



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
MESTRADO MULTIDISCIPLINAR EM PATOLOGIA  
TROPICAL**



**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM  
HANSENÍASE PAUCIBACILAR SUBMETIDOS A ENSAIO  
CLÍNICO COM OFLOXACIN**

**ISABEL CRISTINA DE CARVALHO LIMA**

**MANAUS  
2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
MESTRADO MULTIDISCIPLINAR EM PATOLOGIA  
TROPICAL**

**ISABEL CRISTINA DE CARVALHO LIMA**

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM  
HANSENÍASE PAUCIBACILAR SUBMETIDOS A ENSAIO  
CLÍNICO COM OFLOXACIN**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Amazonas, como parte do requisito para obtenção de título de Mestre em Patologia Tropical na área de concentração “Diagnóstico e Controle”.

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça de Souza Cunha**

**Colaborador: Dr. Antônio Pedro Mendes Schettini**

**MANAUS  
2009**

Ficha Catalográfica  
(Catalogação realizada pela Biblioteca Central da UFAM)

Lima, Isabel Cristina de Carvalho.

*L732a* Análise retrospectiva de pacientes com Hanseníase paucibacilar submetidos a ensaio clínico com Ofloxacin / Isabel Cristina de Carvalho Lima. - Manaus: UFAM, 2009.  
96 f.

Dissertação (Mestrado em Patologia Tropical) — Universidade Federal do Amazonas, 2009.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria da Graça de Souza Cunha

1. Hanseníase 2. Doenças micobacterianas 3. Hanseníase - Tratamento I. Cunha, Maria da Graça de Souza II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

CDU 616-002.73(043.3)

**ISABEL CRISTINA DE CARVALHO LIMA**

**ANÁLISE RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM  
HANSENÍASE PAUCIBACILAR SUBMETIDOS A ENSAIO  
CLÍNICO COM OFLOXACIN**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Amazonas como parte do requisito para obtenção do título de Mestre em Patologia Tropical na área de concentração “Diagnóstico e Controle”.

Aprovado em 30 de junho de 2009

**BANCA EXAMINADORA**

Prof.<sup>ª</sup> Dra. Maria da Graça Souza Cunha, Presidente  
Fundação Alfredo da Matta

Prof. Dr. David Lopes Neto, Membro Interno  
Escola de Enfermagem- UFAM

Prof.<sup>ª</sup> Dra. Kátia Torres, Membro Externo  
Fundação HEMOAM

## **DEDICATÓRIA**

A minha mãe, pelo exemplo de sua vida e pela constante presença, apoio e confiança em meu trabalho;

Ao meu esposo Alex, sempre ao meu lado nos momentos decisivos;

A meu filinho Pedro, que com seu sorriso alegre e feliz, apesar de ainda não entender nada, é minha maior fonte de inspiração e estímulo para superar qualquer obstáculo;

E, a Deus, que me deu saúde e sabedoria para, sob sua égide, curar e minimizar o sofrimento do próximo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria da Graça Cunha pela segurança na orientação deste trabalho e pela delicadeza com a qual buscou desenvolver minha qualificação profissional

À direção da Fundação Alfredo da Matta, através da diretora Dra Adele Benzaken e Dra Paula Bessa Rebello, pelo apoio quanto a minha liberação nas várias etapas do trabalho;

Aos colegas do departamento de ensino e pesquisa da FUAM em especial a Megumi Sadahiro pela sua valiosa contribuição em todas as etapas deste trabalho e principalmente por ter acreditado sempre nas minhas possibilidades.

Aos colegas da gerência de epidemiologia – Valderiza Pedrosa e Felicien Vasquez pela paciência nas tantas idas e vindas para a realização do estudo estatístico.

Aos colegas do arquivo da FUAM pela constante boa vontade e disponibilidade em ajudar

Aos colegas Júlio César Sampaio e Ana Célia, pela disponibilidade e presteza em ajudar na correção das referências bibliográficas e solicitação de artigos científicos.

Aos colegas do curso de mestrado em especial a Dra. Patrícia Morais por compartilhar os momentos de angustia e alegria inerentes às etapas deste processo.

Ao Dr. Antônio Schettini pelo incentivo e sugestões essenciais no desenvolvimento deste trabalho.

À minha querida mãe, constante colaboradora em todos os aspectos deste trabalho, minha fonte de inspiração em matéria de responsabilidade e esforço e com quem eu sabia que podia contar quando me ocorreram dúvidas e inquietações;

À minha querida irmã Isa Mary, meu sobrinho Marcelo e meu esposo Alex, que me auxiliaram nas dúvidas na digitação;

À minha amiga Socorro, que com seu contagiante e constante bom humor me tranquilizava, e acima de tudo, por ter se desdobrado nos cuidados com meu filho Pedro, permitindo-me assim, com tranquilidade, a conclusão desse trabalho;

## RESUMO

Hanseníase, doença infecciosa causada pelo patógeno intracelular *Mycobacterium leprae* afeta, principalmente, pele e nervos sendo endêmica no Brasil. Com o objetivo de instituição da poliquimioterapia (PQT) os pacientes com hanseníase podem ser classificados como multibacilares (MB) ou paucibacilares (PB). Seis meses de duração da PQT para casos PB é ainda um longo período. Forte atividade bactericida contra o *M. leprae* pelo pefloxacin e ofloxacina foi relatada. Foi realizada análise retrospectiva, a partir de prontuários médicos, de 142 pacientes com hanseníase PB que participaram de estudo multicêntrico duplo cego, randomizado delineado e coordenado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). O ensaio clínico foi executado de outubro de 1992 a junho de 1994, e teve como objetivo comparar esquema terapêutico de curta duração contendo ofloxacina e rifampicina com esquema PQT/PB padrão. Os pacientes foram seguidos por período médio de 13 anos pós alta medicamentosa. Foram detectados como casos de recidiva os pacientes que apresentaram aumento do número ou tamanho das lesões, sem resposta a pelo menos dois cursos de corticóide e/ou acometimento de novos troncos nervosos. Dos 142 pacientes incluídos no ensaio 133 (93,7%) concluíram os esquemas terapêuticos propostos. Destes, 66 utilizaram o esquema rifampicina-ofloxacina por 28 dias e 67 o esquema PQT/PB padrão por 6 meses. O grupo que utilizou ofloxacina apresentou 5 (7,6%) casos de recidiva, um desses casos com 2,4 anos de seguimento pós alta e os quatro restantes com mais de 6 anos pós alta. No grupo PQT/PB padrão, houve quatro (6,0%) recidivas, três delas ocorreram entre 2,9 e 4,2 anos pós alta medicamentosa e uma ocorreu após 13 anos de seguimento. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação a taxa de recidiva. Os episódios reacionais ocorreram em 19,5% dos pacientes durante o tratamento e em 23,3% pós tratamento. Reação pós alta foi associada à piora do grau de incapacidade física ao final do seguimento. Características clínicas como lesões de grandes dimensões e acometimento de diferentes áreas do corpo, além do período longo de seguimento pós alta de tratamento, podem ter influenciado na ocorrência de número considerado alto de casos de recidiva encontrado nos dois grupos. A possibilidade de re-infecção não pode ser descartada especialmente nos casos com longo período para a recidiva. Os regimes terapêuticos foram bem tolerados com poucos efeitos colaterais relatados, a maioria gastrintestinais. Foi considerado que o esquema PQT-padrão ainda é a alternativa de escolha para pacientes PB sendo regime de baixo custo e maior facilidade de aplicação em campo.

Palavras chaves: hanseníase, ofloxacina, recidiva, tratamento.



## ABSTRACT

Leprosy is a chronic and infectious disease caused by the intra cellular pathogen *Mycobacterium leprae* affecting mainly the skin and the nerves been endemic in Brazil. For the purpose of implement multidrugtherapy (MDT), leprosy patients can be classified as having multibacillary (MB) or paucibacillary (PB) leprosy. The six-month duration of MDT for PB leprosy is still relatively long. Powerful bactericidal activity against *Mycobacterium leprae* by pefloxacin and ofloxacin were reported. A retrospective study was carried out based on medical files records of the 142 PB leprosy patients who were participants of a multicentric double blind randomized trial designed and coordinated by World Health Organization (WHO). The trial was carried out from October, 1992 to June, 1994 with the objective to compare the therapeutic efficacy, in terms of the relapse rate, of a regimen consisting of rifampicin and ofloxacin administered for a shorter period, compared to the standard WHO/MDT in PB leprosy. The patients were followed up for an average of 13 years after released from treatment (RFT). Relapse was confirmed if the patient showed increase in the number of skin lesions or in lesion size without good response after at least two courses of steroids, and/or new nerve trunk enlargement. From 142 patients included in the trial, 133 (93,7%) completed the allocated regimens. From these, 66 received rifampin plus ofloxacin for 28 days and 67 patients the standard MDT/PB for 6 months. The ofloxacin group showed 5(7,6) relapse cases, one of them with 2,4 years of follow up after RFT and the remain four cases with more than 6 years of follow up after RFT. Among group standard MDT/PB, 4 (6,0%) relapses were detected , three of them ranging from 2,9 years to 4,2 years after RFT and one after 13 years of follow up. No statistical significance was observed between groups regarding relapse rates. Leprosy reaction observed in 19,5% of the patients during treatment and 23,3% after RFT . Leprosy reaction after RFT was associated a worsened of the disability grade at the end of the follow up period. Clinical aspects as large lesions and involvement of the different areas of the body, besides the large follow up period, could have influenced on the high number of relapses detected in both groups. Reinfection could not be discard specially in those cases that showed a long period for relapse. The regimens were well tolerated with few reports of side effects, mainly of them gastric or intestine complains. It was considered that standard WHO/MDT continues to be the alternative regimen for paucibaccilar leprosy due to its low price and more facility for field implementation.

Keywords: leprosy, relapse, ofloxacin, treatment.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Coeficiente de Detecção da Hanseníase da Capital, Interior e Estado Amazonas – 1989 a 2008 .....	23
<b>Gráfico 2</b>	Frequência dos efeitos colaterais encontrados nos pacientes incluídos no estudo .....	62
<b>Gráfico 3</b>	Frequência de recidiva entre os pacientes que concluíram o tratamento .....	63

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características básicas dos pacientes incluídos no estudo.....	53
<b>Tabela 2</b>	Frequência dos efeitos colaterais encontrados nos pacientes incluídos no estudo .....	58
<b>Tabela 3</b>	Frequência de recidiva entre os pacientes que concluíram o tratamento .....	61
<b>Tabela 4</b>	Distribuição dos pacientes com recidiva com relação ao esquema terapêutico .....	65
<b>Tabela 5</b>	Média do número de troncos nervosos afetados ao diagnóstico dos casos de recidiva .....	66
<b>Tabela 6</b>	Frequência de episódios reacionais durante e pós alta medicamentosa nos pacientes incluídos no estudo .....	67
<b>Tabela 7</b>	Distribuição dos pacientes que apresentaram reação em relação ao esquema terapêutico .....	70
<b>Tabela 8</b>	Distribuição dos pacientes com reação pós tratamento em relação ao grau de incapacidade ao final do seguimento .....	70

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

MH	Mal de hansen/ hanseníase
HI	Hanseníase indeterminada
HT	Hanseníase tuberculoide
HV ou HL	Hanseníase virchowiana
PQT	Poliquimioterapia
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
MB	Multibacilar
PGL1	Glicolípídeo fenólico 1
MS	Ministério da Saúde
IB	Índice baciloscópico
DDS	Dapsona
RMP	Rifampicina
OFLO	Ofloxacina
mg	Miligramas
FUAM	Fundação Alfredo da Matta

## Sumário

1. INTRODUÇÃO .....	16
1.1- A doença hanseníase .....	16
1.2- Transmissão: .....	16
1.3- Cultura, inoculação e aspectos laboratoriais: .....	16
1.4- Patogenia: .....	17
1.5- Classificação da hanseníase .....	18
1.6- Sorologia .....	20
1.7- Epidemiologia .....	21
1.8- Co-infecção Hanseníase – Vírus da imunodeficiência humana –HIV .....	24
1.9- Tratamento e drogas utilizadas .....	25
1.9-1. Drogas utilizadas: .....	27
1.9-1.1. Rifampicina .....	27
1.9-1.2. Sulfonas .....	28
1.9-1.3. Clofazimina .....	28
1.9-1.4. Minociclina .....	29
1.9-1.5. Claritromicina .....	29
1.9-1.6. Quinolonas .....	29
1.10- Reação e recidiva .....	34
1.11- O estudo multicêntrico: .....	40
2. OBJETIVOS .....	42
2.1- Geral .....	42
2.2- Específicos: .....	42

3. METODOLOGIA .....	43
3.1- METODOLOGIA DO ESTUDO MULTICÊNTRICO INTERNACIONAL .....	43
3.1-1. Modelo de estudo.....	43
3.1-2. Universo do estudo .....	43
3.1-3. Alocação de regimes terapêuticos .....	44
3.1-4. Procedimentos clínicos: .....	44
3.1-5. Esquemas terapêuticos testados:.....	45
3.1-6. Frequência de exames durante o tratamento .....	46
3.1-7. Teste para HIV: .....	46
3.1-8. Suspensão do tratamento:.....	46
3.1-9. Seguimento pós tratamento: .....	47
3.1-10. Aspectos éticos:.....	49
3.2- METODOLOGIA DO ESTUDO ATUAL.....	49
3.2-1. Modelo de Estudo .....	49
3.2-2. Universo de estudo.....	49
3.2-3. Revelação dos códigos .....	50
3.2-4. Instrumentos de coleta .....	50
3.2-5. Aspectos éticos .....	51
3.2-6. Análise estatística .....	52
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	53
4.1- Características gerais dos pacientes incluídos no estudo: .....	53
4.2- Evolução clínica .....	56
4.3- Ocorrência de episódios de recidiva.....	58
4.4- Ocorrência de episódios reacionais .....	66
CONCLUSÕES .....	72

REFERÊNCIAS .....	74
APÊNDICE A – Ficha de Acompanhamento .....	82
ANEXO I–Estudo multicêntrico.....	84
ANEXO III–Revelação dos Códigos dos pacientes .....	95
ANEXO 4 - SUMÁRIO DOS CASOS DE RECIDIVA EM DOENTES COM HANSENÍASE PAUCIBACILAR.....	98
ANEXO 5 .....	99
ANEXO 6 – REPRESENTAÇÃO DAS LESÕES .....	100

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1- A doença hanseníase

A hanseníase é uma doença infecciosa transmitida de pessoa para pessoa, no convívio com doentes de formas multibacilares contagiantes sem tratamento. Admite-se que o tempo médio de incubação varie de dois a cinco anos (TALHARI *et al*, 2006). A hanseníase apesar de não ser mortal, constitui sério problema de saúde pública em muitos países em quase todos os continentes.

É causada por um micorganismo denominado *Micobacterium leprae* (*M. leprae* ou bacilo de Hansen), patógeno intracelular, primeira bactéria relacionada à doença humana, em 1874 por G.A. Hansen. O genoma desta bactéria, decodificado em 2001, apresenta-se reduzido em relação ao genoma do *Mycobacterium tuberculosis*, com apenas 50% dos genes expressando proteínas. O tempo de multiplicação do bacilo é de 11 a 16 dias e apenas 1% parece permanecer viável no meio ambiente até sete dias (TALHARI *et al*, 2006).

### 1.2- Transmissão:

É realizada, principalmente, através do convívio com doentes bacilíferos antes do tratamento. As principais fontes do bacilo são as mucosas das vias aéreas superiores. Também são eliminados de hansenomas ulcerados, do leite materno, da urina e das fezes. O papel de insetos como vetores de bacilos é discutível.

### 1.3- Cultura, inoculação e aspectos laboratoriais:

Ainda não se obteve meio de cultura apropriado para o *M. leprae*. A inoculação foi conseguida pela primeira vez por Shepard em 1960 (apud TALHARI *et al*, 2006). Este autor conseguiu a multiplicação do *M. leprae* no coxim da pata de camundongos, durante vários



meses. Kircheimer e Stors em 1971, conseguiram infectar tatus. Verificou-se o comprometimento da pele, nervos periféricos, medula óssea, fígado baço, linfonodos, pulmões, meninges e olhos desse animal com grande quantidade de bacilos, o que possibilitou estudar os constituintes da parede celular, sistemas enzimáticos e proteínas do bacilo (apud TALHARI *et al*, 2006).

A forma do *M. leprae* é a de um bastonete reto ou ligeiramente encurvado, de 1,5 a 8 micra de comprimento por 0,2 a 0,5 de micron de largura. Cora-se em vermelho pela fucsina e não se descora pelo álcool e ácidos, é, portanto, álcool –ácido resistente. Nos esfregaços de pele e nos cortes histológicos, os bacilos são vistos isolados, em agrupamentos variados e em arranjos especiais denominados de globias. As globias representam uma característica peculiar do *M. leprae* – são arredondados, globóides, e resultam da sólida união de numerosos bacilos por uma substância chamada gleia, que torna difícil a sua associação.

#### **1.4- Patogenia:**

Para a maioria dos autores, a mucosa nasal, além de fonte de eliminação, é também, a via principal de penetração do bacilo (TALHARI *et al*,2006; SAMPAIO, RIVITTI, 2000; ). As bactérias que invadirem o organismo irão para os linfonodos e, nesse local, será desencadeado o enfrentamento entre o microorganismo e o hospedeiro. Na maioria das vezes a resposta é eficaz e elimina os bacilos, não produzindo a doença. Em alguns casos, haverá a passagem das bactérias para o sangue e, depois disseminação para a pele, nervos e ou vísceras. O período de incubação varia de dois a cinco anos podendo ser maior nos multibacilares. (TALAHARI *et al.*, 2006; ISHII, 2003).

Um fato importante na hanseníase é que, mesmo convivendo durante muito tempo e na mesma casa com um doente multibacilar sem tratamento, a maioria das pessoas não adoece. Estima-se que 90% da população tenha defesa natural contra o *M. leprae*.

### 1.5- Classificação da hanseníase

Rabello em 1937, foi um dos primeiros a estabelecer o conceito de formas polares de hanseníase. A partir da hanseníase indeterminada (HI), os pacientes sem tratamento evoluem para forma polar tuberculóide (HT) se tiverem boa resistência; ou para a forma virchowiana (HV ou HL), se não conseguirem organizar uma resposta, permitindo a multiplicação do *M. leprae*. (apud TALHARI *et al*, 2006 pag. 18).

No congresso de leprologia em Madrid, 1953, foram mantidos os critérios de Rabello, acrescentando-se um novo grupo de pacientes, a que se denominou borderline. Esse grupo também evoluía a partir da forma indeterminada; porém, apresentava aspectos clínicos que não eram característicos das formas polares HT e HV. Tratava-se de doentes interpolares.

Na década de 1960, Ridley e Jopling, propuseram uma modificação na classificação de Madrid, introduzindo o conceito espectral do MH, subdividindo os borderlines ou dimorfos em dimorfo tuberculoide, dimorfos- dimorfos e dimorfos –virchowianos. Foi mantido o conceito de polaridade da doença e também foi mantida essa classificação denominada espectral, fundamentada em parâmetros clínicos e histopatológicos (RIDLEY, D.S., JOPLING, W.H., 1966).

A definição de pacientes multibacilares e paucibacilares vem mudando desde 1981, quando o grupo de estudo da OMS recomendou a polioquimioterapia. Originalmente, pacientes multibacilares seriam aqueles com índice baciloscópico  $\geq 2$  em qualquer sítio nas baciloscopias iniciais e paucibacilares seriam aqueles com índice baciloscópico  $\leq 2$  (WHO, 1982). Poucos anos depois, o comitê de peritos da OMS em hanseníase em seu sexto encontro considerou que qualquer paciente com baciloscopia positiva deveria ser classificado como multibacilar e os com baciloscopia negativa como paucibacilar (WHO, 1988). Entretanto, existiam várias limitações a esta orientação: dificuldades de realização do exame bacteriológico em áreas endêmicas e quando realizados, dúvidas a respeito da qualidade dos

mesmos; dificuldade de detecção pela microscopia do bacilo quando em baixas densidades e ainda o fato da sensibilidade de detecção do bacilo ser melhor em tecidos profundos do hospedeiro do que no esfregaço cutâneo e deste modo, a baciloscopia de pele não refletiria a verdadeira condição do hospedeiro, no que diz respeito à presença da bactéria ( apud PARKASH, O., 2009).

Com base nestas observações, o Comitê de peritos em hanseníase em seu sétimo encontro propôs uma classificação baseada em parâmetros clínicos, em que os pacientes fossem classificados em grupos nos quais pacientes multibacilares seriam aqueles com mais de 5 lesões e pacientes paucibacilares seriam aqueles com até 5 lesões e um tronco nervoso acometido . (WHO, 1995).

Nos últimos anos, a OMS tem estimulado os países endêmicos a classificarem os pacientes segundo o número de lesões cutâneas em: pacientes com lesão única (PB), pacientes com duas a cinco lesões (PB), pacientes com mais de cinco lesões (MB). (WHO, 1998).

A classificação baseada no número de lesões também possui limitações. Não é levado em consideração nem o tamanho das lesões , nem o número de áreas corporais afetadas. Isto é importante uma vez que a imunidade protetora parece ser inversamente proporcional a estas condições clínicas enquanto que a proliferação bacteriana é diretamente proporcional visto que pacientes multibacilares possuem maior número de lesões e maior número de áreas do corpo afetadas que os paucibacilares.( PARKASH, O., 2009; WHO, 1998)

Há um consenso que classificando os pacientes com base somente no número de lesões, um número pequeno , porém significativo, de pacientes MB seriam erroneamente classificados como paucibacilares e um grande número de pacientes PB iriam receber desnecessariamente tratamento multibacilar .(CROFT *et al*, 1998)

A sensibilidade e especificidade do critério de contagem de lesões usando a baciloscopia cutânea como padrão ouro são altas e tem sido avaliadas por vários autores.

São registrados valores respectivamente para sensibilidade e especificidade de 89,6% e 83,8% , 73,6% e 85,6% e 88,6 % e 86,7% em diferentes trabalhos publicados e os autores concordam que apesar das limitações , o método ainda é a melhor escolha em termos de classificação baseada em critérios clínicos.( GALLO *et al*, 2003; CRIPPA *et al*, 2004; NORMAN *et al*, 2004).

