



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAÚJO FONSECA

INVESTIGAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA APÓS TRATAMENTO
POLIQUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE
APRESENTANDO MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PERSISTENTES

Petrolina-PE

2024

ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAÚJO FONSECA

**INVESTIGAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA APÓS TRATAMENTO
POLIQUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE
APRESENTANDO MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PERSISTENTES**

Dissertação apresentada a Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Campus Petrolina- PE, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde e Biológicas.

Orientador: Prof. Rodrigo Feliciano do Carmo.

Coorientador: Prof. Daniel Tenório da Silva.

Petrolina-PE

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO

F676i Fonseca, Andrea Maia Fernandes de Araújo
Investigação de atividade de doença após tratamento poliquimioterápico em pacientes com hanseníase apresentando manifestações clínicas persistente / Andrea Maia Fernandes de Araújo Fonseca. - Petrolina-PE, 2024.
xiii, 89 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde e Biológicas) – Universidade Federal do Vale do São Francisco, Campus Petrolina, Petrolina-PE, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo.

1. Hanseníase. 2. Lepra. 3. Doenças Infecciosas. I. Título. II. Carmo, Rodrigo Feliciano do. III. Universidade Federal do Vale do São Francisco.

CDD 616.998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS DA SAÚDE E BIOLÓGICAS

FOLHA DE APROVAÇÃO


ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAÚJO FONSECA

INVESTIGAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA APÓS TRATAMENTO
POLIQUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE APRESENTANDO
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PERSISTENTES


Dissertação apresentada como
requisito para obtenção do título de
Mestre em Ciências com ênfase na
linha de pesquisa: Saúde, Sociedade
e Ambiente, pela Universidade
Federal do Vale do São Francisco.

Aprovada em: 13 de março de 2024

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 **RODRIGO FELICIANO DO CARMO**
Data: 20/03/2024 17:18:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Rodrigo Feliciano do Carmo, Doutor
Universidade Federal do Vale do São Francisco – Univasf

Documento assinado digitalmente
 **ANDREA DE FARIA FERNANDES BELONE**
Data: 19/03/2024 23:38:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Andrea de Faria Fernandes Belone, Doutora
Instituto Lauro de Souza Lima – ILSL

Francisco Bezerra de Almeida Neto, Doutor
Universidade Maurício de Nassau

*Dedico esta pesquisa à
minha querida **família**,
pelo apoio constante.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rodrigo Feliciano do Carmo, pela competente orientação desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Daniel Tenório da Silva, pela grande ajuda na conclusão desta pesquisa.

À Dra. Patrícia Sammarco Rosa, pela ajuda, boa vontade e disposição em me esclarecer, desde o início.

Ao Instituto Alliance Against Leprosy, pela doação de insumos cirúrgicos para a realização das biópsias.

Aos pacientes acometidos com hanseníase, que são o motivo pelo qual eu busco aprender sempre mais.

Ao meu amado esposo, por me dar apoio, em todos os momentos difíceis.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa

RESUMO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa complexa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que tem predileção pelo sistema nervoso periférico e pele. Casos não tratados, podem evoluir com sequelas neurológicas permanentes e incapacitantes. A doença é curável, através da utilização de esquema com associação de antibióticos, chamado de Poliquimioterapia (PQT-OMS). O paciente é considerado curado, se utilizar o esquema completo regularmente. Muitos pacientes permanecem com queixas neurológicas e reações persistentes, após a alta por cura. O objetivo do estudo foi avaliar a presença de bacilos viáveis em casos de pacientes que foram submetidos à biópsia de pele para investigação de atividade da doença, por apresentarem lesões eritemato-infiltradas, reações hansênicas persistentes, queixas neurológicas ou dano neural progressivo, após o resultado do tratamento poliquimioterápico. A atividade da doença foi avaliada por exame histopatológico e inoculação em patas de camundongos, realizados no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL). Metodologia: Estudo tipo série de casos, retrospectivo, observacional e descritivo, com análise estatística, cujos dados clínicos foram obtidos através da coleta de informações de prontuários de 98 pacientes atendidos no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE), que é centro de referência para Hanseníase, no município do Nordeste pernambucano. Resultados: Foi observado que 52% dos exames histopatológicos evidenciaram doença ativa ou sugestiva de atividade por persistência bacilar. Houve multiplicação bacilar em coxim plantar de camundongos em 64% dos casos em que o exame foi realizado. Apenas 1 paciente apresentou resistência à Dapsona e 1 resistente à Ofloxacina. Do total, 58% dos pacientes não apresentavam lesões dermatológicas ao final do tratamento poliquimioterápico, porém houve uma piora das queixas neurológicas, pois 85% dos pacientes apresentaram comprometimento neurológico na conclusão das 24 doses de PQT, contra 63% que já as apresentavam no diagnóstico. Houve aumento significativo na instalação de incapacidades físicas causadas pela doença, a despeito do tratamento realizado. **Conclusão:** Os achados demonstram que um número bastante elevado de pacientes permanece doente após 24 doses de poliquimioterapia, demonstrando a falência do tratamento nestes casos. É necessário que novos estudos sejam realizados, a fim de se promover mudanças no tratamento preconizado e nas políticas públicas de combate e prevenção desta doença milenar.

