of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J Immunol*, v.13, p. 553-562.1981
132. SHAW, I.N. et al. Long term follow-up of multibacillary patients with high BI treated with WHO-MDT regimen for a fixed duration of two years. *Int J Lepr*, v. 68, p.405-409.2000
133. SHAW, I.N. NATRAJAN, M.M.; RAO, G.S.; JESUDASAN, K.; CHRISTIAN, M.; KAVITHA, M. Long-term follow up of multibacillary leprosy patients with high BI treated with WHO/MDT regimen for a fixed duration of two years. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases** v.68, n. 4, p.405-409, 2000.
134. SHEPARD, C.S.; LEVT, L.; FASAL, P. Rapid bactericidal effect of rifampin on *Mycobacterium leprae*. *Am J Trop Med Hyg*, v.4, p.446-449.1972
135. SHETTY, V.P. et al. Primary Resistance to single and multiple drugs in Leprosy – a mouse food pad study *Lepr Rev*, v.67.1996
136. SKOLKICK, J.L. et al. Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy. *JAMA*, v.236, p.1392. 1976
137. SMITH, C.M, SMITH, W.C. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 Study Group. *Mucosal Immunology of Leprosy. J Infect*,v.41, p.137-142.2000
138. SOUZA – ARAÚJO, H.C. **História da Lepra no Brasil**. Período Republicano (1890-1952). Brasília: Imprensa Nacional, 1956, v. 3, p. 117 – 383
139. SRIVASTAVA, P.; PANDEY, V.C. Studies on hepatic mitochondrial cytochrome P-450 during *Plasmodium yoelii* infection and pyrimethamine treatment in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*, v.46(1), p.19-22.2000

140. STADLER, J. et al. Inhibition of cytochromes P4501A by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* v. 91, p.3559-3563.1994
141. STEINHOFF, U.; KAUFMANN, S.H.E. Specific lysis by CD8 + T- cells Scwann cells expressing *Mycobacterium leprae* antigens. *Eur J Immunol*,v. 8, p. 969-972.1998
142. SUGITA Y, SUGA C, ISHII N, NAKAJIMA H. A case of relapsed leprosy successfully treated with sparfloxacin. *Archives of Dermatology*, v. 132, p. 1397-1398, 1996
143. TALHARI, S. et al. *Dermatologia Tropical* – Hanseníase, 4ª edição, Manaus,216 págs. 2006.
144. TALHARI, S. et al. Pentoxifilline may be useful treatment of type 2 leprosy reaction. *Lepr Rev*, v. 66, p.261-263. 1995
145. TALHARI, S. et al. Sulfono-resistência secundária – Comprovação laboratorial em seis casos. *An Bras Dermat* ,v. 60, p.175-178.1985
146. TALHARI, S. et al. Pentoxifylline may be useful in the treatment of the type 2 leprosy reaction. *Lepr Rev* ,v. 66, p. 261-263.1995
147. TALHARI, S.; PENNA, G.O. Reflexões sobre a política global de controle da hanseníase. Carta ao Editor. *Rev Soc Brás Med Trop*,v. 38(4), p. 362-364.2005
148. TALHARI, S. et al. Tratamento da hanseníase – Resultados com o esquema OMS/81 em pacientes tuberculoides e indeterminados. *An Brás Dermat*,v. 63 (supl). p. 284-286.1988
149. TALHARI, S. Leprosy control in the state of Amazonas, Brasil based on multidrug therapy (MDT). LEP/WP/EC87. WHO, 1987
150. UHL, K. et al. Effects of Plasmodium berghei infection on cytochromes P-450 2E1 and 3A2. *Eur J Drug Metab Pharm*, v.24(2), p.169-176
151. VAN BRAKEL et al. The INFIR Cohort Study: investigations, detections and pathogenesis of neuropathy and reations in leprosy. Methods and baseline results of a cohort of multibacillary leprosy patients in North Índia. *Lepr Rev* , v. 76, p.14-34.2005
152. VASCONCELOS, J.M.L., Análise do repasse de recursos financeiros, no biênio 1997/1998, a municípios prioritários para o alcance de meta de eliminação da hanseníase no Brasil, 2002
153. VELLOSO, A. P.; ANDRADE, V. **Hanseníase: cura para eliminar**. Porto Alegre: Edição das Autoras, 2002
154. VIJAYAKUMARAN, P.; JESUDASAN, K.; MANIMOZHI, N. Fixed – duration therapy (FDT) in multibacillary leprosy; efficacy and complications. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v.64(2), p.123-127. 1996