A lesão única se refere àqueles pacientes que possuem somente lesão cutânea com perda da sensibilidade sem envolvimento de troncos nervosos. A especificidade do diagnóstico da lesão única em alguns países permanece incerta. Em geral a lesão única responde por uma proporção significativa de casos novos significando um diagnóstico mais precoce da doença . É considerada também como um indicador na avaliação do progresso de eliminação da hanseníase em áreas hiperendêmicas.

#### **1.6- Sorologia**

A avaliação da resposta terapêutica dos pacientes com hanseníase, depende basicamente da observação clínica e da medida da queda do índice baciloscópico nos esfregaços de pele, requerendo vários anos de seguimento pós tratamento. A sorologia utilizando a detecção do PGL1 (glicolípido fenólico-1) tem se mostrado um instrumento útil para o seguimento laboratorial dos doentes.

O PGL1, componente da parede celular, específico de *M. leprae*, que constitui cerca de 2% da massa total bacteriana, caracteriza-se por ser um antígeno específico do bacilo, podendo ser encontrado em tecidos, sangue circulante e na urina de pacientes multibacilares. Foi descrita sua estrutura, composta de um trissacarídeo, fenol, fitiocerol e de ácido micoseossídico. È detectado também em tatus infectados com o *M. leprae*. Este antígeno não apresenta reação cruzada com *M.tuberculosis* ou outras micobactérias (FOSS, 1997).

Várias técnicas foram desenvolvidas para a detecção do anti-PGL1, destacando-se o teste rápido e simples que pode ser utilizado com sangue ou soro, no campo e vem sendo

implementado. Trata-se de um teste semiquantitativo, e imunocromático, de um só passo, no qual o reagente de detecção com IgM anti-humano vem inserido dentro de um dispositivo. Trata-se de um teste que usa tecnologia de fluxo lateral, conhecido pela sigla MLFLOW. Uma gota de sangue é colocada no receptáculo e, se houver anti -IgM, ele se ligará ao antígeno e uma linha vermelho-marron aparecerá no visor do dispositivo, em cinco minutos.

Os testes sorológicos não podem ser utilizados para diagnóstico, pois detectam, indiretamente a presença de bacilos; portanto, não são úteis nos casos de PB, que não apresentam níveis detectáveis de anticorpos séricos. A sensibilidade desses é de 80 a 90 %, nos casos MB, e 30 a 60% nos casos PB, sendo a especificidade de 98% (TALHARI *et al*, 2006).

Os testes sorológicos têm sido utilizados para a classificação em PB e MB, mostrando-se superiores ao critério de contagem de lesões (50% de positividade sorológica contra 27% de positividade baciloscópic) (TALHARI *et al*, 2006), embora o número de lesões, tamanho das lesões e acometimento neural seja relacionado de forma proporcional com a soropositividade (SCHURING *et al*, 2006). Outras utilizações são os estudos prospectivos em contatos e ensaios com novas drogas.

Segundo Bühner-Sékula *et al* (2007) em estudo realizado com pacientes hansenianos de três países: Brasil, Nepal e Nigéria, concluíram que o ML flow pode ser usado para fortalecer a classificação reduzindo o risco de subtratamento e minimizando a necessidade da baciloscopia. Este estudo mostrou erro de classificação (realizada de acordo com o número de lesões somente) em 81% de pacientes diagnosticados clinicamente como PB e que possuíam baciloscopia e MLflow positivos. A combinação do número de lesões e MLflow mostrou sensibilidade de 94% e especificidade de 77% de acertos se comparada ao critério de contagem de lesões somente.

## **1.7- Epidemiologia**

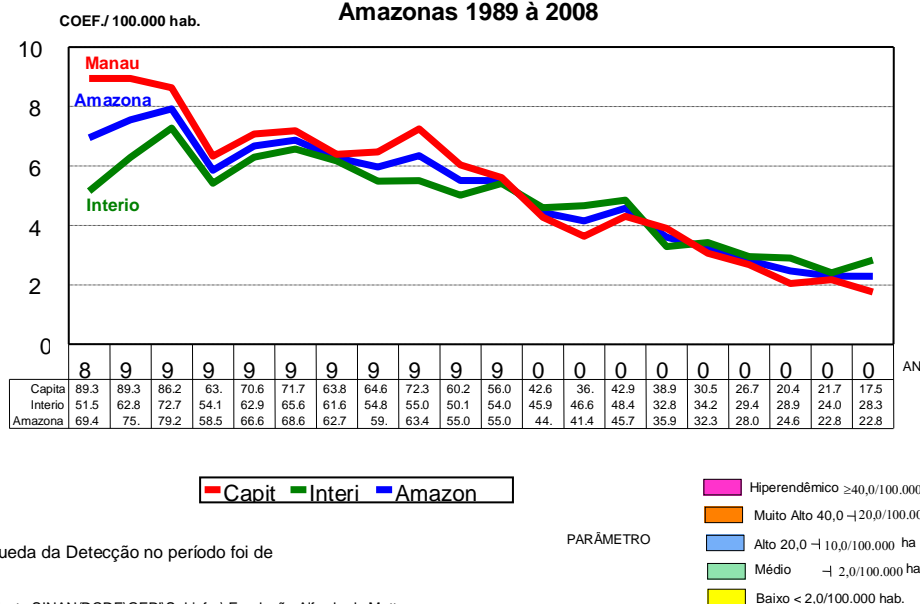
A Hanseníase ainda configura em nosso meio grave problema de saúde pública. A situação global da doença, medida em termos de número de casos novos durante o ano está estabilizando e mostra tendência á declínio. A prevalência global registrada no início de 2007 foi de 224.717 casos e o número de casos novos detectados em 2006 foi de 259 017 casos. No ano de 2008, a prevalência global foi de 212 802 casos e o número de casos novos detectados em 2007 foi de 254525 casos. A detecção de casos novos declinou em 4% quando comparado a 2006 . Entretanto três países – Brasil, Nepal e Timor- Leste no inicio de 2008, ainda não haviam atingido a meta de eliminação da doença, estabelecida pela OMS. O Brasil ocupa o segundo lugar do mundo em detecção de casos novos perdendo apenas para a índia (WHO, 2007; WHO, 2008).

No Brasil, em relatório publicado pelo ministério da Saúde, no período de 2001 a 2006, a média anual de casos novos detectados é de 47.400 casos, mantendo uma média de coeficiente de detecção geral de 2,7 / 10.000 habitantes e coeficiente médio de detecção em menores de 15 anos de 0,7/10.000 habitantes, indicando transmissão recente e ativa da doença. Em 2007, o coeficiente de detecção de casos novos alcançou o valor de 21,08/100.000 habitantes e o coeficiente de prevalência, 21,94/100.000 habitantes. (BRASIL, 2008) A Hanseníase é diagnosticada em todas as regiões do país, mantendo-se as regiões norte e centro-oeste hiperendêmicas e a região nordeste com parâmetro de endemicidade muito alto inclusive nos menores de 15 anos (BRASIL, 2007).

No Amazonas, no ano de 2006 foram notificados 810 casos novos de hanseníase, destes 331 (40,9%) eram residentes em Manaus e o restante residentes em outros 50 municípios. Em 2008 foram 762 casos novos notificados e 51,4 pertenciam a Manaus (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2008). Os coeficientes de detecção variaram de 0,3 a 17,5 /10000 habitantes e em de 2008, o coeficiente de detecção variou de 3,31 a 92,44/100.000 habitantes segundo os novos parâmetros do Ministério da Saúde. O estado é classificado

entre média e hiperendemicidade de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2008)

**Gráfico 1 - Coeficiente de Detecção da Hanseníase da Capital, Interior e Estado Amazonas 1989 à 2008**



Esforços têm sido feitos para a detecção precoce e tratamento oportuno dos casos visando o controle da endemia.

Dados também do Programa Nacional de Controle da Hanseníase de 2008 descrevem o coeficiente de detecção de casos novos de 28,94/100.000 habitantes para o sexo masculino e de 22,63/100.000 para o sexo feminino. Os valores para o sexo masculino variaram de 23,64/100.000 no ano de 2007 a 32,02/100.000 em 2003, e para o sexo feminino, de 17,78/100.000 em 2001 a 25,59/100.000 2003. (BRASIL, 2008). Dados do programa estadual de controle da hanseníase de 2008 estima uma média anual de 40% de casos novos em mulheres para o período de 2002 a 2008. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2008)

Em todo mundo, as taxas de detecção de casos de hanseníase variam consideravelmente para homens e mulheres, na maioria das áreas as taxas são maiores para homens do que para mulheres pelo menos em uma razão de 2:1. Fazem exceção alguns países africanos onde taxas de detecção são similares ou até maiores como no Kenya em que a

razão entre homens e mulheres é de 1:1 e em Burkina Faso onde a relação é de 1:1,5. (LE GRAND, 1997)

Penna *et al*, 2008 analisou dados retrospectivos de 20 anos de atendimento de 1124 casos de hanseníase em hospital universitário em Brasília e encontrou que 43,1% eram mulheres e 56,9 homens, 42% dos casos tinham entre 21 e 40 anos de idade e a maioria 92,4% tinha menos de 15 anos. A forma lepromatosa foi a mais comum seguida de todas as formas borderline e entre os paucibacilares a forma clínica mais encontrada foram os pacientes BT (17,3%) seguidos dos T (16,7%), os episódios reacionais foram encontrados em 29,2% dos casos e a reação tipo 2 foi a mais encontrada, 58,5% dos casos.

Com relação ao grau de incapacidade, o valor médio do percentual referente ao grau I de incapacidade foi de 18,0%, variando os valores de 17,6% em 2003 a 18,2% em 2004. O valor médio do percentual de incapacidade grau II foi de 5,8%, variando os valores de 5,6% em 2003 a 6,0% em 2001. Como o grau de incapacidade está relacionado com o tempo de doença, o indicador permite uma avaliação indireta da efetividade das atividades de detecção precoce de casos e da prevalência oculta, que é um parâmetro importante, cuja obtenção requer investigações específicas. (BRASIL, 2008)

No Amazonas, dos 762 casos novos detectados, 732 foram avaliados em relação ao grau de incapacidade e destes, 61 (8,3%) apresentava percentual alto de grau II de deformidade, o grau I apresentou percentual alto de casos e o grau zero foi a maioria dos casos (68,5%) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2008)

### **1.8- Co-infecção Hanseníase – Vírus da imunodeficiência humana –HIV**

Esperava-se que a coinfecção hanseníase – HIV levasse a um aumento das formas multibacilares e aumento do número de recidivas, o que não ficou evidenciado até o momento. É possível que o uso de antiretrovirais nos pacientes HIV positivos de regiões



com alta prevalência de hanseníase aumente o número de casos, particularmente das formas T e BT. A recuperação imunológica seria determinante nesses casos. (TALHARI *et al* , 2006)

Pereira e colaboradores em 2004 avaliaram 22 pacientes co-infectados e concluíram que as características clínicas, histopatológicas, imunológicas e virológicas sugerem que cada doença progride como uma infecção única . A reconstituição imunológica provocada pela terapia antiretroviral leva a episódios reacionais agudos na hanseníase e também pode levar a mudança rápida na forma clínica como relatado por Talhari et al (2008) onde dois pacientes evoluíram da forma borderline lepromatosa para borderline tuberculóide. É possível que sem a terapia antiretroviral esses pacientes não desenvolvessem sinais clínicos aparentes de hanseníase. Isto poderia explicar o pequeno número de casos de co-infecções em regiões onde as duas doenças são endêmicas e onde a terapia antiretroviral não é disponível.(TALHARI et al ,2008)

### **1.9- Tratamento e drogas utilizadas**

A polioquimioterapia (PQT), introduzida em 1982 pela Organização Mundial de Saúde constituiu um dos mais importantes avanços técnicos no controle da hanseníase (WHO, 1982). Com a finalidade de se tratar diferentes categorias de pacientes com níveis bacteriológicos diversos é recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotado pelo Ministério da Saúde classificação operacional onde pacientes são classificados como paucibacilares (PB) e multibacilares (MB).

Os regimes são efetivos e bem tolerados pelos pacientes. Entretanto, na tentativa de se prevenir a recidiva após o término do tratamento, a duração do tratamento para pacientes multibacilares é de no mínimo 2 anos e preferencialmente até a negatificação da baciloscopia para certificar a eliminação de organismos mutantes, especialmente mutantes resistentes a Rifampicina. (Ministério da Saúde, 2002). Nos pacientes paucibacilares a recomendação era de seis meses de duração do tratamento.

O esquema polioquimioterápico consiste de acordo com a forma clínica em:

Paucibacilares	Rifampicina 600mg uma vez por mês, supervisionados.
	Dapsona 100mg uma vez ao dia auto-administrados
Multibacilares	Rifampicina 600mg uma vez por mês supervisionados
	Clofasimina 300mg uma vez por mês supervisionados + 50 mg diários ou 100mg em dias alternados auto-administrados
	Dapsona 100mg uma vez ao dia auto administrados

Em um estudo multicêntrico, duplo cego, organizado pelo comitê em quimioterapia de doenças causadas por micobactérias (THEMYC) do programa de pesquisa da OMS, pacientes multibacilares com índice baciloscópico  $\geq 2$  foram randomizados em quatro grupos de 500 pacientes cada e dois dos quatro grupos, foram tratados respectivamente com regime multidroga 24 doses e 12 doses. Após 4 a 6 anos de seguimento a partir do início do tratamento e 3 a 5 anos após a conclusão do tratamento com regime de 12 doses, nenhuma recidiva foi detectada entre os dois grupos o que sugeriu que o regime multidroga de 12 doses era tão efetivo quanto o regime de 24 doses padrão (BAHONG,1998)

A eficácia de várias durações de regimes multidroga foi comparada em estudo clínico em Malawi em que 305 casos de pacientes multibacilares foram randomicamente alocados

em dois grupos e tratados respectivamente com 18 e 30 doses. Nenhuma recidiva foi observada nos dois grupos a porcentagem de pacientes que desenvolveram incapacidades foi similar nos dois grupos (PONNIGHAUS et al, 1995).

Em outro estudo, 41 pacientes que abandonaram o tratamento foram revistos. Eles foram tratados com regime multidroga por um período médio de 7 meses e não fizeram tratamento depois. No momento da revisão, que consistiu de menos de 1 ano a 5 anos de seguimento, todos os pacientes mostraram melhora clínica, 29 (71%) obtiveram negatificação da baciloscopia enquanto o índice baciloscópico ficou estacionado em 5 pacientes (12%) (GANAPATI et al, 1992).

Com base em resultados obtidos nestes estudos, A OMS, em 1997 passou a recomendar a utilização do esquema de 12 doses em até 18 meses para pacientes com hanseníase multibacilar, mantendo o mesmo esquema para pacientes paucibacilares (FRANÇA, 2000) e desde 2002 esta recomendação já se encontra nos guias para o controle da hanseníase distribuídos pelo Ministério da saúde. Os critérios de inclusão para os esquemas são os mesmos e os de exclusão seriam casos virchowianos com IB elevados, com pouca desinfiltração, um ano de tratamento irregular e que apresentassem graves reações tipo 1 ou 2. Estes deveriam, portanto, utilizar o esquema padrão de vinte e quatro doses mensais.

### **1.9-1. Drogas utilizadas:**

#### **1.9-1.1. Rifampicina**

A rifampicina possui uma excelente atividade bactericida contra O *Micobacterium leprae*. Estudos clínicos anteriores estabeleceram que uma única dose de rifampicina é capaz de reduzir o numero de microorganismos viáveis em aproximadamente  $1:10^4$  daqueles pré-tratamento. O que restaria de bacilos viáveis seriam aproximadamente  $10^6$  organismos (THELEP, 1987). Os mutantes resistentes a outras drogas que não sejam a rifampicina seriam

mortos durante o curso do tratamento e os bacilos resistentes a rifampicina somente seriam mortos pelos outros componentes dos regimes combinados. A rifampicina causa coloração laranja avermelhada na urina e fluidos corporais 48 horas após ingesta. (TALHARI, 2006; WALKER, LOCKWOOD, 2007; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Outros efeitos colaterais associados são hepatotoxicidade, trombocitopenia, psicose, síndrome pseudogripal, choque, dispnéia, anemia hemolítica e insuficiência renal (GOULART, 2000).

### **1.9-1.2. Sulfonas**

O primeiro ensaio terapêutico com a sulfona, no tratamento do MH, foi realizado em 1941. É uma droga barata e relativamente não tóxica nas doses recomendadas. Age através da competição com o ácido para-amino-benzoico (PABA) diminuindo ou bloqueando a síntese do ácido fólico bacteriano. Quando administrada na dosagem de 100mg diários, a dapsona é fracamente bactericida contra o *M. leprae*. Anemia hemolítica suave é comum durante o tratamento, porém severa anemia hemolítica pode acontecer principalmente em pacientes com deficiência da glicose 6 fosfato desidrogenase. Entre outros efeitos colaterais relatados, destacam-se a metahemoglobinemia, fotodermatite, agranulocitose, hepatite, síndrome sulfona, neuropatia periférica e síndrome nefrótica. É considerada como a principal droga, dentro do esquema polioquimioterápico, causadora de efeitos indesejáveis, cerca de 70,8% dos casos (GOULART et al, 2002).

### **1.9-1.3. Clofazimina**

É um corante fenazínico com discreta ação bactericida. Inibe a multiplicação do microorganismo e tem importante ação antiinflamatória. Atua lentamente sobre o *M. leprae*, destruindo 99,9% das bactérias de um paciente bacilífero em 5 meses, aproximadamente. Tem portanto, eficácia muito similar a sulfona, sendo que a associação de ambas é considerada muito eficaz. É utilizada como droga de primeira linha nos esquemas de tratamento multidroga dos pacientes multibacilares e nos pacientes paucibacilares, constitui-se como

droga de segunda linha, quando há intolerância a sulfona.(TALHARI et al, 2006). Os mais importantes efeitos colaterais dessa droga são a hiperpigmentação cutânea, a ictiose e a síndrome do intestino delgado (GOULART et al, 2002; TALHARI et al, 2006).

#### **1.9-1.4. Minociclina**

A minociclina é a única tetraciclina com ação bactericida sobre o *M. leprae*.. A ação bactericida deste medicamento é superior a da claritromicina, porém muito menos ativa que a rifampicina. A dose padrão é de 100 mg diário. Os efeitos colaterais incluem a descoloração dentária, pigmentação da pele e mucosas, sintomas gastrointestinais alterações do sistema nervoso central, incluindo tonturas e obnubilação. Não deve ser administrado para crianças ou mulheres grávidas. É em geral bem tolerada (TALHARI et al, 2006, WHO, 1998).

#### **1.9-1.5. Claritromicina**

É o único macrolídeo com ação bactericida sobre o *M. leprae*. Na dose de 500mg/dia, a claritromicina destrói 99% dos bacilos viáveis em 28 dias; e 99.9% quando tomada por 56 dias. Os principais efeitos colaterais observados são os distúrbios gastintestinais como náuseas, vômitos e diarreia (TALHARI et al, 2006, WHO, 1998).

#### **1.9-1.6. Quinolonas**

As quinolonas são derivadas do ácido carboxílico- piridona e ácido nalidíxico, que foram sintetizados no início dos anos 60. A sua atividade foi grandemente aumentada com a introdução de um átomo de flúor na posição 6 do anel quinoleínico. Alguns desses compostos mais potentes são também ativos contra o *M. tuberculosis* e outras microbactérias cultiváveis . (MONK, 1987)

As fluorquinolonas têm afinidade por uma enzima alvo , a ADN girase (ADN-topoisomerase II), responsável pelo enrolamento do ADN bacteriano, e em concentrações não muito maiores do que sua concentração inibitória mínima, muitas delas apresentam intensa

atividade bacteriana. Ofloxacin têm um mecanismo de ação adicional, envolvendo a inibição da subunidade B da ADN girase (MONK, 1987)

Em seres humanos elas são eliminadas com meias vidas que variam de quatro horas para a ciprofloxacina, cinco horas para o norfloxacina e enoxacin, seis horas para o ofloxacin e 11 horas para o perfloxacin . (OPROMOLLA, 1990)

No final dos anos 80, os efeitos bactericidas da ofloxacin e da minociclina foram descobertos (PATTYN e GRILONE, 2002). O primeiro estudo clínico utilizando fluoroquinolonas na hanseníase foi conduzido em Adzopt, Costa do Marfim em 1985.

A atividade bactericida da droga foi avaliada por inoculação em pata de camundongo através de biópsias realizadas antes e em diferentes intervalos durante o tratamento. Como resultado observou-se que 99% dos bacilos foram mortos durante os dois primeiros meses de tratamento (N' DEILL et al, 1990).

A atividade bactericida de 12 regimes com várias combinações novas drogas, claritromicina, minociclina, ofloxacin e o esquema poliquimioterápico padrão, foi comparado em camundongos com infecção por *M. leprae*. Os efeitos bactericidas foram monitorados pela avaliação da proporção de bacilos viáveis após inoculação em pata de camundongo. Os resultados indicaram que a rifampicina sozinha é mais bactericida do que qualquer combinação de novas drogas. Uma única dose de claritromicina e minociclina com ou sem ofloxacin obteve atividade bactericida maior que quatro semanas de tratamento diário com clofazimina e dapsona indicando que esta combinação poderia substituir a dapsona e clofazimina no tratamento padrão e poderiam ser administrados mensalmente sob supervisão (BAOHONG et al, 1996).

Dois ensaios clínicos com seis meses de perfloxacin / ofloxacin em 31 pacientes de hanseníase virgens de tratamento foram realizados. Perfloxacin 400 mg duas vezes ao dia ou 800mg uma vez ao dia ou ofloxacin 400 mg uma vez ao dia foram igualmente efetivos

apresentando melhora clínica com diminuição drástica do índice morfológico bacilar após 2 meses do início do tratamento. Cerca de 99,99% de organismos viáveis no dia 0 foram mortos por 22 doses de ambos, perfloxacin e ofloxacin. Os efeitos colaterais foram raros e suaves e os pacientes toleraram bem a combinação das duas drogas com o esquema multidroga padrão preconizado que foi associado para pacientes multibacilares. Todos os bacilos resistentes a rifampicina foram eliminados com 22 doses de perfloxacin/ofloxacin e portanto, è possível que a combinação ofloxacin e rifampicina possa encurtar consideravelmente a duração requerida para a terapia multidroga(BAOHONG, GROSSET, 1991).