Palavras-chave: Hanseníase. Lepra. Reações hansênicas. Neurite. Recidiva.

ABSTRACT

Leprosy is a complex infectious disease, caused by *Mycobacterium leprae*, which has a predilection for the peripheral nervous system and skin. Untreated cases can develop permanent and disabling neurological sequelae. The disease is curable, through the use of a regimen with a combination of antibiotics, called Polychemotherapy (MDT-WHO). The patient is considered cured if he uses the complete regimen regularly. Many patients remain with neurological complaints and persistent reactions after discharge due to cure. The objective of the study was to evaluate the presence of viable bacilli in cases of patients who underwent skin biopsy to investigate disease activity, due to presenting erythematous-infiltrated lesions, persistent leprosy reactions, neurological complaints or progressive neural damage, after the result of polychemotherapy treatment. Disease activity was evaluated by histopathological examination and inoculation in mouse paws, carried out at the Lauro de Souza Lima Institute (ILSL). Methodology: Case series study, retrospective, observational and descriptive, with statistical analysis, whose clinical data were obtained through the collection of information from medical records of 98 patients treated at the Infectious Diseases Service of Petrolina (SEINPE), which is a reference center for Leprosy, in the city of Northeastern Pernambuco. Results: It was observed that 52% of histopathological exams showed active disease or suggestive of activity due to bacillary persistence. There was bacillary multiplication in the footpad of mice in 64% of the cases in which the examination was performed. Only 1 patient was resistant to Dapsone and 1 was resistant to Ofloxacin. Of the total, 58% of patients no had dermatological lesions at the end of polychemotherapy treatment, but there was a worsening of neurological complaints, as 85% of patients had neurological impairment at the conclusion of the 24 doses of MDT, compared to 63% who already had them at the end of the course. diagnosis. There was a significant increase in the onset of physical disabilities caused by the disease, despite the treatment carried out. Conclusion: The findings demonstrate that a very high number of patients remain ill after 24 doses of multidrug therapy, demonstrating treatment failure in these cases. It is necessary for new studies to be carried out to promote changes in the recommended treatment and public policies to combat and prevent this ancient disease.