155. VIJAYAKUMARAN, P. et al. Does MDT arrest transmissions of leprosy to household contacts? *Int J Lepr Other Mycobact Dis*, v.66, p.125-130.1998
156. VISSCHEDIJK, J. et al. Review: *Mycobacterium leprae*- millennium resistant! – Leprosy control in the threshold of a new era. *Tropical Medicine and International Health*, v.5(6), p.388-399.2000
157. VISSCHEDIJK, J., Engelhard, A., Lever, P., Grossi, M. A., & Feenstra, Leprosy control strategies and the integration of health services: an international perspective. **Caderno de .Saúde Pública**, 2003.v. 19, n. 6, p. 1567-1581.
158. WATERS, M.F.R.; HELMY, H.S. The relationship of dapsone (DDS) therapy to erythema nodosus leprosum. Is it direct or indirect? *Lepr Rev*, v. 45, p. 299.1974
159. WATERS, M.F.R. et al. Ten years of dapsone in lepromatous leprosy: clinical, bacteriological and histopatological assessment and the finding of viable leprosy bacilli. *Lepr Rev*, v. 45, p.288-298.1974
160. WATERS, M.F.R. et al. Rifampicin for lepromatous leprosy: Nice years experience. *Brit Med J*, v.1, p.133.1978
161. WATERS, M.F.R.; REES, R.J.W. Changes in the morphology of *Mycobacterium leprae* in patients under treatment. *Int J Lepr*, v. 30, p. 266-277.1962
162. WEDDELL, G.; PALMER, E. The pathogenesis of leprosy: an experimental approach. *Lepr Rev*, v.34, p.57. 1963
163. WETH, V.P. Management and treatment with systemic glucocorticoids. *Advances in Dermatology*, Mosby-Year Book, v.8, p.81-98.1993
164. WHITE, N.J et al. Quinine pharmacokinetics and toxicity in cerebral and uncomplicated Falciparum malaria. *Am J Med* v.73(4), p.564-72.1982
165. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Tenth Meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control. *New Delhi, Índia*, 23 April 2009
166. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy situation, 2007. *Weekly Epidemiology Record* 2, p. 225-232. 2007
167. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (Plan period: 2006-2010) WHO/CDS/CPE/CEE/2005.53
168. XIANG-SHENG, C. et al. An investigation of attitudes, beliefs and behavior of leprosy patients, family members and PHC workers toward multidrug therapy in Yangzhou and Dongtai districts of China. *Lepr Rev*, v.68, p.155-161.1997
169. YAMAMURA, M. et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science*, v.254(5029), p.277-279.1991

170. YAMALKAR, S.J. et al. Once-monthly rifampicin plus daily dapsone in initial treatment of lepromatous leprosy. *The Lancet*, v.29(5), p.1199-1202.1982
171. YAMALKAR, S.J.; VISCHER, W.; LAMPRENE clofasimine in leprosy *Lepr Rev*, 50, p.135-144.1979
172. YAMANOUCHI, A. et al. **Hanseníase e Sociedade**: um problema Sempre atual. Anais Brasileiro de Dermatologia, Rio de Janeiro: ECN – Editora Científica Nacional Ltda. v. 68, p.396, nov/dez. 1993

17. APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAR DE UMA PESQUISA MÉDICA

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica chamada: "ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE; INFLUÊNCIAS DAS FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS, coordenada pelo médico Dr. Heitor de Sá Gonçalves.

INFORMAÇÃO SOBRE A PARTICIPAÇÃO

Você foi convidado a participar de uma pesquisa médica. É importante que você entenda os princípios gerais que se seguem e que serão aplicados a todos os participantes deste estudo: (1) Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade; (2) Sua participação é totalmente voluntária; (3) Você poderá interromper sua participação antes ou em qualquer momento do estudo. Sua recusa em participar não envolverá punição ou perda de seus direitos constituídos; (4) Depois de lidas as explicações, você pode fazer qualquer pergunta que desejar, para o claro entendimento da natureza do estudo e que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

Este estudo está sendo realizado em Fortaleza e é de responsabilidade do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia e da Unidade de Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo deste estudo é saber se as diversas formas de hanseníase podem influenciar os efeitos dos remédios utilizados para o tratamento. Não vamos interferir no seu tratamento, que será feito com os medicamentos habituais e seguros que tratam todos os pacientes de hanseníase.