Em 2004, Tranquilino e colaboradores em Cebu, Filipinas, avaliaram pacientes virgens de tratamento de hanseníase por dois meses utilizando perfloxacin e ofloxacina. O tratamento com as duas drogas resultou em rápida melhora clínica e os efeitos colaterais foram mínimos. A atividade bactericida foi observada em todos os pacientes tratados por pelo menos uma semana de tratamento diário com as duas drogas. Avaliando as drogas separadamente, este efeito foi alcançado com 3 semanas. Nenhum dos 11 pacientes que utilizaram a ofloxacina mostraram bacilos viáveis ao final do tratamento.

Estudos posteriores foram realizados combinando esta droga com outras já existentes como a Rifampicina, Clofazimina, e a Sulfona. A combinação com clofazimina e sulfona não foi nem antagonista nem aditiva indicando que o efeito bactericida foi do componente mais potente, o ofloxacin, abrindo uma porta para um novo regime de três drogas efetivo principalmente para *M. leprae* resistentes a rifampicina (GROSSET, 2001). A combinação da Rifampicina com a Ofloxacina resultou em significativa redução da viabilidade bacilar sugerindo que estas duas drogas têm efeito sinérgico. Isto levou a hipótese que a combinação ofloxacina e Rifampicina poderia propiciar a redução do tempo de tratamento da hanseníase (CUNHA, 1998).

Em 2002, Pattyn e Grillone realizaram um estudo com pacientes hansenianos em que 136 pacientes multibacilares receberam 6 semanas de tratamento com regime contendo diariamente rifampicina 600 mg, ofloxacina 400mg, clofazimina 100mg e uma dose semanal de 100mg de minociclina. Uma análise prévia com “follow-up” de 4 a 7 anos revelou uma taxa de recidiva de 2%. Entre estas, houve 6 recidivas tardias (com mais de 5 anos de follow-up). Durante os anos seguintes mais 12 recidivas apareceram entre os anos 8 e 9 de “follow-up”. Os autores concluíram que o período médio de follow-up de 5 anos é insuficiente para avaliar esquemas em pacientes multibacilares e que o regime em questão não deveria ser recomendado neste grupo de pacientes (PATTYN, GRILLONE, 2002).

Em pesquisa realizada por Ji Bahong et al (1997), 51 pacientes com lepra lepromatosa, que já haviam realizado tratamento prévio com dapsona (DDS) como monoterapia foram tratados entre 1990 e 1991 com 600mg de rifampicina (RMP) mais ofloxacina (OFLO) diariamente por quatro semanas e a grande maioria dos pacientes foi seguida por pelo menos um ano após completar o tratamento.

Após somente 173 pacientes/ano de seguimento (média de  $41 \pm 12$  meses), cinco recidivas foram detectadas. A taxa de recidiva foi de 10 % ou 2,9 % por 100 pacientes/ ano. Esta taxa inaceitável de recidiva indicou que 4 semanas de tratamento neste regime foi incapaz de reduzir o número de bacilos viáveis á nível indetectável. Houve um paciente que apresentou bacilos resistentes a DDS, RMP e OFLO. Para evitar recidivas posteriores, o seguimento foi encerrado e a grande maioria dos pacientes foi retratada com o esquema padrão PQT de dois anos. Nenhuma recidiva foi detectada após o início do retratamento. É importante salientar que o estudo foi conduzido com pacientes apresentando índice baciloscópico médio de  $4,31 \pm 0,87$ .

Os autores concluíram que ou, o regime com OFLO – RMP é menos bactericida do que o regime padrão ou que pela carga bacteriana alta dos pacientes ao início do tratamento,



haveria maior número de bacilos persistentes ao final de tratamento, o que implicaria em maior risco de recidiva.

Os efeitos colaterais relatados foram náusea, diarreia, dor abdominal e tonturas. Foram suaves transitórios e resolveram espontaneamente apesar da continuação do tratamento.

Outro estudo realizado por Ganapati e colaboradores (1998) relatou um caso de recidiva em paciente multibacilar que utilizou o esquema rifampicina mais ofloxacina por 28 dias. O paciente tinha baciloscopia inicial de 4.6. O paciente mostrou baciloscopia negativa quatro anos depois e voltou a positivar dois anos após a negatificação quando apresentou também novas lesões clínicas. O paciente foi retratado com o mesmo esquema mostrando resposta satisfatória o que indicou para os autores a possibilidade de persistência bacilar e não resistência às drogas. Os demais 55 pacientes incluídos no estudo, todos com baciloscopia além de 3 + permaneceram negativos por período superior a seis anos e nenhuma recidiva foi relatada. A taxa de recidiva encontrada neste estudo foi de 1,02 % ou 0,28% de recidivas por paciente ano (BAOHONG, 1998).

Entre os principais efeitos colaterais da ofloxacina, encontram-se náusea, fotodermatite, pigmentação cutânea, diarreia, outras manifestações gastrintestinais e alterações do sistema nervoso central, entre os quais se destacam insônia, cefaléia, tonteira, nervosismo, e alucinações. Deve ser administrada com cautela para pacientes epiléticos ou com história de convulsão e deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase. (TALHARI, 2006)

Em estudo realizado por Vijayakumaran et al (1997), duplo cego, randomizado, organizado pela OMS, foram incluídos 125 pacientes paucibacilares recebendo rifampicina mais ofloxacina por quatro semanas, dose diária supervisionada. Dois de 125 pacientes desenvolveram leucocitopenia durante a terceira semana de terapia. Isto foi associado à febre, fadiga, náusea e perda do apetite. Houve resolução do quadro após a suspensão da droga. Os

autores concluíram que mesmo sendo uma droga bem tolerada e de efeitos adversos mínimos, os pacientes que usarem ofloxacina devem ser monitorados para sintomas constitucionais sugestivos desta complicação. Os autores especulam se a ofloxacina poderia causar depressão da medula óssea ou se a rifampicina aumentou o efeito colateral do ofloxacina.

Balagon et al (2008) comparou regime contendo Ofloxacina e Rifampicina por 28 dias com PQT- padrão para pacientes paucibacilares. Neste estudo, de 124 pacientes, 58 utilizaram o esquema Ofloxacina e Rifampicina e 66 utilizaram o esquema PQT - padrão por seis meses. Recidiva foi definida como a ocorrência de novas lesões não responsivas a esteróides ou índice baciloscópico  $\geq 2+$  em qualquer área corporal. A média de tempo de seguimento foi de 11anos. O grupo que utilizou Ofloxacina apresentou 1 recidiva após três anos e o grupo PQT – padrão apresentou 2 recidivas tardias, uma com 8 e outra com 12 anos de seguimento. Os autores consideraram que a recidiva recente se deveria a tratamento inadequado e as recidivas tardias a multiplicação de bacilos persistentes. Consideram ainda que a possibilidade de re-infecção não pode ser descartada. O estudo reforça a eficácia do tratamento com PQT – padrão e sua permanência como terapêutica de escolha para pacientes paucibacilares.

#### **1.10- Reação e recidiva**

Os episódios reacionais em hanseníase são eventos inflamatórios agudos, em razão da hipersensibilidade aos antígenos bacilares do *M. leprae*. São abordados como doença imunológica, demandando cuidados e tratamentos especiais. Muitos quadros estão relacionados a situações de emergência e necessitam de atenção e tratamento imediato afim de evitar a instalação de dano neural irreversível.

São conhecidas três tipos de reações: a reação tipo 1 ou reversa: associada à imunidade celular; a reação tipo 2 cuja manifestação clínica mais frequente é o Eritema Nodoso Hansênico associada à deposição de imunocomplexos e participação de citocinas e o

Fenômeno de Lúcio que possui patogênese pouco compreendida até o momento e está associada à necrose arteriolar, cujo endotélio é invadido maciçamente pelo *M. leprae*, não sendo considerada reação por alguns autores e sim manifestação específica, associada a distúrbios da coagulação.

Os episódios reacionais podem ocorrer antes, durante e após o tratamento. Durante o tratamento 50% dos pacientes desenvolvem episódios reacionais. No pós tratamento, as reações ocorrem em média, em 21 a 30% dos pacientes. Podem surgir desde 18 meses após, segundo alguns autores, ou até cinco anos depois do término do tratamento específico e são chamadas de reações tardias ( TALHARI et al, 2006; KATOCH, 2000).

Trabalho realizado por Kumar e colaboradores (2004) analisou dados retrospectivos de pacientes com hanseníase no norte da Índia por período de 15 anos ( 1983 a 1998). Dos 2600 casos analisados, 1106 eram pacientes paucibacilares. A incidência de reação reversa foi maior durante os seis a doze meses após o início da terapia multidroga (MDT) e depois disso , há declínio gradual. Reações reversas tardias (ocorridas após 6 meses da conclusão do tratamento) ocorreram em 9,5% dos casos. Os fatores de risco encontrados para o desenvolvimento de reação foram: sexo feminino, doença disseminada ( mais de três áreas corporais acometidas , seis ou mais lesões cutâneas ou envolvimento de pelo menos dois troncos nervosos periféricos acometidos) e doença multibacilar.

A diferenciação entre um episódio reacional tipo 1 e uma recidiva é de suma importância. Clinicamente, os quadros clínicos podem ser muito semelhantes e a dificuldade diagnóstica existe, até, para os mais experientes profissionais. Geralmente ocorrem durante a quimioterapia ou dentro de seis meses após, (podendo ocorrer as reações tardias), tem início súbito e inesperado, podem vir acompanhadas de febre e mal estar; lesões antigas tornam-se brilhantes, eritematosas e infiltradas; aparecem várias lesões novas; pode haver ulceração das lesões; ocorre regressão com descamação; pode acometer vários troncos nervosos com dor,

alteração da sensibilidade e função motora e possuem excelente resposta á corticoterapia. (TALHARI, 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A OMS definiu recidiva como paciente que completou com sucesso um curso adequado de terapia multidroga e subsequentemente desenvolveu novos sinais e sintomas da doença durante um período de seguimento de 2 anos para pacientes PB e 5 anos para pacientes MB. (WHO, 1988)

Os quadros de recidiva são caracterizados pelo aparecimento de novas lesões ou exacerbação de lesões antigas muito tempo depois do término da quimioterapia, em geral depois de um intervalo de um ano, ocorre de forma lenta e insidiosa, não vêm acompanhado de febre ou mal estar, raramente as lesões apresentam ulcerações, pode ocorrer envolvimento em geral de um único nervo e a resposta a corticóides não é pronunciada (Ministério da Saúde, 2002).

São encontradas na literatura definições diferentes de recidiva para pacientes paucibacilares como: a) Beorrigter *et al*, 1991 – aparecimento de novas lesões ou aumento do tamanho de lesões pré-existentes com forte evidência clínica ou histopatológica ou ambas de hanseníase em cada lesão. b) Pandian *et al*, 1985: propôs sete critérios para definição de recidiva em pacientes PB – extensão das lesões , infiltração, eritema, ocorrência de lesões novas, dor e sensibilidade nos troncos nervosos, novas paralisias de músculos e positividade bacteriológica.

Outro diagnóstico diferencial importante é entre recidiva e reinfeccão. A reinfeccão é extremamente difícil de provar, especialmente em áreas endêmicas. Pode ser suspeitada quando ocorre um período de incubação muito alto, 15 a 20 anos após a conclusão do tratamento e quando as lesões de recidiva não correspondem às lesões originais. (KAR et al, 2008; ; KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009)

As taxas de recidiva com esquema PQT padrão são baixas, variando de 0 a 2,04 por 100 pessoas /ano (TALHARI *et al*, 2006).

Trabalho realizado pela OMS onde foram analisados 20000 pacientes MB e 50000 pacientes PB concluiu que o risco de recidiva após MDT é muito baixo, 0,77% para pacientes MB e 1,07% para pacientes PB, nove anos após a conclusão do tratamento. Neste estudo, entre os pacientes PB, 50% das recidivas ocorreram em até 2 anos e meio e 75% em até 5 anos e para pacientes MB, 50% ocorreram em até 3 anos e 75% em até 6 anos.

As taxas de recidivas relatadas para pacientes paucibacilares variam de 0.1% a 1% em alguns estudos e 6% a 13% em outros (KATOCH et al 1989, PAVITHAM 1988, OREGÉ et al 1989, GRUGNI et al 1990). Essas variações podem ser devidas às diferentes definições de recidiva usadas em vários estudos e à dificuldade de diferenciar reação e recidiva, além de diferentes proporções de pacientes novos ou tratados anteriormente com monoterapia- sulfona ou diferentes durações de seguimento pós alta (KATOCH, 2000, SUITE, 2000; KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009).

Um estudo retrospectivo realizado por Showkath Ali et al (2005) avaliou 3248 pacientes com hanseníase que completaram com sucesso o tratamento PQT padrão durante o período de 1987-2003, onde destes, 2892 eram paucibacilares e 356 eram multibacilares. Um total de 58 casos de recidiva foram detectados, totalizando uma taxa acumulada de recidiva de 1,78 % em 16 anos de follow-up. As taxas de recidiva para paucibacilares e multibacilares foram de 1,9% e 0,84% respectivamente. Nos casos paucibacilares, 68% das recidivas ocorreram nos primeiros 3 anos após o término do tratamento. O número de lesões cutâneas e a ocorrência de envolvimento troncos nervosos foram os principais fatores de risco para a recidiva.

Segundo a literatura, os fatores de risco relacionados a hanseníase são : a) bacilos persistentes - seriam organismos adormecidos que teriam capacidade de sobreviver no hospedeiro apesar de tratamento adequado e tem sido identificados em locais como nervos dérmicos, músculos, linfonodos, íris, medula óssea e fígado; são encontrados em 10% dos

pacientes multibacilares b) tratamento inadequado c) terapia irregular d) monoterapia - a taxa de recidiva é alta entre pacientes que tem recebido monoterapia com Dapsona e não recebeu posteriormente o MDT, o que pode desenvolver organismos resistentes e) índice baciloscópico alto f) número de lesões e nervos – o número e a extensão das lesões incluindo lesões neurais ( mais de cinco lesões e distribuídas por três ou mais áreas do corpo se correlacionam com um elevado índice de recidiva; g) negatividade ao teste de lepromina ( KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009).

O tempo de intervalo para recidiva é estimado em 3 anos para pacientes paucibacilares e em média 9 anos para pacientes multibacilares ( KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009; ALI et al, 2005).

Kar e colaboradores, em 2008, relataram 28 casos de recidiva que desenvolveram novas lesões cutâneas ou neurais em um intervalo de tempo muito alto ( 3 meses a 22 anos). Destes 28 pacientes, 11 eram multibacilares e 17 eram paucibacilares no primeiro tratamento. Os autores separaram os intervalos de aparecimento das novas lesões em 5 grupos : grupo A - 3 a 6 meses , grupo B- 8 a 30 meses , grupo C – 3 a 10 anos e grupo D – 15 a 22 anos . Dos 4 pacientes que constituíram o grupo C , 3 pacientes eram paucibacilares. Os autores sugerem que neste grupo as possíveis causas de recidiva seriam a multiplicação de bacilos persistentes em dois casos, uma vez que os pacientes responderam ao mesmo regime PQT no tratamento subsequente e devido a erro de classificação inicial ou resistência a drogas nos outros dois casos, pois eles responderam ao esquema multibacilar no segundo tratamento. No grupo D, as possíveis causas para novas lesões foram multiplicação de bacilos persistentes ou reinfeccão devido o tempo de intervalo para a recidiva ser maior do que o considerado para o período de incubação do *M. leprae* , porém a possibilidade de bacilos persistentes não pode ser excluída

devido a um período de incubação máximo de 30 anos relatado por alguns autores( LEWIS et al , 2008)

Estudo realizado em Trinidad Tobago com 620 pacientes hansenianos que receberam esquema MDT entre janeiro de 1982 a dezembro de 1994 (13 anos) mostrou taxas de recidiva de 0,65% para pacientes MB( 1/ 153) e 1,5 % para pacientes PB ( 7/ 457) . O intervalo de tempo para o aparecimento da recidiva entre os paucibacilares foi de 33,8 meses e dos sete pacientes que recidivaram, 5 ocorreram no período de dois anos após conclusão do tratamento. Cinco pacientes paucibacilares (1 T e 4 BT) que recidivaram possuíam mais de 5 lesões no momento do diagnóstico e poderiam ser classificados como multibacilares pelas recomendações atuais.

Trabalho realizado por Vijayakumaran em 1996 avaliou 4000 pacientes paucibacilares e encontrou 84 recidivas pós MDT . A maioria das recidivas ocorreu durante os três primeiros anos de seguimento.

Baseados nas recomendações da Organização Mundial de Saúde, muitos países desde 1997 implementaram o esquema alternativo de tratamento ROM - Rifampicina 600mg/ Minociclina 100mg / Ofloxacina 400mg, todos em dose única supervisionada para pacientes paucibacilares com lesão única sem envolvimento de troncos nervosos. No Brasil, esta recomendação é encontrada nos guias de tratamento desde 2002 e é restrita somente aos centros de referência (Ministério da Saúde, 2002).

Esta estratégia tem como vantagem a economia de mão de obra e de recursos além de aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento. O esquema mostra-se efetivo em vários estudos publicados, porém, entre os problemas relatados com a terapia destacam-se a persistência de lesões, aumento de lesões antigas e o aparecimento de novas lesões. Esses

problemas são relatados em 4% dos pacientes tratados. Com a finalidade de avaliar este quadro, Shinde et al (2000) realizaram um trabalho avaliando histologicamente 26 pacientes com lesões em placa tratadas com esquema ROM e foram seguidos por até 18 meses. Em todos os 26 pacientes houve redução de granuloma existente previamente e 15 pacientes mostraram total resolução do granuloma. Os resultados mostraram ser tão satisfatórios quanto os verificados em pacientes submetidos ao esquema MDT-PB padrão

O esquema ROM também foi relatado para pacientes paucibacilares com mais de uma lesão com resultados variáveis (GANAPATI et al 1999). Ganapati e colaboradores (2002) avaliaram 335 pacientes paucibacilares com 2 a 5 lesões com o esquema ROM por um período de 6 a 70 meses relatando uma taxa de recidiva de 1.4 % ou 5.3 recidivas por 1000 pessoas /ano de follow-up o que é comparável ao descrito para o esquema PQT – PB padrão.

Foi realizado também um estudo comparando o esquema ROM por 24 meses com dois anos de PQT MB padrão. Somente vinte pacientes concluíram o estudo e nestes, ambos os tratamentos levaram a melhora clínica, queda do índice baciloscópico e melhora histopatológica. Seis pacientes do esquema ROM e nove do esquema MDT foram seguidos por 5 anos ou mais e não houve evidência de recidiva. Estudos posteriores são necessários para confirmar estes achados (VILLAHERMOSA, 2004).

### **1.11- O estudo multicêntrico:**

A OMS organizou um estudo multicêntrico amplo para avaliar a eficácia de regime poliquimioterápico contendo ofloxacina no tratamento de pacientes de hanseníase paucibacilar e também multibacilar. O protocolo deste estudo foi desenvolvido pelo Comitê Assessor em Doenças Micobacterianas (THEMYC) da OMS em 1991 ( anexo 1).

Desde 1992, 15 centros, de oito países endêmicos, entre eles, a FUAM, estão participando deste estudo. Ao todo 3468 casos novos de hanseníase não tratados previamente



foram incluídos na investigação, entre os quais, 2000 receberam regimes contendo ofloxacina. O período de inclusão de pacientes foi completado em junho de 1994. Dos 3468 pacientes inscritos na pesquisa, 3239 (93%) completaram as 4 semanas de tratamento que incluíam a Ofloxacina.

Após a revelação pela OMS, no segundo semestre de 2006, dos códigos dos pacientes incluídos na pesquisa multicêntrica, destacou-se o grupo constituído pelos pacientes paucibacilares que constituem o objeto deste estudo.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1- Geral**

Analisar dados retrospectivos de pacientes com hanseníase paucibacilar incluídos em estudo multicêntrico organizado e delineado pela OMS a fim de verificar a eficácia terapêutica em termos de taxa de recidiva de esquemas contendo ofloxacina em comparação com esquema poliquimioterápico padrão.

### **2.2- Específicos:**

**2.3-** Descrever a taxa de recidiva da doença segundo o esquema terapêutico utilizado

**2.4-** Descrever a taxa de regularidade ao tratamento e ocorrência de efeitos adversos pelos medicamentos;

**2.5-** Descrever a ocorrência de episódios reacionais hansênicos durante e pós tratamento;

**2.6-** Descrever a proporção de pacientes com lesão única no momento do diagnóstico;

**2.7-** Descrever a relação entre o número de lesões cutâneas e resposta ao tratamento instituído.

### **3. METODOLOGIA**

Serão descritas a metodologia do estudo multicêntrico internacional e a seguir a metodologia do estudo atual.

#### **3.1- METODOLOGIA DO ESTUDO MULTICÊNTRICO INTERNACIONAL**

##### **3.1-1. Modelo de estudo**

Foi realizado um ensaio clínico duplo-cego, randomizado no qual os vários centros envolvidos utilizaram um protocolo comum. A inclusão dos pacientes foi realizada de outubro de 1992 a junho de 1994

##### **3.1-2. Universo do estudo**

###### **Critérios de inclusão e número de pacientes**

Fizeram parte deste estudo, 242 indivíduos, sendo:

- 100 pacientes com hanseníase multibacilar, com índice baciloscópico (IB) igual ou maior que 2 cruces em algum sítio e não tratados previamente
- 142 pacientes paucibacilares virgens de tratamento com baciloscopia negativa independente do número de lesões e nervos acometidos.

###### **Critérios de exclusão do estudo:**

Foram excluídos do estudo pacientes que:

- a) Não pudessem comparecer diariamente à Fundação Alfredo da Matta no primeiro mês de tratamento.
- b) Havia recebido tratamento com rifampicina ( mesmo uma única dose):  
ou tratamento com fluoroquinolonas.