Keywords: Leprosy. Leprosy reaction. Neuritis. Relapse.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Sinais cardinais da hanseníase	24
Quadro 2 – Manifestações neurológicas e diagnóstico diferencial.	25
Quadro 3 – Correlações entre classificações da Hanseníase e os resultados de raspado dérmico	26
Quadro 4 – Índice baciloscópico (IB) – contagem de bacilos na lâmina do esfregaço: Classificação adotada pelo Ministério da Saúde	29
Quadro 5 – Cálculo do IB – média aritmética dos índices de cada sítio coletado	29
Figura 1 – Imagem de corte histológico corada por Fite-Faraco	30
Figura 2 – Formulário de Avaliação Neurológica Simplificada (ANS),	34
Figura 3 – Formulário de ANS dos membros inferiores e classificação do GIF	35
Figura 4 – Classificação do Grau de Incapacidade Física (GIF).	36
Figura 5 – Cartela de PQT	38
Quadro 6 – Categorização das variáveis independentes.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Quantidade de pacientes submetidos à exames para investigação de atividade e tipos de exames realizados	51
Tabela 2 –	Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes	54
Tabela 3 –	Correlação entre exame histopatológico e inoculação em camundongo	57
Tabela 4 –	Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase quando estratificada por sexo biológico.	58
Tabela 5 –	Análise comparativa, entre diagnóstico e após 24 PQT, das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase.	61
Tabela 6 –	Associação entre características clínicas e epidemiológicas com a reação e sintomas neurológicos na alta médica de pacientes com hanseníase.	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	– Ácido Acetil Salicílico
ADS	– Avaliação Dermatoneurológica Simplificada
ANS	– Avaliação Neurológica Simplificada
Anti-PGL 1	– antígeno Glicofenólico 1
BAAR	– Bacilo Álcool-ácido Resistente
CAAE	– Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	– Comissão de Ética em Pesquisa
CFZ	– Clofazimina
CGHDE	– Coordenação Geral de Vigilância da Hanseníase e Doenças em Eliminação
CNS	– Conselho Nacional de Saúde
D	– Dimorfo
DD/BB	– Dimorfo dimorfo/Borderline borderline
DDR	– Drug Resistance Determining
DDS	– Dapsona
DEVIT	– Departamento de doenças transmissíveis
DNA	– Ácido desoxirribonucléico
DT/BT	– Dimorfo tuberculóide/Borderline tuberculoide
DV/BV	– Dimorfo virchowiano/Borderline virchowiano
ELISA	– Enzyme-Linked Immunoassay
ENH	– Eritema Nodoso Hansênico
GIF	– Grau de Incapacidade Física
HNP	– Hanseníase Neural Primária ou Pura
IB	– Índice Baciloscópico
ILSL	– Instituto Lauro de Souza Lima
<i>M. leprae</i>	– <i>Mycobacterium leprae</i>
<i>M. lepromatosis</i>	– <i>M. lepromatosis</i>
MB	– Multibacilar

MS	– Ministério da Saúde
OMS	– Organização Mundial de Saúde
PB	– Paucibacilar
PCDT	– Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PQT – OMS	– Poliquimioterapia – Organização Mundial de Saúde
PQT-U	– Poliquimioterapia Única
qPCR	– Reação em Cadeia de Polimerase quantitativa
RFM	– Rifampicina
RLEP	– Elemento Repetitivo Específico do <i>M. Leprae</i>
SEINPE	– Serviço de Infectologia de Petrolina
SUS	– Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
T	– Tuberculoide
TNF-a	– Fator de Necrose Tumoral alfa
V	– Virchowiano
VMT	– Voluntary Muscle Test / Teste muscular voluntário
WHO	– World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 LITERATURA	19
3.1 HANSENÍASE: REVISÃO HISTÓRICA	19
3.2 EPIDEMIOLOGIA	21
3.3 ASPECTOS CLÍNICOS	22
3.4 CLASSIFICAÇÃO	24
3.5 AVALIAÇÃO FÍSICA	27
3.6 REAÇÕES HANSÊNICAS	27
3.7 EXAMES COMPLEMENTARES E RECURSOS DIAGNÓSTICOS	29
3.8 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA	32
3.9 CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE	32
3.10 TRATAMENTO	37
3.11 TRATAMENTO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS	40
3.12 REGRESSÃO	41
3.13 RECIDIVA	43
3.14 PREVENÇÃO DE INCAPACIDADES E REABILITAÇÃO	44
4 MÉTODOS	45
4.1 DESENHO DO ESTUDO	45
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	45
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	46
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	46
4.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	46
4.5.1 Variável dependente	46
4.5.2 Variáveis independentes	47
4.6 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	49
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	50
5 RESULTADOS	51

6 DISCUSSÃO	66
7 CONSIDERAÇÕES FINAS	71
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICE A – FICHA INDIVIDUAL DOS PACIENTES ESTUDADOS	80
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	82

1 INTRODUÇÃO♦

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica, que se manifesta, principalmente, por lesões cutâneas com alteração ou diminuição de sensibilidade. Tais manifestações são resultantes da predileção do *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), agente causador da doença de Hansen, em acometer células nervosas periféricas e cutâneas, descoberto pelo médico norueguês Gerhard Armauer Hansen, em 1873 (Gomes, 2000).

Por tratar-se de uma doença primariamente neural, frequentemente os pacientes apresentam sintomas ou queixas neurológicas como dor, formigamento, queimação, sensação de pontada ou pinicada em locais da pele afetados pela doença, ou nas extremidades, principalmente nas mãos e pés. Pode haver perda de força muscular, alteração da sensibilidade, como anestesia, hipoestesia ou hiperestesia cutânea, alteração na produção sudoral (ausência de suor ou anidrose) e perda de pelos, em locais da pele com acometimento do folículo pilo-sebáceo pela doença. Estes achados podem ocorrer antes mesmo do aparecimento de manchas na pele (Brasil, 2022).