PROCEDIMENTOS A SEREM SEGUIDOS

Se você concordar em participar deste estudo, após o diagnóstico de Hanseníase, antes de lhe dar os remédios vamos fazer um exame de sangue para acompanhar melhor a evolução de seu tratamento. Também faremos a retirada de um pequeno pedaço de tecido de sua pele, no local aonde existem lesões de Hanseníase. Estes exames são importantes e são normalmente utilizados para o diagnóstico correto de sua doença. Caso você concorde em participar deste estudo você fará os mesmos exames de sangue nas outras visitas de acompanhamento de tratamento. A duração da sua participação será por um período de 07 (sete) meses.

RISCOS, DANOS E DESCONFORTOS

É importante que você saiba que os riscos envolvendo sua participação no estudo são mínimos e relacionados com a realização dos exames laboratoriais. Somente

peças qualificadas irão colher sangue dos pacientes voluntários desta pesquisa. Todo o material utilizado será descartável. A retirada de sangue é um procedimento seguro e pode causar um leve desconforto, além de uma mancha roxa pequena no local da picada que freqüentemente resolve sem maiores problemas.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A não ser pelo atendimento médico, você não receberá nenhum benefício financeiro pela sua participação neste estudo. Estima-se que durante o período de sua participação no Estudo você terá como despesa apenas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até ao Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia para as consultas médicas e exames laboratoriais que já são realizados normalmente para o controle de sua doença. Com esses exames poderemos acompanhar melhor sua resposta ao tratamento.

Os remédios e os exames laboratoriais são fornecidos gratuitamente e de responsabilidade do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia.

COMPROMISSO DE CONFIDENCIALIDADE DA IDENTIDADE DO VOLUNTÁRIO

Os registros de sua participação como sujeito dos estudos serão mantidos confidenciais. Entretanto, estes registros poderão ser do conhecimento dos representantes do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia, como parte da responsabilidade deste órgão em acompanhar a pesquisa. Seu nome nunca será usado em nenhum relatório deste estudo.

SUA PARTICIPAÇÃO PODE SER SUSPensa SEM SUA PERMISSÃO

Sua participação neste estudo poderá ser interrompida se você apresentar condições de saúde que representem riscos para você na opinião dos médicos do estudo.

NOVOS ACHADOS SIGNIFICATIVOS

Qualquer informação importante que surgir durante sua participação no estudo e que possa afetar a sua saúde será levada ao seu conhecimento.

NÚMERO DE VOLUNTÁRIOS ENVOLVIDOS NO ESTUDO

Serão admitidos 60 pacientes neste estudo.

Se você não entendeu alguma parte deste documento/explicação, pergunte ao investigador antes de assinar.

Se você concorda com o exposto acima, leia e assine o documento abaixo.

Eu, _____ em pleno gozo das minhas faculdades mentais, com 18 anos de idade ou mais faço-me voluntário para participar no estudo denominado **ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE**;

INFLUÊNCIAS DAS FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS. As implicações de minha participação voluntária, incluindo a natureza, duração e objetivo do estudo, os métodos e meios através dos quais deve ser conduzido e as inconveniências e riscos que podem ser naturalmente esperados foram explicados a mim. Tive a oportunidade de esclarecer outras dúvidas que eu tinha a respeito do estudo e obtive resposta para estas dúvidas. Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo. Entendo também que em qualquer momento posso revogar meu consentimento e retirar-me do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perda de direitos. Minha recusa em participar não resultará em punições ou perdas dos benefícios a que tenho direito. Eu receberei uma cópia da declaração e do documento de consentimento.

Fortaleza, ____/____/____

| Nome do voluntário | Data | Assinatura |
|---|------|------------|
| Nome da Testemunha (somente necessário se o voluntário não souber ler) | Data | Assinatura |

Por favor, entre em contato com uma das pessoas abaixo caso você tenha perguntas ou qualquer dúvida relacionadas com esta pesquisa médica, ou com o seu atendimento nesta unidade de saúde.