- c) Apresentavam Eritema Nodoso Hansenico ou Reação Reversa requerendo prolongado tratamento com corticóide.
- d) Crianças menores de 15 anos
- e) Pacientes maiores de 65 anos
- f) Alérgicos a alguma das drogas propostas e seus derivados.
- g) Gestantes (determinado por teste laboratorial) ou amamentando.
- h) Tivessem tuberculose pulmonar, severa pneumopatia ou asma brônquica requerendo teofilina.
- i) Sofressem de câncer, diabetes, hipertensão arterial grave, doença renal, hepática ou cardíaca, ou epilepsia.
- j) Apresentassem condições que pudessem interferir no tratamento e seguimento destes pacientes

### **3.1-3. Alocação de regimes terapêuticos**

Os pacientes que concordaram em participar do estudo foram alocados ao acaso aos esquemas terapêuticos. Os esquemas foram pré-codificados e as embalagens eram idênticas (incluindo as preparações dos placebos para os pacientes que recebiam esquemas somente por 28 dias)

### **3.1-4. Procedimentos clínicos:**

- a) História patológica pregressa e da doença atual foram registradas em prontuário médico e obtido o consentimento do paciente por escrito.
- b) Exame clínico inicial e semestral foram registrados em formulário padronizado.
- c) Baciloscopia de pele inicial e anual foram realizadas e as lâminas foram preservadas

- d) Biópsia e histopatologia de pele antes do início do tratamento
- e) Monitorização periódica da tomada de medicamentos
- f) Monitorização periódica de efeitos adversos

### **3.1-5. Esquemas terapêuticos testados:**

#### Pacientes Multibacilares:

- a) PQT (OMS) durante 1 ano: rifampicina 600 mg + clofazimina 300mg a cada 4 semanas , supervisionados; clofazimina 50 mg diários + dapsona 100 mg diários .
- b) O mesmo regime A com adição de ofloxacin 400 mg diários supervisionados , nas primeiras 4 semanas.
- c) Rifampicina 600 mg + ofloxacin 400 mg diários supervisionados, durante as 4 semanas iniciais , seguido de apropriadas preparações de placebo até completar 1 ano
- d) O mesmo regime A, por dois anos ( grupo controle).

#### Pacientes paucibacilares:

- e) PQT (OMS) por seis meses : rifampicina 600 mg a cada 4 semanas, supervisionados, sulfona 100 mg diários autoadministrados.
- f) Rifampicina 600 mg + ofloxacina 400 mg diários , supervisionados , nas 4 primeiras semanas , seguido de preparações de placebo até completar 6 meses.

A administração dos medicamentos nas primeiras 4 semanas foi feita supervisionada ( incluindo placebos) em todos os regimes e foram consideradas completadas em até 6 semanas, o tratamento de seis meses em até 9 meses, e o tratamento de 1 ano foi considerado completo em até 18 meses . A atual PQT (OMS) por dois anos foi considerada completada em até 36 meses.

Os pacientes que não completaram o tratamento prescrito foram considerados irregulares e seus dados analisados separadamente.

### **3.1-6. Frequência de exames durante o tratamento**

Durante o primeiro mês, a monitorização de efeitos adversos, foi feita através de questionamentos ao paciente e quando indicada através de investigações hematológicas e /ou bioquímicas.

Os pacientes foram clinicamente examinados no final das primeiras quatro semanas do tratamento supervisionado e então, a cada 3 meses de tratamento medicamentoso. A baciloscopia foi realizada no início e no final do tratamento. Ocorrência de eritema nodoso, reações reversas e outras complicações foram monitoradas.

### **3.1-7. Teste para HIV:**

Testes para HIV foram realizados antes do início do tratamento e foram repetidos nos casos de recidiva da doença. Os testes pra HIV incluíram ELISA como teste para screening e Western-Blot como teste confirmatório. Os testes ELISA foram realizados na FUAM e o Western-Blot no Instituto Evandro Chagas em Belém, Pará.

### **3.1-8. Suspensão do tratamento:**

A administração da droga foi suspensa ou temporariamente suspensa nas seguintes situações :

- a) Surgimento de intercorrências severas
- b) Alergia a drogas
- c) Gravidez
- d) Recusa do paciente a continuar o tratamento

No caso do paciente apresentar severos efeitos colaterais, o código seria quebrado para melhor manejo da situação.

### **3.1-9. Seguimento pós tratamento:**

Após completarem a terapia programada, os pacientes foram agendados para retorno semestral ao ambulatório da FUAM por 5 anos para pacientes paucibacilares e 7anos para multibacilares. A cada retorno foi realizado exame clínico com especial atenção quanto á evolução de lesões de hanseníase pré-existentes e para detecção de novas lesões suspeitas. Foi colhido, uma vez ao ano, baciloscopia de pele dos mesmos 4 sítios iniciais.

A suspeita de recidiva nos pacientes multibacilares foi baseada em aumento de IB de pelo menos 2+ em relação ao valor prévio e no aparecimento de novas lesões cutâneas. Biópsias de pele foram realizadas de lesões suspeitas com o intuito de testar a viabilidade e a susceptibilidade dos organismos a RMP, OFLO, e DDS, através da inoculação em pata de camundongo. Os fragmentos de biópsia de pele foram enviados por avião de Manaus até Bauru, São Paulo ( Instituto Lauro de Souza Lima ) em caixa de isopor contendo gelo.

A confirmação de recidiva nos pacientes MB foi feita se 2 dos seguintes critérios foram preenchidos :

- Ocorrência de nova lesão cutânea típica de hanseníase
- Aumento do IB de pelo menos 2+ em algum sítio em relação ao resultado prévio;
- Demonstração de viabilidade do *M.leprae* através de inoculação em pata de camundongo

Nos pacientes paucibacilares, a suspeita de recidiva foi baseada no aparecimento de novas lesões e confirmada na vigência de não resposta a pelo menos dois cursos de 4

semanas de prednisona , administrada na dose de 1 mg/kg/dia. Outro critério adotado foi o de aparecimento de lesões novas após dois anos de alta por cura .

Os casos confirmados como recidiva foram retratados com esquema poliquimioterápico padrão(OMS)

Nos pacientes paucibacilares, o diagnóstico de reação reversa foi baseado no aparecimento nas lesões antigas de eritema e edema , ressecamento e descamação, aparecimento de novas lesões , edema nas mãos e pés especialmente se as lesões cutâneas estivessem presentes na periferia dos membros; em casos severos, aparecimento de febre baixa e mal estar geral , neurite com dor no trajeto dos troncos nervosos.

Manejo da reação reversa:

Reação leve: edema e eritema de lesões cutâneas com ou sem o aparecimento de novas lesões e ou sensibilidade dos troncos nervosos sem dor ou perda da função .

Conduta: o paciente deveria continuar a receber o tratamento como usual e analgésicos como aspirina e paracetamol poderiam ser dados; antimonial na dosagem de 2 -3 ml via intramuscular diariamente por 4 a 7 dias ; em caso de comprometimento de troncos nervosos, o membro deveria ser imobilizado e a avaliação clínica seria realizada pelo menos a cada duas semanas.

Reação severa: febre e mal estar geral, edema nas mãos e pés , ulceração cutânea , dor no trajeto de troncos nervosos ou perda da função ; reação leve com duração maior que seis semanas sem melhora.

Conduta: encaminhar a hospital ou centro de referência; manter tratamento específico; imobilização membro afetado; prednisolona - 40mg/dia por duas semanas com redução de 10mg a cada duas semanas e após 20 mg/dia , redução de 5 mg a cada duas semanas até a dosagem de 5 mg /dia; prescrição de analgésicos ( paracetamol) se necessário.



Se houvesse necessidade da administração de mais 12 semanas de corticóide , o tratamento deveria ser suspenso e o paciente deveria iniciar o esquema PQT- padrão.

### **3.1-10. Aspectos éticos:**

#### **a) Aprovação das autoridades:**

Antes de o projeto ser analisado pelo comitê de peritos da OMS, foi obtida a aprovação da Coordenação Nacional do programa de Controle da Hanseníase, Ministério da Saúde, e da Comissão de Ética da FUAM.

#### **b) Consentimento dos pacientes**

A condução geral do estudo foi guiada pelos princípios de direitos humanos, internacionalmente reconhecidos, da declaração de Helsinki. Os pacientes foram informados sobre o objetivo do estudo, benefícios esperados e potenciais efeitos indesejáveis. Ao decidirem participar do estudo também foram informados de que poderiam anular seu consentimento , dado por escrito a qualquer momento.

## **3.2- METODOLOGIA DO ESTUDO ATUAL**

### **3.2-1. Modelo de Estudo**

Trata-se de um estudo descritivo perante ao qual foram analisados os dados obtidos referentes ao grupo composto pelos pacientes com hanseníase paucibacilar do estudo multicêntrico internacional com protocolo delineado pela Organização Mundial de Saúde.

### **3.2-2. Universo de estudo**

#### **Participantes**

142 pacientes previamente incluídos em estudo multicêntrico organizado pela OMS no período de outubro de 1992 a junho de 1994, os quais foram acompanhados durante e após o tratamento no ambulatório da FUAM.

### **3.2-3. Revelação dos códigos**

Com base em listagem fornecida em meados de 2006 pela representação do THEMIC/OMS (anexo3) os doentes incluídos no estudo foram decodificados para identificação do regime terapêutico testado e constituição dos grupos a serem avaliados.

### **3.2-4. Instrumentos de coleta**

O presente estudo, a partir da revelação dos códigos, se propôs a realizar coleta dos dados em prontuários médicos visando a construção de um banco de dados no qual constou as seguintes informações :

- Sexo
- Idade
- Procedência
- Baciloscopia
- Número de lesões cutâneas
- Comprometimento neural – número de troncos nervosos
- Exame histopatológico
- Grau de incapacidade no momento do diagnóstico, na alta medicamentosa, no encerramento do follow-up.
- Pesquisa de anticorpos AntiPGL1 no diagnóstico
- Aparecimento de quadros reacionais
- Aparecimento de sinais clínicos sugestivos de recidivas
- Regularidade ao tratamento
- Regularidade ao seguimento

Os graus de incapacidade são classificados de acordo com a resposta a teste de sensibilidade realizado com estesiômetro ou caneta esferográfica nas mãos e pés e exame ocular. Considera-se grau 0 ausência de incapacidade funcional e sensibilidade protetora presente ou seja, presença de resposta positiva aos monofilamentos 0,05g (cor verde) ou 0,2 g (cor azul) ou ainda 2,0 g (cor violeta) do estesiômetro ou ao toque leve da caneta esferográfica e nenhum problema com os olhos decorrente da hanseníase. Considera-se grau 1 perda da sensibilidade protetora na superfície palmar e plantar ou ausência de resposta positiva aos monofilamentos de 2,0g (violeta) ou ao toque leve da caneta esferográfica e diminuição ou perda de sensibilidade nos olhos. Considera-se grau 2 de incapacidade perda da sensibilidade protetora na superfície palmar e plantar com outras complicações tais como: úlceras, garras, pé caído, mão caída, reabsorção, contratura do tornozelo e lagofalmo ou ectrópio, triquíase, opacidade corneana central ou acuidade visual menor que 0,1 ou não contar dedos a 6m.

A regularidade ao tratamento foi definida como o registro no prontuário médico da tomada de 28 doses diárias no primeiro mês e seis doses supervisionadas mensais em até 9 meses.

A regularidade ao seguimento foi definida como o registro no prontuário médico de pelo menos 5 ou mais avaliações no período de cinco anos e/ou registro de avaliação clínica ao final do seguimento ou após o término do seguimento.

### **3.2-5. Aspectos éticos**

O presente estudo foi submetido a apreciação do Comitê de ética em Pesquisa da FUAM sob o número CAAE – 0016.0.266.115-07 e foi aprovado com o parecer nº. 004/08. (ANEXO 5)

### **3.2-6. Análise estatística**

Os dados categorizados foram apresentados em gráficos e tabelas de frequência e na análise das variáveis quantitativas foram utilizadas a média, a mediana e o desvio padrão. Na análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado e o nível de significância foi de 5%. Na comparação das médias foi utilizado o T de student quando os dados apresentaram distribuição normal, ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney se não fosse constatada normalidade

Os dados foram armazenados e analisados no programa EPI-INFO versão windows

#### 3.4.1

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1- Características gerais dos pacientes incluídos no estudo:

Dos 142 pacientes incluídos no estudo, 133 (93,7%) concluíram os esquemas de tratamento preconizados no protocolo do projeto. O perfil clínico e epidemiológico desses pacientes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Características básicas dos pacientes incluídos no estudo ao diagnóstico

<i>Variáveis (n= 142)</i>	<i>PQT- PB f<sub>i</sub> (%) (n=70)</i>	<i>Rifampicina- Oflox f<sub>i</sub> (%) (n=72)</i>	<i>TOTAL</i>	<i>P *</i>
<b>Sexo</b>				0,616
Masculino	34 (47,2)	38 ( 52,8)	72	
Feminino	36 (61,4)	34 (48,6)	70	
<b>Idade (anos)</b>				0,536**
Média ± DP	31,8 ± 14,0	30,4 ± 12,2	-	
Amplitude	15-69	15-59		
<b>Forma Clínica</b>				0,053
<b>T</b>	33 (47,1)	34 (47,2)	67	
<b>BT</b>	26 (37,1)	35 (48,6)	61	
<b>I</b>	11 (15,7)	3 (4,2)	14	
<b>GI inicial</b>				***
<b>0</b>	61 (87,1)	63 (88,7)	124	
<b>1</b>	06 (8,6)	05 (7,0)	11	
<b>2</b>	03 (4,3)	03 (4,2)	06	
<b>Exame Histopatológico</b>				0,536
HI	13 (18,8)	08 (11,4)	21	
HT	25 (36,2)	24 (34,3)	49	
BT	26 (37,7)	30 (42,9)	56	
Outros	05 (7,2)	08 (11,4)	13	
<b>Número de lesões</b>				

Média ± DP	3,17± 4,74	2,42 ± 2,58	-	0,245**
<b>Amplitude</b>	0-35	1-13		

DP= Desvio padrão \* Teste do Qui- quadrado \*\* Teste t de student  
 \*\*\* Não foi possível aplicar a estatística do teste devido às restrições do Qui-quadrado (Vieira, 2004)

Após serem revelados os códigos dos esquemas terapêuticos em 2006, do total de pacientes incluídos no estudo, 50,7% (72/142) receberam o esquema Rifampicina – ofloxacina e 49,3 % (70/142) pacientes receberam o esquema PQT- PB padrão.

Os resultados revelam que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação às características biodemográficas e forma clínica. Este resultado demonstra o acerto no processo de randomização garantindo segurança na comparabilidade entre os dois esquemas terapêuticos.

Na literatura mundial, as taxas de detecção de casos de hanseníase variam consideravelmente para homens e mulheres , na maioria das áreas as taxas são maiores para homens do que para mulheres pelo menos em uma razão de 2:1.Fazem exceção alguns países africanos onde taxas de detecção são similares ou até maiores como no Kenya em que a razão entre homens e mulheres é de 1:1 e em Burkina Faso onde a relação é de 1:1,5. (LE GRAND,1997)

Quanto ao gênero, 50,7% (72/142) eram do sexo masculino e 49,3% (70/142) eram do sexo feminino com valor de  $p= 0,016$  o que demonstra não haver diferença significante entre os dois grupos.

Dados do Programa Nacional de Controle da Hanseníase de 2008 descrevem o coeficiente de detecção de casos novos de 28,94/100.000 habitantes para o sexo masculino e de 22,63/100.000 para o sexo feminino. Os valores para o sexo masculino variaram de 23,64/100.000 no ano de 2007 a 32,02/100.000 em 2003, e para o sexo feminino, de 17,78/100.000 em 2001 a 25,59/100.000 2003.(PNCH,2008).Dados do programa estadual

de controle da hanseníase de 2008 estima uma média anual de 40% de casos novos em mulheres para o período de 2002 a 2008.(BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2008)

Em Manaus, Amazonas, trabalho realizado utilizando esquema rifampicina - ofloxacina por 28 dias para pacientes multibacilares também demonstrou maior frequência de acometimento (79%) no sexo masculino.(WHO,2009).

Além de possíveis fatores biológicos, mulheres parecem desenvolver uma resposta imune mais efetiva e mais forte contra o *Mycobacterium leprae* que os homens (LE GRAND, 1997) que possam explicar a diferença encontrada entre os gêneros, autores têm considerado que a menor mobilidade das mulheres, menor acesso aos serviços de saúde, pouco conhecimento sobre a doença e baixa renda das mulheres parecem ser fatores sócios econômicos importantes que poderiam explicar o baixo registro entre mulheres. (CORLIEN *et al*, 2009 TALHARI *et al*, 2006 ; PENNA *et al*, 2008 )

Com relação a idade, a média foi de 31,8 anos para pacientes que tomaram o esquema PQT- padrão e 30,4 anos para pacientes que tomaram o esquema rifampicina – ofloxacina, atingindo portanto, a faixa etária economicamente produtiva o que coincide com observações feitas na literatura ( PENNA *et al*, 2008; KAUR *et al*, 1992 ; BRASIL, 2008),

No momento do diagnóstico, para o grupo que recebeu PQT – Padrão, a forma clínica mais frequente foi a HT com 47,1% dos casos (33/ 70) e para o grupo Rifampicina –Ofloxacina a maioria encontrada foi BT com 57,4% dos casos (35/72 ).

As formas clínicas mais frequentes nos dois grupos de estudo ( T e BT) são as mesmas da maioria das observações da literatura científica. Penna e colaboradores, em 2008, analisando 1124 casos de hanseníase encontrou uma taxa de 30,7 % de pacientes borderlines e destes, a maioria 17,3 % pertenciam a forma BT. Outro estudo, avaliando somente paucibacilares encontrou 87,3 % de pacientes com forma clínica BT.(KAUR *et*

al, 1992). Este resultado torna mais factível a possibilidade de generalização dos achados deste estudo.

Também ao diagnóstico, a maioria dos pacientes apresentou grau 0 de incapacidade com taxas de 87,1% (61/70) e 88,7% (63/72) respectivamente para pacientes que receberam o esquema PQT padrão e rifampicina – ofloxacina. Quanto aos percentuais de pacientes com grau I e II de incapacidade ao diagnóstico, no grupo rifampicina – ofloxacina 7,0% apresentaram grau I e 4,2% apresentaram grau II enquanto que no grupo PQT- padrão 8,6% apresentaram grau I e 4,3 % apresentaram grau II.

Os resultados demonstrados neste estudo quanto a esta questão, são similares aos do Programa Estadual de Controle da Hanseníase (Amazonas) que estima uma incidência de 68,5% de grau zero e 8,3% de grau II entre os casos novos.(BOLETIM EPIDEMIOLOGICO, 2008). A nível nacional o valor médio do percentual referente ao grau I de incapacidade foi de 18,0%, variando os valores de 17,6% em 2003 a 18,2% em 2004. O valor médio do percentual de incapacidade grau II foi de 5,8%, variando os valores de 6,0% em 2001 a 5,6 % em 2003. Como o grau de incapacidade está relacionado com o tempo de doença, o indicador permite uma avaliação indireta da efetividade das atividades de detecção precoce de casos e da prevalência oculta.

Quanto ao exame histopatológico a maioria dos pacientes tinha características de BT em ambos os grupos com taxas de 37,7% ( 26/70) e 42,9 % (30/72) respectivamente para pacientes do grupo PQT -PB e grupo rifampicina - ofloxacina .

#### **4.2- Evolução clínica**

Dos 142 doentes incluídos no estudo, 133 (93,7%) concluíram os esquemas de tratamento para os quais foram alocados e com relação ao seguimento pós alta medicamentosa



70,4% (100/142) compareceram ao ambulatório regularmente por cinco anos ou sofreram avaliações clínicas após cinco anos ou mais. A média de tempo de seguimento foi de 13 anos .

No trabalho de Desikan *et al* (2008) a alta taxa de regularidade encontrada foi relacionada ao baixo índice de recidiva, 5 recidivas em 600 pacientes ( 0,103 por 100 pessoas /ano). A taxa de regularidade encontrada no nosso estudo foi considerada alta demonstrando que as estratégias de atendimento dos pacientes maximizaram a aderência ao protocolo de estudo.

Ocorreram 4 abandonos e 5 pacientes tiveram o tratamento suspenso, um por quadro de icterícia obstrutiva, outra paciente por ocorrência de gravidez e outro por já haver ter sido tratado anteriormente com esquema PQT e dois por efeitos colaterais que foram relacionados às drogas utilizadas; um caso de hepatite detectado no grupo ofloxacina – rifampicina e um caso de fotodermatite no grupo PQT- padrão.

Outros efeitos colaterais que não motivaram suspensão de tratamento foram relatados em 26,05% (37/142). Entre esses, os mais freqüentes foram manifestações gastrintestinais com 30,6 % dos casos. As demais situações são apresentadas na Tabela 2. Na denominação outros, incluímos queixas pouco relacionadas aos medicamentos utilizados tais como astenia, emagrecimento, prurido, dermografismo, suor excessivo e calafrios.

Os resultados foram similares aos encontrados na literatura ( TALHARI *et al*, 2006) e não foram observadas alterações significativas à nível laboratorial diferente do observado por Vijayakumaran *et al* (1997) quando avaliou pacientes submetidos ao esquema combinando rifampicina – ofloxacina por 28dias..

A sorologia anti-HIV foi realizada em todos os pacientes e somente em um paciente foi positiva. Seria esperado que a infecção pelo HIV tivesse um maior impacto na incidência e no curso clínico da hanseníase em países onde as duas doenças são consideradas problemas de saúde pública. Entretanto, mudanças epidemiológicas como as vistas na tuberculose não

foram observadas na coinfeccão hanseníase – HIV (USTIANOWISKI, 2006). O paciente com sorologia positiva em nosso estudo apresentou uma evolução favorável com alta por cura o que coincide com observações da literatura .

Tabela 2

Frequência dos efeitos colaterais encontrados nos pacientes incluídos no estudo.

<b>Efeitos colaterais:</b>	<b>F<sub>i</sub></b>	<b>%</b>
<b>1-Tontura</b>	8	21,6
<b>2-Cefaléia</b>	5	13,5
<b>3-Manifestações gastrintestinais</b>	12	32,4
<b>4-Anemia</b>	3	8,1
<b>9-Outros</b>	9	24,3
<b>Total</b>	37	100,0

Os níveis de IgM anti- PGL-1 nas amostras de soro pré tratamento, mostraram que a positividade no soro de pacientes PB foi de 47%. Uma vez que 53% dos títulos de anti-PGL1 foram negativos em PB e quando positivos, foram níveis baixos, foi considerado que o seguimento deste exame iria contribuir de maneira limitada para avaliação da evolução da doença e portanto, não foi mais executado durante o seguimento. Estes achados estão de acordo com os dados da literatura ( BONATO,1995; SCHURING *et al* ,2006)

#### **4.3- Ocorrência de episódios de recidiva**

As taxas de recidiva foram calculadas a partir dos 133 pacientes que concluíram os esquemas terapêuticos e o diagnóstico de recidiva foi baseado nos critérios anteriormente estabelecidos no protocolo do projeto. As taxas brutas de recidiva não apresentaram diferença

estatística significativa entre os dois grupos ( $p=0,490$ ) e foram de 6,0% (4/67) no grupo PQT- padrão e 7,6% (5/66) no grupo rifampicina – ofloxacina.( Tabela 3 e gráfico 2).