O *M. leprae* tem grande especificidade imunológica pelos macrófagos e células de Schwann, residentes na pele e nervos periféricos (Mendonça *et al*, 2008). O comprometimento neural pode ocorrer em todas as formas clínicas da doença e acontecer antes, durante e após o tratamento. Diferentes mecanismos fisiopatológicos são descritos para explicar o dano neural, podendo ser causados pela ação direta do bacilo, respostas inflamatórias e imunomediadas, processos mecânicos traumáticos e edema (Mendonça *et al*, 2008; Froes Júnior *et al*, 2022).

O diagnóstico da doença é clínico e se baseia na presença de ao menos um dos três sinais cardinais: (1) lesão e/ou área da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; (2) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas, motoras ou autonômicas; ou (3) *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele (Brasil, 2022).

A estabilidade clínica dos pacientes com hanseníase frequentemente é interrompida pela ocorrência de episódios inflamatórios que acontecem de forma abrupta, variando em sua apresentação e sintomatologia, em consonância com a

♦ Dissertação formatada conforme orientação: ABNT NBR 14724:2011; 6027:2012; 10520:2023

forma clínica prévia do paciente. Estes episódios são denominados de reações hansênicas.

De acordo com as diretrizes da OMS, não se recomendam testes adicionais além do método padrão para o diagnóstico da hanseníase. Este permanece baseado no exame físico, com presença de pelo menos um dos três sinais cardinais: 1) perda definitiva de sensibilidade em mancha de pele; 2) nervo periférico espessado com alteração funcional no território inervado, e 3) presença de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) em esfregaço de pele (Who, 2023). Os pacientes são classificados como Paucibacilares (PB) se apresentarem até 5 lesões de pele, e Multibacilares (MB) se apresentarem mais de 5 lesões de pele, e/ou nervos espessados, e/ou baciloscopia do raspado dérmico positiva (Brasil, 2016).

A hanseníase é curável através do uso de antibióticos. Após o advento da Poliquimioterapia (PQT-OMS) recomendada pela OMS, em 1982, acreditou-se na possibilidade de eliminação da doença. As diretrizes recomendam um regime de tratamento com 3 drogas (Rifampicina, Dapsona e Clofazimina) para todos os pacientes com hanseníase, com tempo de duração de 6 meses para pacientes PB e de 12 meses para os casos MB. Não existem critérios clínicos de cura. O paciente é considerado curado, se completar o esquema terapêutico no período preconizado (Who, 2018).

As reações hansênicas são fenômenos inflamatórios agudos, que cursam com exacerbação dos sinais e sintomas da doença e acometem grande parte dos pacientes. São causadas pela ativação da resposta imune contra o *M. leprae*, podendo ocorrer antes, durante e após o tratamento da infecção. Afetam especialmente a pele e nervos periféricos, podendo acarretar dano neural e incapacidades quando não tratadas adequadamente (Who, 2020).

As reações acarretam muita morbidade aos pacientes, com comprometimento da qualidade de vida, impacto psicossocial e econômico, podendo perdurar por um ano ou mais. O tratamento destas, com corticoterapia prolongada pode trazer sérios efeitos adversos, sendo necessário monitoramento cuidadoso dos pacientes (Brasil, 2022).

A ocorrência de reações hansênicas por muitos anos, a permanência de queixas neurológicas e a piora da função neural após o término do tratamento, são aceitas como tendo causas imunológicas. Admite-se que casos de neurite aguda (inflamação dos

nervos) possam ocorrer até 5 anos após a alta da poliquimioterapia, o dano neural pode progredir e haver instalação de incapacidades, ocorrer casos de dor neuropática, que ocorrem de 3 a 5 anos após a alta (Pimentel *et al*, 2004; Leite; De Lima; Goncalves, 2011; Lockwood; Saunderson, 2012; Who, 2020).

Os fármacos da PQT vêm sendo usados há cerca de 40 anos. Mesmo sendo efetivos na maioria dos casos, há vários relatos de resistência medicamentosa pelo *M. leprae* na literatura. O principal mecanismo envolvido nesse processo, são mutações genéticas em sequencias específicas do bacilo. As principais regiões determinantes de resistência aos fármacos estudados no *M. leprae* são encontrados nos genes *folP1*, *rpoB* e *gyrA*, ligados respectivamente à resistência à dapsona, rifampicina e ofloxacina (Aubry *et al*, 2022)

Em campo, observam-se casos em que não ocorre melhora com o tratamento poliquimioterápico, não há regressão das lesões de pele, o paciente não apresenta melhora dos quadros reacionais, ou não há declínio do índice baciloscópico.