Dr. Heitor de Sá Gonçalves. Endereço: Rua Pedro I, 1033 - Centro - Fortaleza - Ceará; Telefones: 3101.5431 / 9988.0777.

Dra. Maria Araci Pontes. Endereço: Rua Pedro I, 1033 - Centro - Fortaleza - Ceará. telefones: 3101.5452/9981.8124

APÊNDICE B: Formulário de Relato de Caso (CRF) - Sumário

| | |
|--|------------------------|
| CENTRO DE DERMATOLOGIA DONA LIBÂNIA - FORTALEZA (CE) | |
| ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE; INFLUÊNCIAS DAS FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS | |
| INICIAIS DO PACIENTE: | Nº DO PACIENTE: |

| SUMÁRIO | | |
|----------|--|-----------|
| | Cronograma de Procedimentos | 47 |
| | Folha de Instruções Gerais | 02 |
| 1 | Bloco I – Instruções para as visitas do estudo | |
| 1.1 | Instruções para VISITA 1 - Seleção de pacientes | 04 |
| 1.2 | Instruções para VISITA 2 – 1ª dose MDT | 11 |
| 1.3 | Instruções para VISITA 3 – 24 h após a 1ª dose MDT | 15 |
| 1.4 | Instruções para VISITA 4 – 7 dias após a 1ª dose MDT | 18 |
| 1.5 | Instruções para VISITA 5 – 2ª dose MDT | 22 |
| 1.6 | Instruções para VISITA 6 – 3ª dose MDT | 27 |
| 1.7 | Instruções para VISITA 7 – Alta do Estudo | 31 |
| 2 | Bloco II - Formulários do estudo | |
| 2.1 | Critérios de Inclusão e Exclusão do Estudo | 05 |
| 2.2 | Avaliação clínica/ dermatológica VISITA 1 – Início do Estudo | 06 |
| 2.3 | Exame de nervos periféricos – VISITA 1 – Início do Estudo | 07 |
| 2.4 | Avaliação simplificada das funções neurais – VISITA 1 – Início do Estudo | 08 |
| 2.5 | Classificação do grau de incapacidade - VISITA 1 – Início do Estudo | 10 |
| 2.6 | Solicitação de exames laboratoriais – VISITA 1 – Início do Estudo | 10 |
| 2.7 | Ficha de dados clínicos e histopatológicos do paciente – VISITA 2 | 12 |
| 2.8 | Resultados dos exames laboratoriais – VISITA 1 – Início do Estudo | 13 |
| 2.9 | Administração e coleta relacionada a PRIMEIRA dose - VISITA 2 | 14 |
| 2.10 | Avaliação clínica/ dermatológica - VISITA 3 | 16 |
| 2.11 | Exame nervos periféricos - VISITA 3 | 16 |
| 2.12 | Solicitação de exames laboratoriais - VISITA 3 | 17 |
| 2.13 | Resultados dos exames laboratoriais - VISITA 3 | 19 |
| 2.14 | Avaliação clínica/ dermatológica – VISITA 4 | 20 |
| 2.15 | Exame nervos periféricos - VISITA 4 | 20 |
| 2.16 | Solicitação de exames laboratoriais - VISITA 4 | 21 |
| 2.17 | Resultados dos exames laboratoriais - VISITA 4 | 23 |
| 2.18 | Avaliação clínica/ dermatológica - VISITA 5 | 24 |
| 2.19 | Exame nervos periféricos - VISITA 5 | 24 |
| 2.20 | Administração e coleta relacionada a SEGUNDA dose - VISITA 5 | 25 |
| 2.21 | Solicitação de exames laboratoriais - VISITA 5 | 26 |
| 2.22 | Resultados dos exames laboratoriais - VISITA 5 | 28 |
| 2.23 | Avaliação clínica/ dermatológica - VISITA 6 | 29 |

CENTRO DE DERMATOLOGIA DONA LIBÂNIA - FORTALEZA (CE)

ESQUEMA ÚNICO DE TRATAMENTO DA HANSENÍASE; INFLUÊNCIAS DAS FORMAS CLÍNICAS NOS EFEITOS INDESEJÁVEIS DOS FÁRMACOS

INICIAIS DO PACIENTE:

Nº DO PACIENTE:

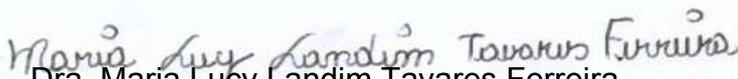
| | | |
|----------|--|----|
| 2.24 | Exame nervos periféricos - VISITA 6 | 29 |
| 2.25 | Administração e coleta relacionada a TERCEIRA dose - VISITA 6 | 30 |
| 2.26 | Solicitação de exames laboratoriais - VISITA 6 | 30 |
| 2.27 | Resultados dos exames laboratoriais - VISITA 6 | 32 |
| 2.28 | Avaliação clínica/ dermatológica - VISITA 7 – Alta do Estudo | 33 |
| 2.29 | Exame nervos periféricos - VISITA 7 – Alta do Estudo | 33 |
| 2.30 | Solicitação de baciloscopia - VISITA 7 – Alta do Estudo | 34 |
| 2.31 | Avaliação simplificada das funções neurais – VISITA 7 – Alta do Estudo | 35 |
| 2.32 | Resultados dos exames laboratoriais - VISITA 7 – Alta do Estudo | 47 |
| 3 | Bloco III - Formulários Diversos | |
| 3.1 | Ficha de Diagnóstico e acompanhamento de episódios reacionais | 38 |
| 3.2 | Ficha de Resultados dos exames Baciloscópicos | 39 |
| 3.3 | Ficha de Resultados da Proteína C Reativa | 39 |
| 3.4 | Registro da dose investigacional | 40 |
| 3.5 | Ficha de Resultados da Dosagem Analítica dos Fármacos | 40 |
| 3.6 | Ficha de registro de efeitos adversos | 41 |
| 3.7 | Ficha de registro de medicação concomitante | 42 |
| 3.8 | Comentários de eventuais efeitos adversos graves | 44 |
| 3.9 | Ficha de Retirada do estudo | 45 |

CRONOGRAMA DE PROCEDIMENTOS

| Avaliação / Visitas | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Assinatura do termo de consentimento | X | | | | | | |
| Avaliação clínica/dermatológica | X | | X | X | X | X | X |
| História de tratamento nos 5 anos anteriores | X | | | | | | |
| Exame de nervos periféricos | X | | X | X | X | X | X |
| Baciloscopia | X | | | | | | X |
| Histopatologia | X | | | | | | |
| Classificação de incapacidades | X | | | | | | X |
| Coleta para dosagem fármacos | | X | | | X | X | |
| Hemograma completo e bioquímica | X | | X | X | X | X | X |
| Proteína C reativa | X | | X | X | X | X | X |
| Registro da dose supervisionada | | X | | | X | X | |
| Efeitos adversos | | | X | X | X | X | X |
| Uso de medicação simultânea | X | X | X | X | X | X | X |
| Estudo reações hansênicas | X | X | X | X | X | X | X |

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL EM DERMATOLOGIA SANITÁRIA DONA LIBÂNIA - CDERM

| ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA | | | |
|--|--|---|--|
| Registro do Projeto CEP/CDERM - 002/06 | | | |
| Título: Esquema Único de Tratamento da Hanseníase; Influências das Formas Clínicas nos Efeitos Indesejáveis dos Fármacos | | | |
| Pesquisador responsável: Heitor de Sá Gonçalves | | | |
| Proposição do(a) relator(a): | <input checked="" type="checkbox"/> aprovação | <input type="checkbox"/> aprovação com pendências | <input type="checkbox"/> não aprovação |
| Data da primeira análise pelo CEP/CDERM - 16/02/2006 | | | |
| Data do parecer final do projeto pelo CEP/CDERM: 16/02/2006 | | | |
| PARECER | | | |
| Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia CDERM, em sua reunião realizada em 16/02/2006, decidiu APROVAR, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos | | | |
| Observações: 1. Declaramos que a Ora. Maria Araci Pontes, membro deste CEP, não participou da avaliação do projeto em questão, abstendo-se de votar, para evitar conflito de interesses. 2. O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatório final da pesquisa ao CEP/CDERM. | | | |
| Fortaleza, 17 de fevereiro de 2006 | | | |
|  Dra. Maria Lucy Landim Tavares Ferreira Sub-Coordenadora do CEP/CDERM | | | |