A amplitude referente ao tempo de aparecimento de novas lesões cutâneas nos dois grupos variou de 2 anos e 5 meses a 13 anos e 5 meses com média de tempo para a ocorrência de recidiva de 71,4 meses ou 5,9 anos. Com relação ao grupo rifampicina– ofloxacina, dos cinco casos de recidiva, um paciente apresentou novas lesões com até 2,4 anos de seguimento pós alta e os quatro restantes apresentaram quadro clínico de recidiva após 6 anos de seguimento. No grupo PQT- padrão, o tempo variou de 3,4 anos a 13,4 anos. (Anexo 4)

Esses nossos resultados diferem da maioria dos trabalhos que registram média de três anos para a ocorrência da recidiva entre os pacientes paucibacilares. (ALI. *et al*, 2005; WHO, 1995; KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009). Por outro lado, o resultado encontrado se aproxima mais do reportado para pacientes multibacilares – 7,3 anos (ALI *et al*, 2005) e 9 anos (KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009)

Kar e colaboradores, em 2008, relataram 28 casos de recidiva que desenvolveram novas lesões cutâneas ou nervosas em um intervalo de tempo muito alto ( 3 meses a 22 anos). Destes 28 pacientes, 11 eram multibacilares e 17 eram paucibacilares no primeiro tratamento. Os autores separaram os intervalos de aparecimento das novas lesões em 5 grupos: grupo A -3 a 6 meses, grupo B- 8 a 30 meses, grupo C – 3 a 10 anos e grupo D – 15 a 22 anos . Dos 4 pacientes que constituíram o grupo C (período semelhante ao encontrado no nosso estudo) 3 pacientes eram paucibacilares. Os autores sugerem que neste grupo as possíveis causas de recidiva seriam a multiplicação de bacilos persistentes em dois casos, uma vez que os pacientes responderam ao mesmo regime PQT no tratamento subsequente e devido a erro de classificação inicial ou resistência a drogas nos outros dois casos, pois eles responderam ao esquema multibacilar no segundo tratamento.

As taxas de recidiva encontradas por nós podem ser consideradas altas para ambos os grupos uma vez que a OMS estima um risco de recidiva de 1,07% para pacientes paucibacilares até nove anos após a conclusão de tratamento PQT- padrão.(KAIMAL, S.; THAPPA, D.M., 2009; WHO, 1995).

Outros estudos registram taxas de recidiva que variaram de 0,1 a 1% e 6 a 13% o que coincide com nossos achados (KATOCH *et al* 1989, PAVITHAM 1988, OREGÉ *et al* 1989, GRUGNI *et al* 1990), porém como são trabalhos antigos, a classificação de paucibacilares era diferente da atualmente utilizada o que também ocorreu em nosso estudo e, portanto, muitos destes pacientes sofreram erros de classificação segundo padrões atuais. Após a inclusão do critério de número de lesões e número de troncos nervosos comprometidos à classificação operacional em 1994 as taxas de recidiva caíram bastante (NAAFS, B.,1995). Uma outra possível explicação para as alta taxas registradas poderia ser diferentes critérios utilizados para a definição de recidiva e também à dificuldade de distinguir entre reação e recidiva principalmente entre os paucibacilares . (SUITE, M.,2000; WHO, 1988; PONNIGHAUS, J.M., 1995)

Com relação ao esquema terapêutico Rifampicina e ofloxacina, os trabalhos relacionados aos pacientes paucibacilares são escassos. Balagon *et al* (2008) compararam regime contendo Ofloxacina e Rifampicina por 28 dias com PQT- padrão para pacientes paucibacilares. Neste estudo, de 124 pacientes, 58 utilizaram o esquema ofloxacina e rifampicina e 66 utilizaram o esquema PQT - padrão por seis meses. A média de tempo de seguimento foi de 11anos. O grupo que utilizou Ofloxacina apresentou 1 recidiva após três anos e o grupo PQT – padrão apresentou 2 recidivas tardias, uma com 8 e outra com 12 anos de seguimento. Os autores consideraram que a recidiva recente se deveria a tratamento inadequado e as recidivas tardias a multiplicação de bacilos persistentes. Consideram ainda que a possibilidade de re-infecção não pode ser descartada. O estudo reforça a eficácia do

tratamento com PQT – padrão e sua permanência como terapêutica de escolha para pacientes paucibacilares.

No presente estudo, realizado em área de alta endemicidade, a possibilidade de reinfecção não pode ser descartada. Especialmente, nos casos em que o intervalo para a recidiva foi maior do que o habitualmente considerado para o período de incubação da hanseníase. (ANEXO 4)

Com relação aos pacientes multibacilares as taxas de recidiva foram consideradas muito altas utilizando o mesmo esquema rifampicina – ofloxacina por 28 dias e variaram de 10% (IC de 1,7 e 18,3%) a 38% considerando este esquema ineficaz para o grupo multibacilar. Os trabalhos apresentaram seguimentos pós alta de 4 anos e 12 anos respectivamente o que poderia explicar as diferentes taxas encontradas. (BAOHONG J.I. *et al*, 1997; WHO, 2008)

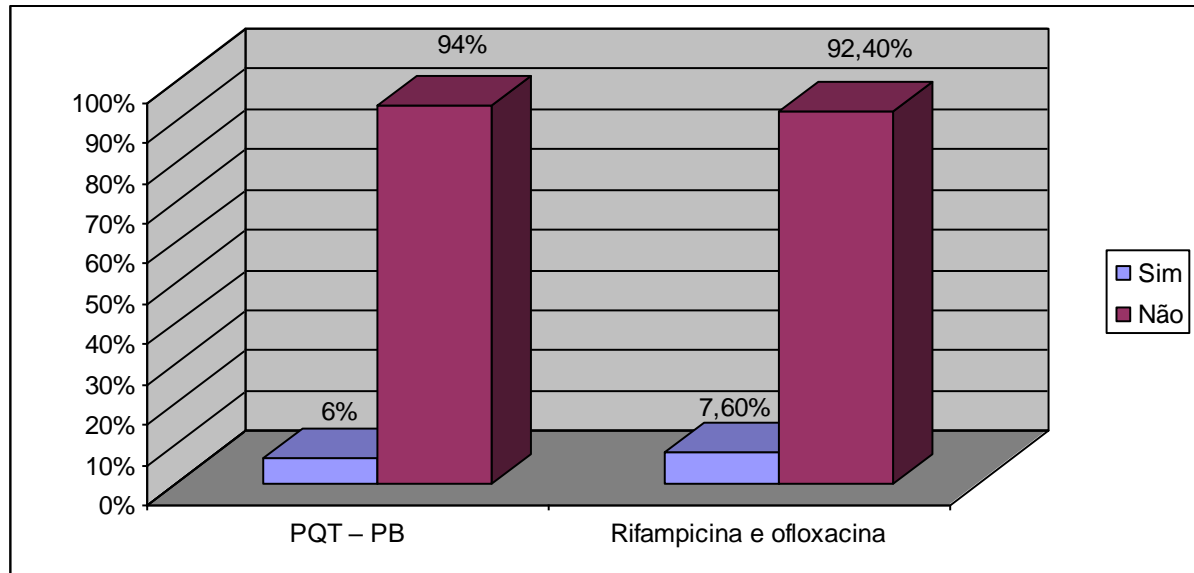
Tabela 3

Frequência de recidiva entre os pacientes que concluíram o tratamento

<b><i>Recidiva</i></b>	<b><i>F<sub>i</sub></i></b>	<b><i>%</i></b>
Sim	9	6,8
Não	124	93.2
<b>TOTAL</b>	<b>133</b>	<b>100</b>

Gráfico2

Distribuição dos pacientes com recidiva com relação ao esquema terapêutico



$p = 0,490$  (Teste Exato de Fisher)

Com relação ao número de lesões dos pacientes que recidivaram, a média foi de  $5,11 \pm 4,65$  não havendo diferença estatística significativa entre as duas variáveis ( $p=0,068$ ).

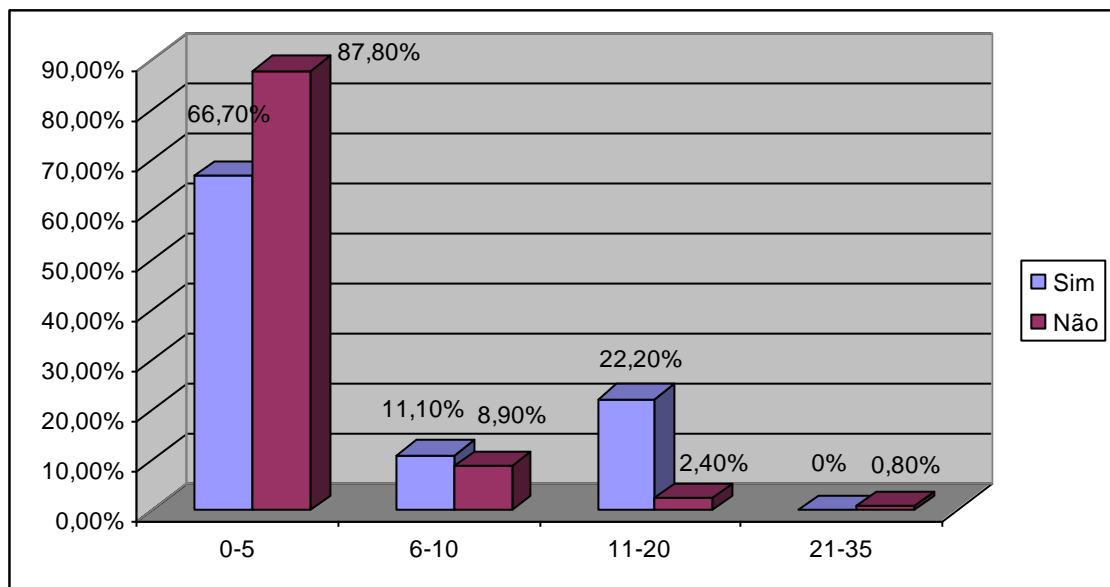
Os achados diferem dos observados por Showcath Ali e colaboradores (2005) e Grugni e colaboradores (1990) que acharam significância estatística ao relacionar tanto número de lesões quanto número de troncos à recidiva.

Porém, observamos no nosso trabalho que os pacientes que recidivaram exibiam no momento do diagnóstico numerosas lesões ou lesões de grandes dimensões ou, ainda lesões localizadas em várias áreas do corpo, apesar de apresentarem exame baciloscópico de pele negativo (ANEXO 4).

No estudo de revisão feito por Kaimal e Thappa em 2009, não somente o número de lesões mas também a extensão e o acometimento de três ou mais áreas do corpo foram correlacionados com alta taxa de recidiva. Nesse estudo de revisão anticorpos antimicobactéria tem sido detectados em pacientes T e BT com essas apresentações clínicas. Por conta da evidência de microorganismos esses pacientes não poderiam ser verdadeiramente classificados como paucibacilares e o tratamento de seis doses seria considerado inadequado.

Gráfico3

Distribuição dos casos de recidiva quanto ao número de lesões



$p = 0.068$  (Teste t de Student)

A utilização somente do critério baciloscópico para classificação dos doentes como ocorreu no nosso estudo, pode ter levado a falha de classificação, onde pacientes multibacilares foram classificados como paucibacilares e portanto um tratamento de seis meses como o PQT-PB Padrão pode ter sido insuficiente. Esse resultado dá suporte a atual

norma ministerial que adota, por recomendação da OMS, o critério de até cinco lesões para os pacientes paucibacilares.

A proporção de lesão única no momento do diagnóstico foi de 40,8% (58/142) e em 4 pacientes deste grupo a histopatologia não foi conclusiva. A proporção de casos de lesão única é variável segundo diferentes trabalhos - de 20 -30% no Malawi a perto de 60% na Índia.( WHO, 1998), o que se assemelha aos nossos resultados.

Existe a possibilidade que 50% de casos com lesão única curem espontaneamente e alguns autores acreditam que elas podem até mesmo constituir uma entidade clínica separada (OPROMOLLA, 1996; TALHARI *et al*, 2006).

A especificidade do diagnóstico da lesão única em alguns países permanece incerta. Vários fatores operacionais podem afetar a especificidade do diagnóstico, tais como, a existência de metas e incentivos que encorajam os trabalhadores da saúde a fazer diagnósticos falso positivos. É considerada também como um indicador na avaliação do progresso de eliminação da hanseníase em áreas hiperendêmicas, por estar associada a um diagnóstico precoce da doença.

A proporção de lesões únicas na nossa amostra poderia levar à suspeita de um erro de diagnóstico porém 93% destes casos (54/58 pacientes) tiveram confirmação histopatológica o que invalida esta hipótese. Opromolla (1996) escreve em editorial de revista especializada que seu grupo de pesquisa não vê com muito otimismo a possibilidade de regressão espontânea. Essas lesões seriam parte de várias formas clínicas e poderiam subitamente progredir para formas tuberculóides e borderlines ou insidiosamente progredir para formas lepromatosas



Ao se relacionar a ocorrência de recidiva com forma clínica da doença não foi observada diferença estatística significativa ( $p=0,177$ ), embora, como apresentado na Tabela 6, a maioria dos pacientes que recidivaram pertenciam à forma clínica BT correspondendo a 66,7% dos casos (6/09 pacientes). Tabela 4

Resultados semelhantes foram relatados por Kar *et al* (2008), que analisaram 28 casos de recidiva considerando pacientes PB e MB e dentre os 17 doentes PB, 12 eram BT. LI *et al* (1997), descreveram 11 casos de recidiva em paucibacilares e destes, 7 eram da forma clínica BT.

Tabela 4

Distribuição dos casos de recidiva com relação a forma clínica

<b>Forma clínica:</b>	<b>Recidiva</b>		<b>Total</b>
	<b>Sim</b> <b>F<sub>i</sub>(%)</b>	<b>Não</b> <b>F<sub>i</sub>(%)</b>	
<b>I -T</b>	3(33,3)	72(48,4)	75
<b>BT</b>	6(66,7)	52(41,9)	58
<b>TOTAL</b>	9(100,0)	124(100,0)	133

$p=0,177$ R (Teste Exato de Fisher)

Com relação ao número de troncos nervosos afetados no momento do diagnóstico, a média encontrada foi de  $1,00 \pm 1,22$  troncos e a amplitude variou de nenhum a quatro troncos comprometidos (Tabela 7) O resultado se assemelha ao encontrado por Kaur e colaboradores em 1992, onde os autores encontraram a ocorrência de 78,5%(168/214) de 1 a 2 troncos nervosos comprometidos.

Tabela 5

Média do número de troncos nervosos afetados no diagnóstico dos casos de recidiva.

<i>Recidiva</i>	<i>X ± DP</i>	<i>Amplitude</i>
Sim	1,00 ± 1,22	0-4
Não	0,49 ± 0,92	0-5

P= 0,126 (Teste t de Student)

#### 4.4- Ocorrência de episódios reacionais

Dos 133 pacientes que concluíram o tratamento 19,5% (26/133) apresentaram episódios reacionais durante o tratamento. No seguimento pós alta medicamentosa, de 120 pacientes avaliados 23,3% exibiam episódios reacionais, conforme demonstrado na tabela 8

Nossos resultados são semelhantes aos relatados por Kaur *et al*(1992) que encontraram taxa de episódios reacionais de 15,9% durante o tratamento. Esses autores registram ter havido associação significativa entre reação e persistência de atividade clínica após seis meses de tratamento. É interessante destacar que este estudo classificou os pacientes como paucibacilares somente pela baciloscopia negativa, incluindo pacientes com mais de cinco lesões cutâneas e com acometimento de troncos nervosos. Em outros estudos as taxas de episódios reacionais variaram de 2,2 a 12,2 % (GRUGNI *et al*, 1988; REDDY, 1988).

Em pesquisa realizada por Kumar e colaboradores, em 2004 ,a taxa de episódios reacionais encontrada durante o tratamento para paucibacilares foi de 20,6 % e alguns fatores como sexo feminino, doença disseminada (mais que 6 lesões cutâneas, mais de dois troncos nervosos envolvidos , mais de três áreas do corpo comprometidas e forma clínica BT) foram considerados de risco para o desenvolvimento de episódios reacionais.

Estudo epidemiológico realizado no Nepal com 386 pacientes hansenianos (PB e MB) também encontrou que o risco para o desenvolvimento de reações reversas é dez vezes maior na doença extensa que foi definida como envolvimento de três ou mais áreas do corpo do que em um quadro clínico limitado.(VAN BRAKEL, 1994)

Com relação a ocorrência de reações de reações pós do tratamento, ou seja, após seis meses do início do tratamento, nossos resultados diferem dos encontrados em vários trabalhos publicados. Kumar *et al* em 2004 relataram reações pós tratamento em 4,2 % de casos paucibacilares avaliados . Estudo realizado na Tailândia encontrou taxa de 2,7%( SCHEUDER, 1998) e no Malawi a taxa foi de 3,5%.(BOERRIGTER *et al*, 1991) Em todos esses estudos os episódios reacionais foram desenvolvidos nos primeiros anos de seguimento pós alta medicamentosa .

Nossos achados poderiam ser explicados pela característica de nossa amostra que foi constituída por uma proporção alta de pacientes da forma clínica BT onde vários fatores de risco relatados na literatura para o desenvolvimento de episódios reacionais puderam ser encontrados.

Tabela 6

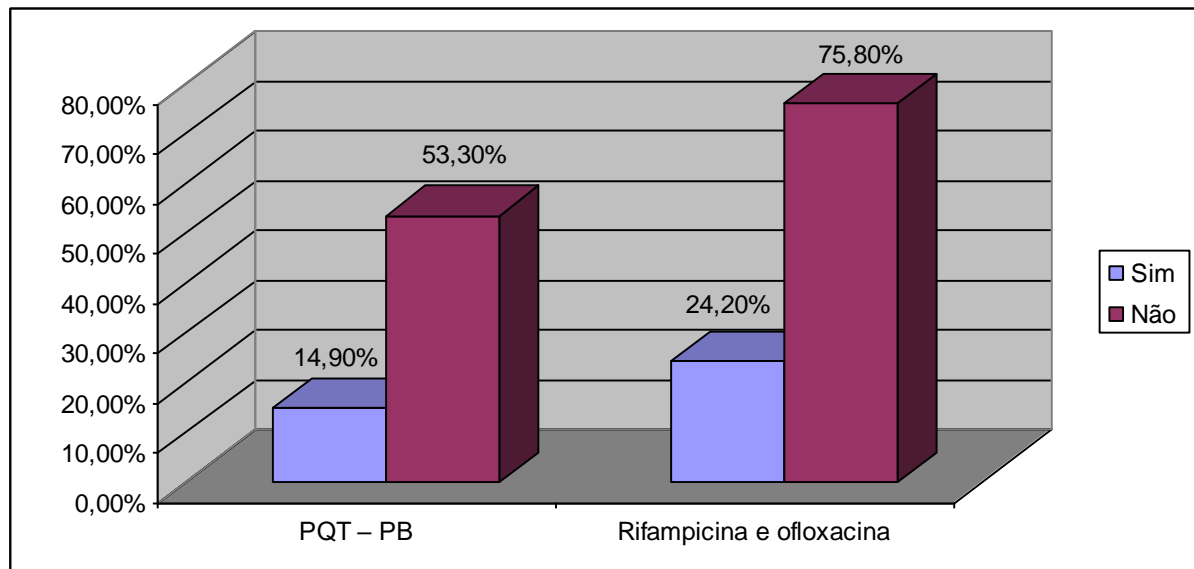
Frequência de episódios reacionais durante e pós alta medicamentosa nos casos de hanseníase paucibacilar incluídos no estudo.

Reação:	Durante tratamento		Pós tratamento	
	F <sub>i</sub>	%	F <sub>i</sub>	%
<b>Sim</b>	26	19,5	28	23,3
<b>Não</b>	107	80,5	92	76,7
<b>Total</b>	133	100,00	120	100,0

Quando relacionamos a ocorrência de episódios reacionais durante o tratamento com esquema terapêutico utilizado, verificamos que o grupo que utilizou Rifampicina –Ofloxacina apresentou 24,2% de reações (16/66) e o grupo que utilizou PQT-PB padrão apresentou 14,9 % de reações (10/67), porém não foi encontrada diferença estatística significativa entre os dois grupos  $p=0,176$ .( Gráfico 4 )

Gráfico 4

Distribuição dos pacientes que apresentaram reação durante o tratamento em relação ao esquema terapêutico

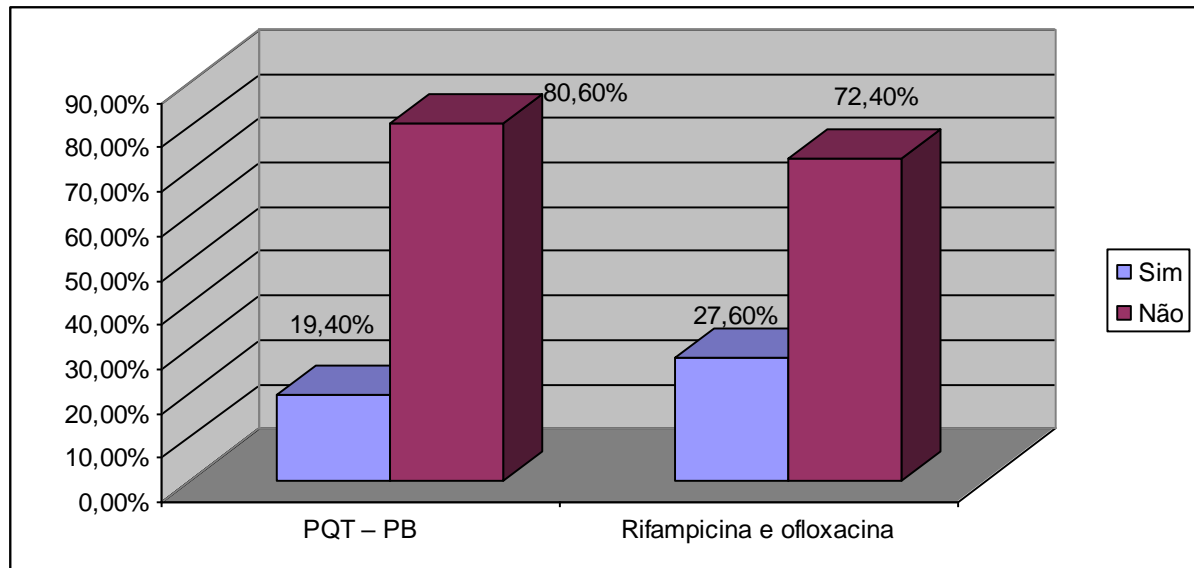


$P=0,176$  (Qui-quadrado de Pearson)

No que diz respeito a ocorrência de reações no período pós – tratamento, também não houve diferença significativa entre os grupos  $p= 0,203$ . O grupo que utilizou Rifampicina – Ofloxacina apresentou 29,3% ( 17/58) de pacientes com reação e o grupo que recebeu PQT – Padrão apresentou 19,4 % ( 12/ 62) de pacientes com episódios reacionais. (Gráfico 5 )

Gráfico 5

Distribuição dos pacientes que apresentaram episódios reacionais pós tratamento quanto ao esquema terapêutico.



$P= 0.287$  ( Qui-quadrado de Pearson)

Quando relacionamos o grau de incapacidade física ao final do seguimento pós alta e a ocorrência de episódios reacionais durante o tratamento, observamos que 83,4 % ( 20/ 24) apresentavam grau 0-I e 16,7% (4/24) apresentavam grau II. Dois pacientes com reação nesse período não foram avaliados quanto ao grau de incapacidade. Não houve diferença estatística significativa entre as variáveis (  $p=0,082$ ).Tabela 6

Tabela 7

Distribuição dos pacientes com reação durante o tratamento em relação ao grau de incapacidade física ao final do seguimento

<b>Reação:</b>	<b>GRAU DE INCAPACIDADE:</b>		
	<b>0-1</b> <b>F<sub>i</sub> (%)</b>	<b>2</b> <b>F<sub>i</sub>(%)</b>	<b>Total</b> <b>F<sub>i</sub>(%)</b>
<b>Sim</b>	20(83,4)	4(16,7)	24(100,0)
<b>Não</b>	89(94,7)	5(5,3)	94(100,0)
<b>Total</b>	109(92,4)	9(7,6)	118(100,0)

P= 0,082 ( Teste Exato de Fisher)

Já no que se refere à ocorrência de reação de episódios reacionais e grau de incapacidade final, houve significância estatística  $p= 0,004$ . Dos nove pacientes com grau II de incapacidade final , 6 (22,2 %) tiveram reação.(Tabela 7)

Tabela 8

Distribuição dos pacientes com reação pós tratamento com relação ao grau de incapacidade final

<b>Grau de incapacidade:</b>	<b>REAÇÃO:</b>		
	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Total</b>
<b>0-1</b>	21(77,8)	88(96,7)	109 (92,4)
<b>2</b>	6(22,2)	3(3,3)	9 (7,6)
<b>TOTAL</b>	27(100,0)	91(100,0)	118(100,0)

$p=0,004$  (Teste Exato de Fisher)

Nossos resultados se assemelham aos achados de Gonçalves e colaboradores em 2009 em que as variáveis relacionadas à progressão do grau de incapacidade foram neurite, tempo decorrido até ocorrência da neurite, número de nervos comprometidos, tipo de tratamento fisioterápico instituído e altas doses de prednisona.

Boerrigter *et al*, em estudo realizado no Malawi , 2,5 % dos pacientes paucibacilares avaliados desenvolveram novas incapacidades ou piora das incapacidades anteriores ao tratamento. Os autores consideram que o risco de desenvolvimento de incapacidades foi estatisticamente maior em pacientes que apresentaram reação severa após a conclusão do tratamento.

## CONCLUSÕES

- Não houve diferença quanto à eficácia entre os dois esquemas terapêuticos. As taxas de recidiva foram altas nos dois grupos, com 7,2% no grupo RMP- OFLO e 6,0% no grupo PQT- padrão.
- Embora não tenha sido demonstrada diferença estatística significativa entre número de lesões e ocorrência de recidiva, o perfil dos pacientes que recidivaram mostrou alta frequência de lesões distribuídas em várias áreas do corpo ou lesões de grande dimensões o que pode ter influenciado no comportamento dos pacientes em termos de resposta terapêutica aos esquemas preconizados para pacientes paucibacilares..
- A taxa de regularidade ao tratamento foi alta nos dois grupos estudados (93,7%) e as drogas utilizadas foram bem toleradas pelos pacientes.
- A ocorrência de episódios reacionais foi considerada alta nos dois esquemas avaliados. No grupo RMP –OFLO foi encontrada taxa de 24,2% e no grupo PQT – PB, 14,9 % para reações durante o tratamento e 27,6% e 19,4% respectivamente no grupo RMP- OFLO e PQT-PB no pós tratamento.
- A proporção de pacientes com lesão única foi de 40,8% sinalizando para um diagnóstico precoce da doença tendo em vista a comprovação histopatológica de hanseníase na maioria destes casos.



Com base nos resultados obtidos, o esquema PQT- PB padrão foi considerado ser ainda a alternativa de escolha para pacientes paucibacilares pelo baixo custo e maior facilidade de aplicação em campo.

## REFERÊNCIAS

BALAGON, M. F.; CELLONA, R. V.; ABALOS, R. M.; MALLARI, I. B.; SAUNDERSON, P. R. Comparative study between an ofloxacin containing regimen and WHO-MDT in PB leprosy. In: **17<sup>th</sup> Leprosy Congress**, 30 jan./4 feb. 2008, Hyderabad, India, p. 68.

BAOHONG, J. Relapse of multibacillary leprosy after treatment with daily rifampicin plus ofloxacin for four weeks. **International Journal Leprosy Other Mycobacterial Diseases**, v. 66, n. 3, p. 391-392, 1998.

BAOHONG, J. Why multidrug therapy can be shortened to 12 months. **Leprosy Review**, v. 69, n.2, p. 106-109, 1998.

BAOHONG, J.; GROSSET, J. Ofloxacin for treatment of leprosy. **Acta Leprologica**, v. 7, n. 4, p. 313-314, 1991.

BAOHONG, J.; JAMET, P.; SOW, S.; PERANI, E. G.; TRAORE, I.; GROSSET, J. H. High relapse rate among lepromatous leprosy patients treated with rifampicin plus ofloxacin daily for 4 weeks. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 1953-1956, 1997.

BAOHONG, J.; PERANI, E. G.; PETINOM, C.; GROSSET, J. H. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, p. 393-399, 1996.

BOERRIGTER, G.; PONNIGHAUS, J.M.; FINE, P.E.; WILSON, R.J. Four- year follow-up results of a WHO- recommended multiple – drug regimen in paucibacillary leprosy patients in Malawi. **International Journal Leprosy Other Mycobacterial Diseases**, v. 59, p. 255-61, 1991

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Manaus: Fundação “Alfredo da Matta”, ano X, n.016, jan./dez. 2008.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Guia para o controle da hanseníase**. Brasília: MS, 2002. v. 10. (Série A: Normas e Manuais Técnicos, 11).

BRASIL. Ministério da saúde. **Vigilância em saúde: situação epidemiológica da hanseníase no Brasil, 2008**. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim\\_novembro.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_novembro.pdf)>. Acesso em: 12 maio 2009.

BRASIL. Ministério da saúde. Vigilância em Saúde. **Programa nacional de eliminação da hanseníase**. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pôster\\_hansen\\_brasil.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pôster_hansen_brasil.pdf)>. Acesso em: 31/10/07

BÜHER-SÈCULA, S.; SARNO, E. N.; OSKAM, L.; KOOP, S.; WICHERS, I.; NERY, J. A. C.; VIEIRA, L. M.; MATOS, H. J.; FABER, W. R.; KLATSER, P. R. Use of ML dipstick as a tool to classify leprosy patients. [International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases](#), v. 68, n. 4, p.456-463, 2000.

BÜHER-SÈCULA, S.; VISSCHEDIJK, J.; GROSSI, M. A. F.; ABDULLAHI, U. N.; DHAKAL, P.; KLATSER, P. R.; OSKAM, L. The ML flow test as a point of care test for leprosy control programmes: potencial effects on classification of leprosy patients. **Leprosy Review**, v. 78, p. 70-79, 2007.

CRIPPA, I.A.L.; SCHETTINI, A.P.; PENNINI,S.; SCHETTINI, M.C.; REBELLO, P.F.B.; Correlação clínico laboratorial baseado em dados secundários dos casos de hanseníase atendidos no período de 01/2000 a 03/2001 na Fundação Alfredo da Matta, Manaus- AM, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.79, n. 5, p. 547-553, 2004.

CROFT, R. P.; SMITH, W.C.S.; NICHOLS, P.; RICHARDU S, J.H. Sensitivity and specificity of methods of classification of leprosy without use of skin-smears examination. **Int J leprosy** , v.66, p. 445-450, 1998

CORLIEN, M. V.; LEVER, P.; ALUBO, O.; BURATHOKI, K.; IDAWANI, C.; MOREIRA, T. M. A. et al. Gender and leprosy: case studies in Indonésia, Nigéria, Nepal and Brazil. **Leprosy Review**, v.80, p.65-76, 2009.

CUNHA, Maria da Graça Souza. **Níveis de anti-PGL 1 no soro de pacientes de hanseníase tratados com quinolona e polioquimioterapia**. Ribeirão Preto, 1998. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica ), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade Estadual de São Paulo, 1998.

DESIKAN, K. V.; SUNDARESH, P.; TULASIDAS, I.; RAO, P. V. R. Seguimiento durante 8-12 anos de pacientes de lepra muy bacilíferos tratados con multiterapia OMS. **Revista de Leprología**, v. 26, n. 6, p. 513-21, 2008.

FOSS, N. T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 335-339, 1997.

FRANÇA, E. R. **Dermatologia**. Recife: Janssen Cilag, 1999.

GALLO, M.A.N.; RAMOS JUNIOR, L.A.; ALBUQUERQUE, E.C.A; NERY, J.A.C.; SALES, A.M. Alocação de paciente hanseniano na poliquimioterapia: correlação da classificação baseada no número de lesões cutâneas com os exames baciloscópicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 415-424, 2003

GANAPATI, R.; PAI, V. V.; REVANKAR, C. R.; KINGSLEY, S.; BULCHAND, H. O. Relapse of multibacillary leprosy after rifampicin and ofloxacin treatment for 28 days: a case report. **International Journal Leprosy Other Mycobacterial Diseases**, v. 66, n. 1, p. 56-58, 1998.

GANAPATI, R.; PAI, V. V.; REVANKAR, C. R.; KINGSLEY, S.; BULCHAND, H.O. Single dose treatment for paucibacillary leprosy: feasibility of long-term follow up. **International Journal Leprosy Other Mycobacterial Diseases**, v. 67, n. 3, p. 308-309, 1999.

GANAPATI, R.; SHROFF, H. J.; GANDEWAR, K. L.; RAO, B. R. P.; KUTE, A. S.; FERNANDES, T.X.; et al. Five year follow up of multibacillary leprosy patients after fixed duratin chemotherapy. **Quaderni di Cooperazione Sanitaria**, v. 12, p.223-229, 1992.

GONCALVES, S. D.; SAMPAIO, R. F.;ANTUNES, C. M. Predictive factors of disability in patients with leprosy. **Revista de Saúde Pública**, v.43, n.2, p.1-8, 2009.

GOULART, I. M. B.; ARBEX, G. L.; CARNEIRO, M. H. RODRIGUES, M. S.; GADIA, R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um centro de saúde da Universidade Federal de Uberlândia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 5, p. 453-460, 2002.

GROSSET, J. H. Newer drugs in leprosy. **International Journal Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 69, supl.2, p. S14-8, 2001.

GROSSET, J. H.; GUELPA-LAURAS, C. C.; PERANI, E. G.; BEOLETO, C. Activity of ofloxacin against m. leprae in the mouse. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 56, n.2, p.259-264, 1988.

GROSSET, J. H.; GUELPA-LAURAS, C. C.; PERANI, E. G.; N'DELI, L. N. Clinical trial of perfloxacin e ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. **International Journal Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 58, p.281-295, 1990.

GRUGNI, A.; NADKARNI, N. J.; KINI, M. S. Multidrug therapy in paucibacillary leprosy: a five year experience. **Indian Journal of Leprosy**, v.60, n.4, p.589-592, 1988.

GRUGNI, A.; NADKARNI, N. J.; MEHTA, V. R. Relapses in paucibacillary leprosy after MDT: a clinical study. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 58, p. 19-24, 1990.

IGNOTTI, E; BAYONA, M; ALVAREZ-GARRIGA, C.; ANDRADE, V.L.G.; VALENTE, J.G. Single lesion as na indicator to monitor the leprosy trend to elimination in hyperendemic areas. **Rev. Bras. Epidemiol**, v.10, n.3, p.421-431, 2007

ISHII, N. Recent advances in the treatment of leprosy. Disponível em: <<http://dermatology.cdlib.org/92/reviews/leprosy/ishii.html>> Acesso em: 01 nov. 2007.

**KAIMAL, S.; THAPPA, D. M. Relapse in leprosy.** Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, v.75,p.126-35, 2009.

**KAR, H.K.; SHARMA, P. New lesions after MDT in PB and MB leprosy: a report of 28 cases.** Indian Journal of Leprosy, v.80, n.3, p. 247-55, 2008.

KATOCH, K. Therapeutic prospects for paucibacillary leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 72, n. 3, p. 351-361, 2000.

**KATOCH, K.; RAMANATHAN, U.; NATRAJAN, M.; BAGGA, A. K.; BHATIA, A. S.; SAXENA, R. K. et al. Relapses in paucibacillary patients after treatment with three short-term regimens containing rifampicin.** International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases, v. 57, p. 458-464, 1989.

**KAUR, S.; SHARMA, V. K.; BASAK, P.; KAUR, I. Paucibacillary multidrug therapy in leprosy 7 ½ years experience.** Indian Journal of Leprosy, v. 64, n. 2, p.153-161, 1992.

KUMAR, B.; DOGRA, D.; KAUR, I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.72, n.2, p.125-133, 2004.

LE GRAND, A. Women and leprosy: a review. **Leprosy Review**, v. 68, n.3, p. 203-211, 1997.

LEWIS,F.S.; CONOLOGUE,T.; HARROP,E.; Leprosy. Disponível em < <http://emedicine.mescap.com/article/1104977-overview>>. Acesso em 24 jun 2009

LI, H. Y.; HU, L. F.; HUANG, B. W.; LIU, C. G.; YUAN, L. C.; JIN, Z. et al. Risk of relapse in leprosy after fixed-duration multidrug therapy. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v.65, n.2, p.238-245, 1997.

MONK, J.P.;CAMPOLI-RICHARDS, D.M. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. **Drugs**, v. 33, p.346-391, 1987

OPROMOLLA, V.D.A. Novos rumos na terapêutica da hanseníase . Anais Brasileiros de Dermatologia , v. 65, n. 2, p. 86-90, 1990

OPROMOLLA, D. V. A. Single lesion leprosy. **Hansenologia Internationalis**, v.21, n. 2, p.3-5, 1996.

NAAFS, B. Features of relapse in paucibacillary leprosy after multidrug therapy. **Indian Journal of Leprosy**, v.67, n.1, p. 61-67, 1995.

NORMAN, G.; JOSEPH, G.; RICHARD, J. Validity of the WHO Operational classification and value of other clinical signs in the classification of leprosy. *International Journal of Leprosy*, v. 72, n. 3, p. 278-283, 2004

OREGE, P.A.; OBURA, M.; OKELO, C.; OKUKU, P.; NYAWALO, P. A.; MAKOKHA, S. Multidrug therapy for treatment of paucibacillary leprosy: the western Kenya experience. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 57, n.1, supplement, p.341, 1989.

PANDIAN, T.D.; SITHAMBARAM, M.; BHARATHI, R.; RAMU, G.; A study of relapse in non lepromatous and intermediate groups of leprosy. *Indian J Lepr*, v. 57, p. 105-15, 1985

PARKASH, O. Classification of leprosy into multibacillary and paucibacillary groups: an analysis. **FEMS Immunol Med Microbiol** , v. 55, p. 1-5, 2009

PATTYN, S.; GRILLONE, S. Relapses rates and a 10-year follow-up of a 6-week quadruple drug regimen for multibacillary leprosy. **Leprosy Review**, v. 73, n.3, p. 245-247, 2002.

PAVITHRAM, K. Relapse of paucibacillary leprosy after short course multidrug therapy **Indian Journal of Leprosy**, v. 60, n.2, p.225-229, 1988.

PENNA, G.O.; PINHEIRO, A. M.; NOGUEIRA, L. S. C.; CARVALHO, L.R.; OLIVEIRA, M.B.B.; CARREIRO, V. P. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years – 1985 to 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n.6, p. 575-580, 2008.

PEREIRA, G.A.S.; STEFANI, M.M.A.; ARAÚJO FILHO, J.A.; SOUZA, L.C.S.; ESTEFANI, G.P.; MARTELLI, C.M.T. Human immunodeficiency vírus type 1(HIV-1) and mycobacterium leprae co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. **Am J Trop Méd Hyg**, v.75, n. 5, p. 679-684, 2004

PEREIRA, E. S.; PEDROSA, V. L. **Programa estadual de eliminação da hanseníase**. Disponível em: <[http://portal.saúde.gov.br/arquivos/gif/pôster\\_hansen\\_am.gif](http://portal.saúde.gov.br/arquivos/gif/pôster_hansen_am.gif)>. Acesso em: 31 out. 2007.

PONNIGHAUS, J. M.; BOERRIGTER, G. Are 18 doses of WHO MDT sufficient for multibacillary leprosy: results of a trial in Malawi. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 63, n.1, p.1-7, 1995.

PONNIGHAUS, J. M.; STERNE, J. A. Epidemiological aspects of relapses in leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 67, n. 1, p. 35-44, 1995.

REDDY, P. K. Occurrence of reversal reactions in BT patients during who paucibacillary leprosy MDT( 1982). **Indian Journal of Leprosy**, v.60, n.3, p.453-456, 1988.

REVANKAR, C. R.; BULCHAND, H. O.; PAI, V. V.; GANAPATI, R. Single-dose ROM treatment for multilesion paucibacillary leprosy: further observations. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 70, n. 1, p.37-38, 2002.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. **International Journal of Leprosy**, v. 34, n.3, p.255-273, 1966.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000. cap. 40, p.467-488..

SCHREUDER, M.; PIETER, A.M. The occurrence of reactions and impairments in leprosy: experience in the leprosy control Program of three provinces in northeastern Thailand, 1978-1995. II Reactions. **International Journal of Leprosy**, v. 66, n.6, p. 156-169, 1998

SCHURING, R. P.; MOET, F. J.; PAHAN, D.; RICHARDUS, J. H.; OSKAM, L. Association between anti-pGL1 IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. **Leprosy Review**, v. 77, n.4, p. 343-355, 2006.

SHINDE, A.; KHOPKAR, U.; PAI, V. V.; GANAPATI, R. Single-dose treatment for single lesion leprosy: histopathological observations. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 68, n. 3, p. 328-330, 2000.

SHOWKATH ALI, M. K.; THORAT, D. M.; SUBRAMANIAN, M.; PARTHASARATHY, G.; SELVARAJ, U.; PRABHAKAR, V. A study on trend of relapse in leprosy and factors influencing relapse. **Indian Journal of Leprosy**, v. 77, n. 2, p. 105-115, 2005.

SUBCOMMITTEE on Clinical Trial of Chemotherapy (THELEP) Scientific Work Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Trainig in Tropical Diseases. Persisting mycobacterium leprae among THELEP trial patients in Bamako and Chingleput. **Leprosy Review**, v.58, p.325-337, 1987.

SUITE, M. Relapse rates following leprosy multidrug therapy. **West Indian Medical Journal**, v. 49, n. 3, p. 210-11, 2000.

TALHARI, S.; NEVES, R. G.; PENNA, G. O.; OLIVEIRA, M. L. V. D. R. **Dermatologia tropical**. 4. ed. Manaus, 2006.

TALHARI , C.; FERREIRA, L.C.L.; ARAUJO, J.R.; TALHARI, A.C.; TALHARI, S. Immune reconstitution inflammatory syndrome or upgrading Type 1 reaction ? Report of two

AIDS patients presenting a shifting from Borderline lepromatous leprosy to borderline tuberculoid leprosy. **Leprosy Review**, v. 79, n.4, p.429-435, 2008

USTIANOWSKI, A. P.; LAWN, S. D.; LOCKWOOD, D.N. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n.6, p. 350-360, 2006.

VAN BRAKEL, W.H.; KHAWAS, B. I.; LUCAS, S.B. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. **Leprosy Review**, v.65, p. 190-203, 1994

VIJAYAKUMARAN, P. Profile of relapses after MDT in paucibacillary leprosy and subsequent management. **Indian Journal of Leprosy**, v. 68, n.3, p. 300-303, 1996.

VIJAYAKUMARAN, P.; MANIMOZHI, N.; JESUDASAN, K.; ARUNTHATHI, S.; JACOB, M.; SAMUEL, P. Leucocytopenia after rifampicin and ofloxacin therapy in leprosy. **Leprosy Review**, v. 68, n.1, p. 10-15, 1997.

VILLAHERMOSA, L. G.; FAJARDO, T. T.; ABALOS, R. M.; CELLONA, R. V.; BALAGON, M. V.; DELA CRUZ, E. C. et al. Parallel assessment of 24 monthly doses of rifampin, ofloxacin and minocycline versus two years of World Health Organization multi-drug therapy for multi-bacillary leprosy. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.70, n. 2, p. 197-200, 2004.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D. N. J. Leprosy. **Clinics in Dermatology**, v. 25 p. 165-172, 2007.

WATERS, M. F. Chemotherapy of leprosy-current status and future prospects. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 5, p. 500-503, 1993.

WHO. Global leprosy situation. **Weekly Epidemiological Record**, ano 82, n. 25, 2007.

WHO. Global leprosy situation. **Weekly epidemiological record**, ano 83, n. 33, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Chemotherapy of leprosy**: report of a WHO study group. Geneva: WHO, 1994. 32 p. (Technical Report Series, 847).

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Chemotherapy of leprosy for control programmes**. Geneva: WHO, 1982. (Technical Report Series, 675).



WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Report of the tenth meeting of the WHO technical advisory group of the leprosy control.** New Delhi, India: WHO, 23 apr. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. Action Programme for the Elimination of Leprosy . **A guide to eliminating leprosy as a public health problem.** Geneva: WHO, 1995

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **WHO technical report.** v. seventh. Geneva: WHO, 1998. (Technical Report Series, 874).

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **WHO technical report.** v. sixth. Geneva: WHO, 1988. (Technical Report Series, 768)

## APÊNDICE A – Ficha de Acompanhamento

### ANÁLISE RETROSPECTIVA E ATUAL DE PACIENTES COM HANSENÍASE PAUCIBACILAR SUBMETIDOS A ENSAIO CLÍNICO COM OFLOXACIN

Nome: \_\_\_\_\_  
 Registro: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_

AVALIAÇÃO CLÍNICA :( AO DIAGNÓSTICO) Data: \_\_\_\_\_

Forma clínica : \_\_\_\_\_

Baciloscopia: \_\_\_\_\_

Número de lesões cutâneas :

1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_  $\geq$  6 \_\_\_\_\_

Grau de incapacidade : \_\_\_\_\_

Número de troncos nervosos acometidos:

Um \_\_\_\_\_ dois \_\_\_\_\_ três ou mais \_\_\_\_\_

Exame histopatológico: \_\_\_\_\_

Sorologia para AntiPGL1 \_\_\_\_\_

Esquema terapêutico realizado

PQT – PB padrão : \_\_\_\_\_

Rifampicina + ofloxacina: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

AVALIAÇÃO CLÍNICA : (AO FINAL DO TRATAMENTO ) Data: \_\_\_\_\_

Forma clínica:

Baciloscopia: \_\_\_\_\_

Número de lesões cutâneas :

1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_  $\geq$  6 \_\_\_\_\_

Grau de incapacidade : \_\_\_\_\_

Número de troncos nervosos acometidos:

Um \_\_\_\_\_ dois \_\_\_\_\_ três ou mais \_\_\_\_\_

Neurite: SIM \_\_\_\_\_ Não : \_\_\_\_\_

Número de lesões cutâneas :

1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_  $\geq$  6 \_\_\_\_\_

Exame histopatológico: \_\_\_\_\_

Esquema terapêutico realizado

PQT – PB padrão : \_\_\_\_\_  
 Rifampicina + ofloxacina: \_\_\_\_\_  
 Reação : sim \_\_\_\_\_ Não; \_\_\_\_\_  
 Se sim , qual tipo?: \_\_\_\_\_  
 Tratamento Instituído: \_\_\_\_\_  
 Efeitos  
 colaterais: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**AValiação CLÍNICA: ( PÓS “FOLOW-UP”) Data:**

Baciloscopia: \_\_\_\_\_  
 Nº de lesões cutâneas : \_\_\_\_\_  
 Grau de incapacidade : \_\_\_\_\_

Número de troncos nervosos acometidos:

Um \_\_\_\_\_ dois \_\_\_\_\_ três ou mais \_\_\_\_\_

Número de lesões cutâneas :

1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ ≥ 6 \_\_\_\_\_

Exame histopatológico: \_\_\_\_\_

Reação : sim \_\_\_\_\_ Não; \_\_\_\_\_

Se sim , qual tipo?: \_\_\_\_\_

Tratamento Instituído: \_\_\_\_\_

Regularidade ao tratamento : sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

Regularidade ao seguimento: sim \_\_\_\_\_ não \_\_\_\_\_

**AValiação CLÍNICA ( ATUAL):**

Baciloscopia: \_\_\_\_\_

Nº de lesões cutâneas : \_\_\_\_\_

Grau de incapacidade : \_\_\_\_\_

Número de troncos nervosos acometidos:

Um \_\_\_\_\_ dois \_\_\_\_\_ três ou mais \_\_\_\_\_

Número de lesões cutâneas :

1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ ≥ 6 \_\_\_\_\_

Exame histopatológico: \_\_\_\_\_

Reação : sim \_\_\_\_\_ Não; \_\_\_\_\_

Se sim , qual tipo?: \_\_\_\_\_

Tratamento Instituído: \_\_\_\_\_

## ANEXO I—Estudo multicêntrico

Centro Colaborador OMS
Pasta n° .....
Doc. n° .....

vkp/skn 21.11.90

DRAFT PROTOCOL FOR THELEP SPONSORED FIELD TRIAL  
OF OFLOXACIN-CONTAINING COMBINED DRUG REGIMENS IN  
MULTIBACILLARY LEPROSY

Drawn up after discussions at the

Ad Hoc THELEP/SWG Meeting on Field Trial of Fluoroquinolone  
18-19 December 1989, Paris

and the 28th THELEP Steering Committee Meeting,  
28-29 September 1990, Geneva

1. RATIONALE AND JUSTIFICATION

Multidrug therapy (MDT), as recommended by a WHO Study Group<sup>(8)</sup>, is one of the most important technical developments in the history of leprosy control. The regimens are highly effective and well tolerated by the patients. They are being rapidly implemented into leprosy control programmes throughout the world, thereby releasing hundreds of thousands of patients from lifelong dependence on dapsone monotherapy. However, in order to prevent relapse after stopping treatment, the duration of the MDT regimen for multibacillary leprosy should be a minimum of 2 years, and preferably until skin smear negativity, to ensure the elimination of drug-resistant mutants, especially rifampicin resistant mutants, and to reduce the number of viable organisms to an undetectable level. Two years' duration of treatment is relatively long, and the monthly supervised treatment (monthly for rifampicin administration) cannot always be applied in certain areas. Therefore, it will be of great benefit to leprosy control if a shorter duration MDT regimen can be developed by strengthening the regimen with a powerful companion bactericidal drug to rifampicin.

A patient with untreated multibacillary leprosy has been estimated to harbour approximately  $10^{11}$  *M. leprae*<sup>(6)</sup>, of which no more than 10 per cent (i.e.,  $10^{10}$  organisms) are viable<sup>(3)</sup>. It has been estimated<sup>(1)</sup> that the proportion of spontaneously arising mutant *M. leprae* that are resistant to rifampicin is no greater than  $1:10^7$ . Thus, such a patient probably harbours no more than  $10^4$  rifampicin resistant organisms.

MDT regimens are heavily dependent upon the efficacy of rifampicin because of its extraordinarily powerful bactericidal activity against *M. leprae*. Earlier clinical trials established<sup>(7)</sup> that as little as a single dose of rifampicin is capable of reducing the number of viable *M. leprae* to approximately  $1:10^4$  of those present before treatment. Thus, after a single dose of rifampicin, the average patient may be calculated to harbour no more than  $10^6$  viable organisms. It appears that the additional doses of rifampicin do not substantially increase the killing<sup>(7)</sup>. The mutants resistant to the drugs other than rifampicin will be killed rapidly during the course of rifampicin treatment; however, it must be understood that rifampicin resistant *M. leprae* do not respond to rifampicin, and can only be killed by the other components in the combined regimens. Because the other components of the current MDT regimen - dapsone and clofazimine - are only weakly bactericidal, in order to prevent subsequent relapse characterized by rifampicin resistance, the treatment must be continued as recommended by the Study Group.

- 2 -

The recent demonstration<sup>(2-4)</sup>, both in mice and in clinical trials, of the great bactericidal activity against M. leprae of pefloxacin and ofloxacin, new fluoroquinolones, now provides an effective tool with which to deal with the rifampicin resistant organisms. In a trial among 20 patients with previously untreated multibacillary leprosy, the daily administration as monotherapy of pefloxacin, 800 mg, or ofloxacin, 400 mg, was shown to result in the killing of at least 99.99 per cent, or 4 "logs", of the viable organisms initially present within three weeks. By definition, rifampicin resistant mutants should respond to other antimicrobials as rifampicin susceptible organisms. Thus, by rapidly killing the rifampicin resistant M. leprae, the addition of ofloxacin to multidrug regimens may make a considerable shortening of the required duration of multidrug therapy possible. Shortening the required duration of multidrug therapy should render leprosy control cheaper in those areas in which the WHO/MDT can be applied, and may render leprosy control possible in some areas in which, for logistic reasons, the WHO/MDT cannot be implemented. Therefore, it will be useful to determine whether a regimen consisting primarily of rifampicin and ofloxacin for treatment of multibacillary leprosy, and administered for a shorter duration, would perform as well as the standard WHO/MDT.

## 2. OBJECTIVES

The main objective of the trial is to study the therapeutic efficacy, in terms of the rate of relapse among multibacillary leprosy patients, of two new multidrug regimens containing ofloxacin, in comparison with the one year duration WHO/MDT regimen. In addition, the feasibility of and tolerance to the new regimens will be measured.

## 3. METHODOLOGY

The comparison of different regimens will be conducted in a double-blind field trial, with several centres carrying it out through a common protocol. This will enable the results to be pooled so that the conclusions can be based on sufficiently large numbers of observations.

### 3.1 Requirement for the trial area

A leprosy control programme which has been in existence for more than five years in the area, with fewer than 10% dropouts annually, and preferably with experience in implementing the WHO/MDT. The staff must be adequately trained and there should be a reasonably-equipped base hospital for admission of patients, should complications or serious adverse reactions to drugs arise. As the trial will be multicentric, each trial centre should be able to recruit at least 100 untreated, active MB leprosy patients within period of 24 months. Periodic follow-up of patients must be ensured, particularly after therapy is discontinued, so that the relapses, if there are any, can be detected early.

Centro Colaborador OMS
Pasta n° .....
Doc. n° .....

- 3 -

### 3.2 Patient intake

#### 3.2.1 Number of patients

The trial will need about 500 active, skin-smear positive (at least 2+ at any single site at the time of admission) multibacillary leprosy patients per regimen. The patients should be either previously untreated or minimally treated with dapsone alone (less than six months). Patients will be followed up for at least 8 years after entry to the trial.

With a trial of this size (i.e. about 2 500 to 3 500 patient-years of follow-up from 1 to 8 years after entry, in each arm, assuming up to 25% of patients are lost to follow-up) there will be a high chance of distinguishing between relapse rates of 1% per year and 2% per year among patients on the different regimens. If the relapse rate in any treatment group is about 1% per year, the upper confidence limit on the rate will be about 1.4% per year.

#### 3.2.2 Exclusion criteria for patient intake

Patients will be excluded if they:

1. cannot visit the clinic or cannot be reached every day during the first month of the trial;
2. have received rifampicin treatment (even a single dose of rifampicin);
3. have severe ENL or reversal reaction
4. are children below 15 years of age;
5. are over 65 years old;
6. are known to have hypersensitivity to any of the proposed drugs or their derivatives;
7. are pregnant or breast-feeding;
8. have pulmonary tuberculosis;
9. have cancer, diabetes, severe hypertension, renal hepatic or cardiac disease, or epilepsy;
10. suffer from any other conditions that would adversely affect their compliance with treatment and follow-up.

#### 3.2.3 Allocation of regimens

Patients will be randomly allocated to drug regimens. This will be done through a system of pre-coded treatment packs (incorporating identical-looking placebo preparations, as appropriate).

- 4 -

### 3.3 Examination procedures

These will include :

- (1) Collection of information on patient identification and medical history at the time of intake and obtaining of informed consent;
- (2) Initial and periodic clinical examinations and recording of the findings on standard forms;
- (3) Initial and periodic skin smear examination (all the slides must be preserved throughout the trial);
- (4) Periodic monitoring for drug intake; and
- (5) Periodic monitoring for side effects.

All procedures to be followed are indicated in the appendices [to be sent later]. Skin biopsy, lepromin test and detailed neurological examinations will be limited to centres which are capable of carrying them out in a satisfactory manner. If skin biopsies are done, the necessary investigations (histopathology/mouse footpad inoculation, etc) will be carried out in a central reference laboratory to be nominated by THELEP.

### 3.4 Drug regimens to be tested

A. WHO/MDT for 52 weeks: Rifampicin 600 mg + clofazimine 300 mg once every 4 weeks, supervised; clofazimine 50 mg daily + dapsone 100 mg daily, unsupervised.

B. the same as Regimen A with the addition of ofloxacin 400 mg daily, supervised, for the first four weeks.

and

C. Rifampicin 600 mg + ofloxacin 400 mg daily, supervised, for the initial four weeks, followed by appropriate placebo preparations.

The regimens are shown diagrammatically in Figure 1.

[The administration of the first 4 weeks' supervised daily treatment (including placebos) in all regimens should be completed within 6 weeks, and the 52 weeks' treatment should be completed within 18 months. Patients who take longer to complete the prescribed treatment should be labelled as irregular and analysed separately.]

### 3.5 Frequency of examinations during treatment

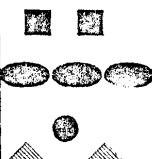
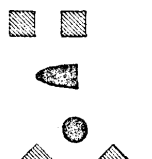
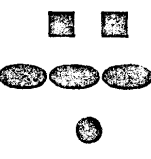

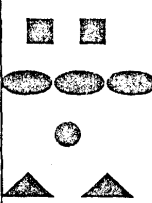
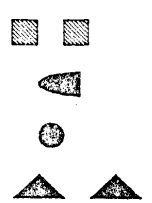
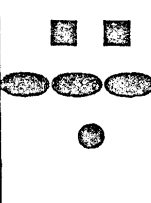

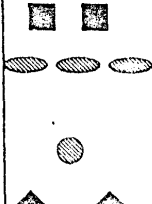
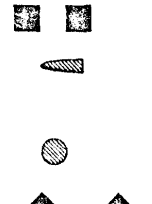
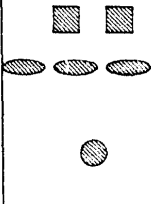

During the first month, monitoring for side effects will be carried out every week through questioning of the patient and, where indicated, through haematological and other investigations.

Centro Colaborador OMS  
 Pasta n° .....  
 Doc. n° .....






- 5 -

Fig.1: Drug regimens to be tested

**MB REGIMENS**

	First month		Months 2-12	
WHO	Day 1	Day 2-28	Day 1	Day 2-28
MDT				
WHO MDT PLUS OFLOXACIN				
OFLOXACIN PLUS RIFAMPICIN				

**ACTIVE PLACEBO**

-  Rifampicin 300
-  Clofazimine 100
-  Dapsone 100
-  Clofazimine 50
-  Ofloxacin 200



- 6 -

Patients will be clinically examined at the end of the first four weeks of supervised treatment and then every three months for status with regard to leprosy. Skin smear examination will be carried out at the beginning and the end of the treatment. In addition, routine biochemical and other tests to monitor for hepatotoxicity and other toxicities will be carried out whenever indicated. Monitoring for drug intake will be carried out through questioning of the patient and through tablet/capsule counts during house calls. Occurrence of ENL, reversal reaction and other complications would be monitored.

Treatment of toxic side effects and complications will be carried out promptly and patients hospitalized as necessary.

### 3.5.1 Test for HIV

In countries where tests for HIV infection are routinely undertaken, a test will be carried out on intake, on completion of treatment and in the event of relapse/reversal reaction. The HIV-positive patients will be analysed separately with regard to the final outcome.

### 3.6 Management of ENL/reversal reaction during treatment

If any patient requires administration of corticosteroids for more than 12 weeks to control ENL or reversal reaction, the trial regimen should be suspended and the patient should be put on standard WHO/MDT. The trial regimen should be reintroduced after the corticosteroids have been withdrawn. These patients' results will be analysed separately.

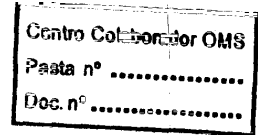
In order to avoid the above problem, wherever possible, severe ENL should be treated with thalidomide in male patients.

### 3.7 Suspension of treatment

Drug administration may be stopped or temporarily suspended at the discretion of the investigator, in the following situations:

- (a) Occurrence of severe intercurrent illness
- (b) Drug allergy
- (c) Pregnancy
- (d) Patient refuses to continue the treatment
- (e) Severe complications requiring cessation of treatment.

In the event of serious side-effects/toxicity, suspected to be associated with the drugs used in the trial, the PI may stop treatment and ask for the code to be broken to facilitate further management of the side-effects (he/she may telephone or cable WHO, Geneva for information on the code). In any case, once decoded the patient is lost as far as the trial is concerned.



- 7 -

### 3.8 End point of treatment

The treatment will be discontinued after administration of twelve months of the scheduled therapy, irrespective of the clinical and bacteriological status. The clinical and bacteriological status at this point should be considered as the baseline for comparison in the event of any relapse.

### 3.9 Follow-up after completion of treatment

After completion of the scheduled therapy, all antileprosy treatment should be stopped. Patients will be physically examined once every six months for clinical change and any evidence of relapse. In addition, skin smear examinations will be carried out once every year for at least 7 years for bacteriological progress and whenever necessary to verify clinical relapse.

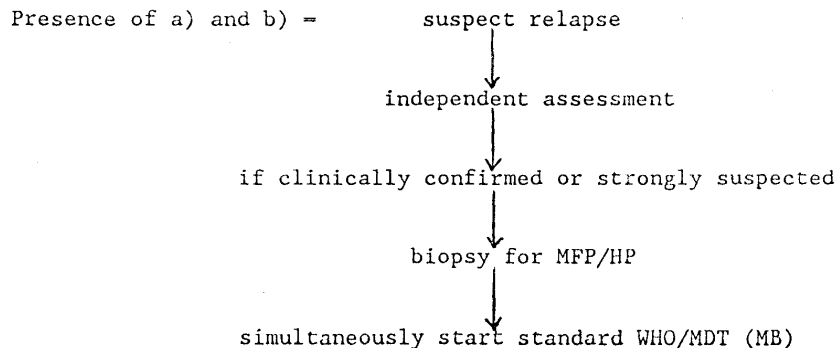
### 3.10 Recognition and management of relapse

Since the relapse rate is the most important parameter for assessing the efficacy of the therapeutic regimens, the diagnosis of relapse is a critical issue in the trial.

Whenever clinical relapse is suspected, the patient's condition should be carefully examined and skin smears should be repeated. If a BI increase of at least 2+ from any single site over the previous value is detected, a biopsy should be taken from the site for mouse footpad inoculation, after the patient has been reviewed by an independent assessor approved by the THELEP Steering Committee.

According to the currently available data, relapse is not likely to be common within the first few years after completion of MDT. The possibility of relapse should be considered in all treated patients who develop any of the following signs or symptoms:-

- a) appearance of new skin lesion(s) [not obvious reactive lesions];
- b) increase in BI by at least 2+ over previous value at any single site.



- 8 -

### 3.11 Management of ENL/reversal reaction after release from treatment

If any patient requires administration of corticosteroids for more than 12 weeks to control ENL or reversal reaction, then standard WHO/MDT should be introduced after 12 weeks and continued until corticosteroids are no longer required. All such cases should be analysed separately with regard to their final outcome.

Wherever possible thalidomide should be used for the treatment of severe ENL in male patients.

## 4. MONITORING OF THE TRIAL

In addition to the independent assessor for each trial centre, the multi-centre trial as a whole will have a trial monitor to ensure that the trial protocol is followed uniformly in all the centres. There will also be one or more clinical trial coordination workshops. Routine reporting for side-effects, ispra reaction and relapses will be done on a monthly and quarterly basis. The frequency of side-effects and relapses in control and trial regimens will be monitored at WHO, Geneva. The trial will be reviewed by the THELEP Steering Committee at least once a year.

## 5. ETHICAL CONSIDERATIONS

### 5.1 Approval of authorities

Before the trial application is reviewed by the Steering Committee, the approval of the competent governmental or institutional authorities must be obtained including approval by institutional/national ethical committees.

### 5.2 Consent of the patients

The general conduct of the trial will be guided by internationally recognized principles of human rights, the Declaration of Helsinki, as revised, and by related codes of comparable significance, is subject to the Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in 1982 and endorsed by the WHO Advisory Committee on Medical Research:<sup>(9)</sup>

"In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He/she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his/her consent at any time. The doctor should then obtain the subject's freely-given, informed consent, preferably in writing".  
(Declaration of Helsinki, Article I.9.)

In addition, national and institutional requirements with respect to patient consent must also be met. Each participating treatment centre must furnish evidence of compliance with these requirements.

Centro Colaborador OMS
Faixa n° .....
Doc. n° .....

- 9 -

### 5.3 Stopping of trial regimens

Any of the trial regimens will be stopped under the following situations: (a) if the annual relapse rate is 2% greater than that in the control group, e.g., 0.6% in control but 2.6% in the tested group; and (b) if the adverse outcomes or side effects of the treatment are five times greater than that in the control group (excluding the patients belonging to the HIV positive group).

### 6. PUBLICATIONS

As the success of the trial will depend upon close collaboration among many individuals working in different institutions, the analysis of the data as well as the authorship of publications resulting from the multi-centre trial will be collective, and the data analysis and publications will be coordinated through the THELEP Steering Committee.

---

- 10 -

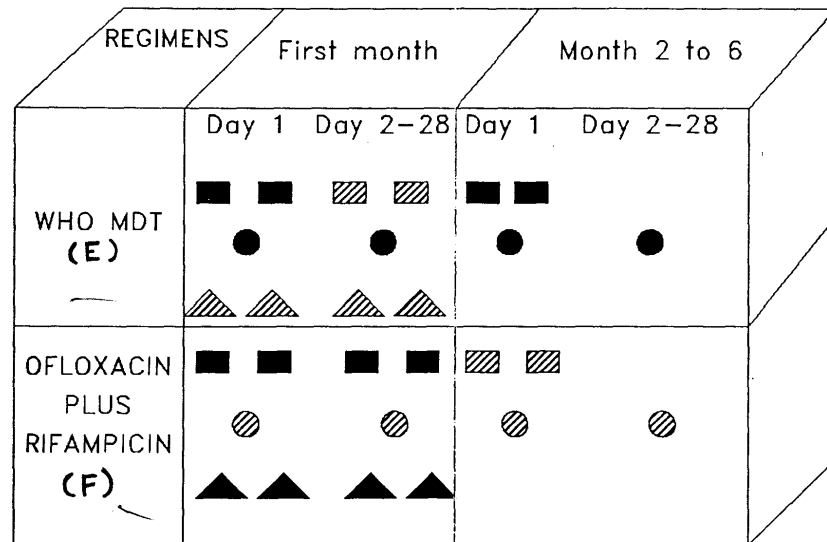
References

1. Grosset, J.H. Recent developments in the field of multidrug therapy and future research in chemotherapy of leprosy. *Lepr. Rev.* 57 (1986): Supplement 223-234.
2. Grosset, J.H., Guelpa-Lauras, C.C., Perani, E.G. and Beoletto, C. Activity of ofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int. J. Lepr.* 56 (1988) 259-264.
3. Grosset, J.H., Ji, B., Guelpa-Lauras, C.C., Perani, E.G., and N'Deli, L.N. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.* 58 (1990), 281-295.
4. Guelpa-Lauras, C.C., Perani, E.G., Giroir, A.M. and Grosset, J.H. Activity of pefloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium leprae* in the mouse. *Int. J. Lepr.* 55 (1987) 70-77.
5. Report of the First Meeting of THELEP Scientific Working Group. Annex I. Standard protocol for chemotherapy trials in lepromatous leprosy. TDR/SWG-THELEP(1)/77.3.
6. Shepard, C.C. Recent developments in the chemotherapy and chemoprophylaxis of leprosy. *Leprolgia (Argentina)*, 19 (1974): 230-236.
7. Subcommittee on Clinical Trials of the Chemotherapy (THELEP) Scientific Working Group of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients in Bamako and Chingleput. *Lepr. Rev.* 58 (1987) 325-337.
8. WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programme. Technical Report Series No. 675, World Health Organization, Geneva, 1982.
9. Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. A joint project of the WHO and the CIOMS, Geneva, 1982.

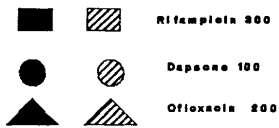
## ANEXO II—Regimes terapêuticos

Fig 1: Drug regimens to be tested

### PB REGIMENS



**Active Placebo**



Fonte: World Health Organization

## ANEXO III–Revelação dos Códigos dos pacientes



**World Health  
Organization**



Regional Office for South-East Asia

WORLD HEALTH HOUSE, INDRAPRASTHA ESTATE, MAHATMA GANDHI MARG, NEW DELHI-110 002, INDIA WWW.SEARO.WHO.INT

TEL: 91-11-2337 0804, 2337 0809-11 FAX: 91-11-2337 0197, 2337 9395, 2337 9507

In reply please  
refer to: L7/61/1

Your reference:

Dr Maria da Graca Cunha  
Centro de Dermalogia Tropical e  
Venereologia  
Alfreda Da Matta  
Rua Codajas 25-Cachoerinha  
69063-Manaus, Amazonas, Brazil

26 July 2006

Dear Dr Maria Cunha,

First of all, I would like to thank you and your colleagues and congratulate all for participating and completing the multicenter double blind OFLOXACIN Trials.

Attached to this letter, we are sending the codes of the study and we recommend that all the patients that were included into the study be decoded accordingly. We also recommend that the data you have with you be analysed in your own institute.

Based on the outcome of the analysis and the patient condition, we recommend that individual patient management be considered.

Finally, we would very much suggest and recommend that the final results be shared with us so that we can consolidate the findings from all the centers participating in this study and publish the data as a multicentric study.

Please feel free to contact us if any additional information is needed.

Sincerely,

Dr V Pannikar  
Global Leprosy Programme

**Attached:** MB and PB patient treatment codes

Regimen : E

3

2002	2109	2244	2365	2483	2600	2718	2842	2969	3088	3210	3338
2004	2110	2246	2369	2486	2601	2719	2844	2971	3090	3212	3343
2006	2116	2248	2370	2487	2602	2720	2853	2972	3091	3213	3344
2008	2117	2250	2372	2489	2605	2721	2854	2974	3093	3216	3346
2009	2120	2251	2373	2491	2608	2725	2857	2977	3097	3219	3347
2010	2121	2253	2376	2492	2611	2729	2862	2979	3098	3223	3348
2011	2123	2255	2377	2493	2612	2732	2863	2983	3099	3228	3349
2013	2125	2257	2382	2494	2613	2735	2869	2987	3101	3229	3350
2014	2126	2258	2386	2495	2617	2741	2871	2989	3103	3230	3351
2015	2128	2261	2388	2498	2618	2743	2872	2991	3105	3233	3353
2017	2129	2265	2389	2499	2620	2744	2873	2994	3106	3234	3355
2019	2131	2268	2390	2500	2621	2746	2874	2996	3107	3238	3356
2020	2135	2271	2391	2503	2622	2747	2875	2999	3108	3239	3357
2021	2136	2272	2393	2504	2624	2750	2876	3000	3110	3242	3358
2024	2137	2273	2394	2507	2625	2752	2877	3001	3111	3243	3360
2028	2139	2274	2400	2508	2628	2756	2878	3002	3115	3245	3363
2031	2140	2275	2403	2511	2629	2760	2880	3005	3119	3246	3364
2032	2142	2278	2404	2513	2630	2762	2883	3006	3120	3249	3365
2035	2145	2279	2407	2517	2635	2763	2885	3009	3121	3250	3367
2036	2151	2280	2408	2521	2636	2764	2886	3012	3122	3252	3369
2037	2152	2284	2409	2522	2637	2765	2887	3013	3124	3253	3370
2038	2154	2286	2410	2525	2638	2770	2890	3014	3129	3254	3375
2041	2158	2289	2413	2529	2642	2771	2893	3015	3130	3255	3377
2042	2159	2290	2415	2531	2647	2772	2894	3016	3131	3256	3381
2044	2160	2292	2416	2532	2649	2776	2895	3018	3132	3260	3386
2045	2161	2294	2417	2535	2652	2779	2898	3021	3134	3261	3387
2047	2163	2296	2419	2537	2654	2781	2901	3025	3138	3269	3389
2050	2164	2297	2420	2538	2658	2784	2906	3026	3139	3270	3390
2051	2165	2298	2423	2540	2662	2786	2910	3027	3141	3271	3392
2053	2166	2299	2427	2541	2664	2787	2912	3028	3143	3273	3394
2057	2168	2308	2428	2543	2669	2789	2913	3029	3144	3275	3396
2060	2172	2309	2432	2547	2672	2791	2914	3030	3145	3276	3398
2063	2175	2313	2433	2549	2673	2793	2916	3032	3147	3279	3400
2064	2178	2314	2434	2550	2675	2794	2917	3034	3152	3284	3404
2066	2179	2316	2435	2552	2677	2797	2919	3037	3156	3289	3405
2068	2183	2317	2436	2554	2678	2801	2921	3038	3157	3292	3408
2069	2184	2318	2438	2557	2680	2802	2922	3042	3160	3294	3410
2071	2187	2319	2439	2558	2683	2805	2923	3043	3170	3295	3411
2073	2190	2320	2440	2559	2684	2806	2924	3044	3171	3300	3412
2074	2192	2321	2445	2560	2686	2808	2931	3046	3175	3301	3414
2075	2193	2326	2446	2562	2688	2813	2934	3048	3176	3302	3415
2077	2195	2328	2447	2564	2689	2814	2937	3049	3179	3303	3417
2078	2197	2331	2449	2566	2691	2815	2939	3050	3180	3304	3418
2080	2199	2332	2450	2568	2692	2818	2940	3055	3181	3306	3419
2083	2204	2333	2452	2570	2693	2819	2942	3056	3182	3307	3420
2087	2206	2338	2453	2574	2694	2820	2944	3057	3183	3308	3422
2088	2207	2340	2459	2575	2698	2821	2945	3058	3186	3311	3425
2090	2208	2341	2460	2576	2700	2826	2946	3059	3189	3316	3428
2092	2210	2342	2461	2578	2701	2827	2948	3063	3190	3320	3429
2093	2212	2345	2462	2579	2702	2828	2952	3066	3191	3322	3431
2094	2213	2346	2469	2580	2703	2830	2953	3067	3194	3324	3436
2096	2217	2347	2470	2583	2705	2831	2958	3068	3195	3325	3440
2097	2218	2350	2471	2584	2706	2832	2959	3072	3196	3326	3441
2099	2226	2351	2473	2585	2709	2833	2961	3078	3201	3328	3442
2100	2228	2352	2474	2588	2710	2835	2962	3079	3202	3332	3443
2101	2231	2353	2476	2589	2712	2836	2963	3080	3203	3333	3445
2104	2233	2356	2478	2592	2713	2838	2965	3081	3205	3334	3446
2106	2238	2363	2480	2595	2715	2840	2967	3084	3206	3335	3449
2107	2241	2364	2482	2599	2716	2841	2968	3085	3208	3337	3450

(P.T.O.)



Regimen : F

2001	2095	2211	2312	2429	2548	2663	2777	2892	3004	3127	3235
2003	2098	2214	2315	2430	2551	2665	2778	2896	3007	3128	3236
2005	2102	2215	2322	2431	2553	2666	2780	2897	3008	3133	3237
2007	2103	2216	2323	2437	2555	2667	2782	2899	3010	3135	3240
2012	2105	2219	2324	2441	2556	2668	2783	2900	3011	3136	3241
2016	2108	2220	2325	2442	2561	2670	2785	2902	3017	3137	3244
2018	2111	2221	2327	2443	2563	2671	2788	2903	3019	3140	3247
2022	2112	2222	2329	2444	2565	2674	2790	2904	3020	3142	3248
2023	2113	2223	2330	2448	2567	2676	2792	2905	3022	3146	3251
2025	2114	2224	2334	2451	2569	2679	2795	2907	3023	3148	3257
2026	2115	2225	2335	2454	2571	2681	2796	2908	3024	3149	3258
2027	2118	2227	2336	2455	2572	2682	2798	2909	3031	3150	3259
2029	2119	2229	2337	2456	2573	2685	2799	2911	3033	3151	3262
2030	2122	2230	2339	2457	2577	2687	2800	2915	3035	3153	3263
2033	2124	2232	2343	2458	2581	2690	2803	2918	3036	3154	3264
2034	2127	2234	2344	2463	2582	2695	2804	2920	3039	3155	3265
2039	2130	2235	2348	2464	2586	2696	2807	2925	3040	3158	3266
2040	2132	2236	2349	2465	2587	2697	2809	2926	3041	3159	3267
2043	2133	2237	2354	2466	2590	2699	2810	2927	3045	3161	3268
2046	2134	2239	2355	2467	2591	2704	2811	2928	3047	3162	3272
2048	2138	2240	2357	2468	2593	2707	2812	2929	3051	3163	3274
2049	2141	2242	2358	2472	2594	2708	2816	2930	3052	3164	3277
2052	2143	2243	2359	2475	2596	2711	2817	2932	3053	3165	3278
2054	2144	2245	2360	2477	2597	2714	2822	2933	3054	3166	3280
2055	2146	2247	2361	2479	2598	2717	2823	2935	3060	3167	3281
2056	2147	2249	2362	2481	2603	2722	2824	2936	3061	3168	3282
2058	2148	2252	2366	2484	2604	2723	2825	2938	3062	3169	3283
2059	2149	2254	2367	2485	2606	2724	2829	2941	3064	3172	3285
2061	2150	2256	2368	2488	2607	2726	2834	2943	3065	3173	3286
2062	2153	2259	2371	2490	2609	2727	2837	2947	3069	3174	3287
2065	2155	2260	2374	2496	2610	2728	2839	2949	3070	3177	3288
2067	2156	2262	2375	2497	2614	2730	2843	2950	3071	3178	3290
2070	2157	2263	2378	2501	2615	2731	2845	2951	3073	3184	3291
2072	2162	2264	2379	2502	2616	2733	2846	2954	3074	3185	3293
2076	2167	2266	2380	2505	2619	2734	2847	2955	3075	3187	3296
2079	2169	2267	2381	2506	2623	2736	2848	2956	3076	3188	3297
2081	2170	2269	2383	2509	2626	2737	2849	2957	3077	3192	3298
2082	2171	2270	2384	2510	2627	2738	2850	2960	3082	3193	3299
2084	2173	2276	2385	2512	2631	2739	2851	2964	3083	3197	3305
2085	2174	2277	2387	2514	2632	2740	2852	2966	3086	3198	3309
2086	2176	2281	2392	2515	2633	2742	2855	2970	3087	3199	3310
2089	2177	2282	2395	2516	2634	2745	2856	2973	3089	3200	3312
2091	2180	2283	2396	2518	2639	2748	2858	2975	3092	3204	3313
	2181	2285	2397	2519	2640	2749	2859	2976	3094	3207	3314
	2182	2287	2398	2520	2641	2751	2860	2978	3095	3209	3315
	2185	2288	2399	2523	2643	2753	2861	2980	3096	3211	3317
	2186	2291	2401	2524	2644	2754	2864	2981	3100	3214	3318
	2188	2293	2402	2526	2645	2755	2865	2982	3102	3215	3319
	2189	2295	2405	2527	2646	2757	2866	2984	3104	3217	3321
	2191	2300	2406	2528	2648	2758	2867	2985	3109	3218	3323
	2194	2301	2411	2530	2650	2759	2868	2986	3112	3220	3327
	2196	2302	2412	2533	2651	2761	2870	2988	3113	3221	3329
	2198	2303	2414	2534	2653	2766	2879	2990	3114	3222	3330
	2200	2304	2418	2536	2655	2767	2881	2992	3116	3224	3331
	2201	2305	2421	2539	2656	2768	2882	2993	3117	3225	3336
	2202	2306	2422	2542	2657	2769	2884	2995	3118	3226	3339
	2203	2307	2424	2544	2659	2773	2888	2997	3123	3227	3340
	2205	2310	2425	2545	2660	2774	2889	2998	3125	3231	3341
	2209	2311	2426	2546	2661	2775	2891	3003	3126	3232	3342

(P.T.O.)

ANEXO 4 - SUMÁRIO DOS CASOS DE RECIDIVA EM DOENTES COM  
HANSENÍASE PAUCIBACILAR

REGIS TRO	IDA DE	SE XO	FORM A CLÍNI CA	ESQUEMA TERAPÊUTI CO	Nº DE LESÕES	Nº DE TRON COS	PERÍODO DE INCUBAÇ ÃO (MESES)	NOVAS LESÕES	HISTOPATO LOGIA	
								CARACTERÍST ICAS CLÍNICAS		
1	25 62	41	F	MHT	PQT- padrão	1	0	161	2 troncos nervosos acometidos – piora do grau 6 novas lesões + um tronco comprometid o	-
2	26 30	26	F	BT	PQT- padrão	3 Várias áreas do corpo	1	51	4 novas lesões e 2 troncos nervosos comprometid os	c/c MHI
3	26 70	20	F	BT	Rifampici na -Oflox	14	4	88	3 lesões novas	-
4	25 52	16	F	HI	PQT- Padrão	2 membros opostos	1	42	Novas placas na face	Infiltrado inflamatóri o extenso – c/c atividade biológica
5	26 41	16	F	BT	Rifampici na + Oflox	8	0	29	4 novas lesões com 2 troncos comprometid os	MHBB
6	26 43	17	M	BT	Rifampici na + oflox	3 Extensas	1	66	2 novas lesões extensas	c/c MH em atividade
7	26 05	20	F	HI	PQT- Padrão	2 Em membros opostos	0	35	6 troncos comprometid os	-
8	25 87	37	M	BT	Rifampici na + Oflox	12	1	76	2 troncos comprometid os	-
9	26 19	38	M	BT	Rifampici na + Oflox	2	1	95		-

## ANEXO 5

CARTA Nº. 016-A/08 – CEP/FUAM

Manaus 10 de Abril de 2008

A Pesquisadora:

**Isabel Cristina de Carvalho Lima**

Assunto: Administrativo.

Encaminhamento de Parecer nº. 004/08 – CEP

Encaminhamos a Vossa Senhoria, Parecer nº. 004/08 – CEP do projeto de sua responsabilidade: “Análise retrospectiva e atual de pacientes com hanseníase paucibacilar submetidos a tratamento com ofloxacim”, de sua responsabilidade, foi avaliado e **Aprovado**, devendo comparecer ao Departamento de Ensino e Pesquisa para as devidas providências.

  
**ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO 6 – REPRESENTAÇÃO DAS LESÕES

INSTITUTO DE DERMATOLOGIA TROPICAL E VENEREOLÓGICA "ALFREDO DA MATTA"  
 PROTOCOLO / PROJETO OPLAGACH

EXAME DERMATO - NEUROLÓGICO

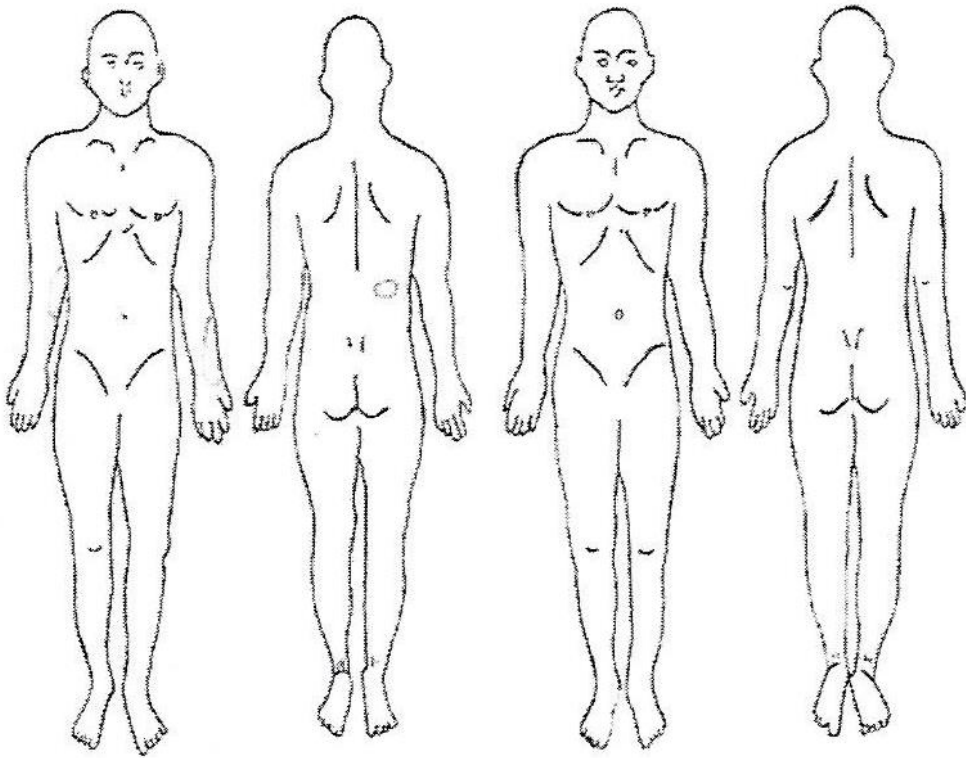
DERMATOLÓGICO
NEUROLÓGICO

**ESPECIFICAR:** *manchas hiperemáticas bem delimitadas, claras, com superfície lenticular, em ref. homocor. em D (1/2) em glúteos, Mj. mancha em T (1/2) em D e Sensível D (+) em D*

*Lesão subcutânea bem del. em nervo cubital R.*

INSTITUTO DE DERMATOLOGIA TROPICAL E VENERELOGIA "ALFREDO DA MATTIA"  
PROTOCOLO / PROJETO OFLOXACIN

EXAME DERMATO - NEUROLOGICO

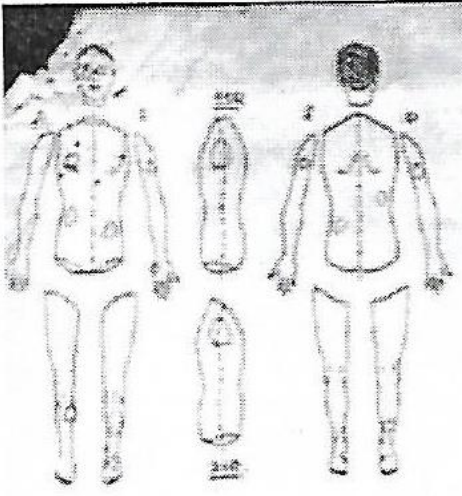


DERMATOLOGICO

NEUROLOGICO

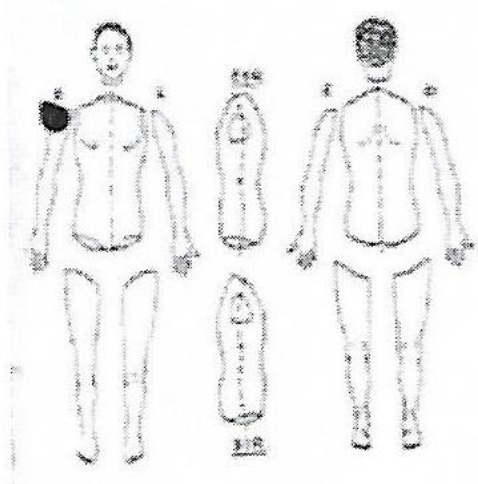
ESPECIFICAR: *únculas hipocêntricas de limites m'ados e alteração de sensibilidade dolorosa localizada em dorso e membros superiores.*

Four horizontal lines for additional notes or observations.



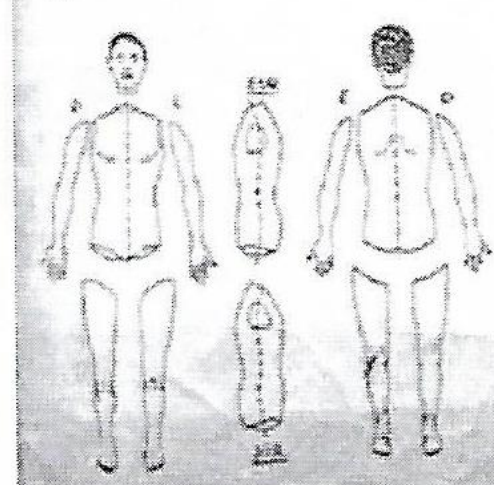
EXAME DERMATOVENÉREOLÓGICO  
 (11/02/93)

EXAME DERMATOVENÉREOLÓGICO  
 (11/02/93)  
 Observa-se lesões de pele  
 localizadas no dorso  
 abdominal e nos braços  
 no membro inferior direito, além  
 de lesões em ambas as mãos  
 e a palma e o dorso  
 das mãos. Lesões  
 simétricas e unilaterais  
 no dorso e no membro inferior



EXAME DERMATOVENÉREOLÓGICO  
 (07/06/93)

Observa-se lesões de pele  
 localizadas no dorso  
 das mãos e no membro inferior  
 direito.



EXAME DERMATOVENÉREOLÓGICO  
 (03/05/93)

Observa-se lesões de  
 pele localizadas no dorso  
 abdominal e nos braços  
 e no membro inferior  
 direito.