Segundo a Nota Informativa Nº 51, de 2015 da Coordenação Geral de Vigilância da Hanseníase e Doenças em Eliminação (CGHDE), Departamento de Doenças Transmissíveis, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVS) e Ministério da Saúde (MS), a “Insuficiência Terapêutica” é evidenciada nos pacientes que ao final do tratamento padrão, há necessidade de continuar a PQT, por apresentarem sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológica da pele. Nestes casos, o paciente deve tomar 12 doses adicionais de PQT. Os casos de “Falência Terapêutica” se referem a casos em que o paciente já tomou 24 doses de PQT e que no momento da alta, apresenta sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológico da pele. Nestes casos, devem ser realizados exames para avaliar a resistência medicamentosa (Brasil, 2015). O novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (PCDT) de 2022 do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DDCCIST/SVS/MS), determina que a duração do tratamento nos casos MB é de 12 meses, não sendo autorizada a extensão do tratamento. Apenas os casos de resistência medicamentosa comprovada, deverão ser submetidos a novo ciclo de tratamento. O PCDT não faz referência aos casos de insuficiência e falência terapêutica (Brasil, 2022).

A investigação de resistência medicamentosa, é realizada através da coleta de material da baciloscopia ou biópsia de pele, através de exames de biologia molecular e sequenciamento genético. A investigação de atividade da doença é realizada através de exame histopatológico e/ou inoculação em camundongo (Avelleira *et al*, 2003; Azevedo *et al*, 2017; Aubry *et al*, 2022).

A biópsia de pele é um procedimento de fácil execução, útil para confirmação do diagnóstico de hanseníase e necessário para investigar doença em atividade e resistência medicamentosa, em casos que não apresentam evolução satisfatória. O exame faz parte do rol de procedimentos disponibilizados no Serviço de Infectologia de Petrolina (SEINPE), cidade localizada no sertão pernambucano. O procedimento é realizado por cirurgião habilitado e todas as amostras de biópsia são enviadas ao Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) em Bauru/SP, centro de referência nacional para hanseníase, para processamento e realização de exames histopatológicos, moleculares e inoculação em coxim plantar de camundongo. Infelizmente, a realização de biópsia para investigação de doença em atividade não é uma realidade acessível para a maioria das cidades do país.

Segundo dados do Boletim Epidemiológico da Hanseníase de 2021, do Ministério da Saúde, em Pernambuco foram diagnosticados 1.063 casos novos da doença em 2016. Nos anos de 2017, 2018, 2019 e 2020 foram diagnosticados 1.545, 1.529, 1806 e 925 casos novos, respectivamente (Brasil, 2021). A pandemia de covid-19 criou muitas dificuldades para novos diagnósticos e para tratamento dos pacientes, inclusive com falta de PQT por vários meses, por desabastecimento no laboratório do único fabricante, na Índia. Em 2023, segundo o Boletim Epidemiológico de 2023, no ano de 2022 foram diagnosticados 14.962 casos novos da doença no país, sendo 645 (4,3%) em menores de 15 anos. O Maranhão é o estado que apresenta maior número de casos novos, na população em geral, seguido de Mato Grosso e Pernambuco (Brasil, 2023).

No município de Petrolina, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre os anos de 2016 a 2020 foram diagnosticados 1.017 casos novos de hanseníase, sendo 191 casos de 2016; 226 em 2017; 230 em 2018; 220 em 2019 e 150 em 2020.

O presente estudo analisou os resultados dos exames realizados em 98 pacientes acompanhados no SEINPE, que foram biopsiados para investigar atividade da doença, após a conclusão de 24 doses de poliquimioterapia, por ainda

apresentarem lesões eritemato-infiltradas no momento da alta, e/ou queixas neurológicas persistentes e refratárias a tratamento e/ou presença de reações hansênicas de difícil controle e/ou piora da função neurológica, no período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2020.

Através da análise dos resultados dos exames realizados, foi possível esclarecer se a persistência das manifestações clínicas ocorria por questão de reações imunológicas inerentes à doença, como é comumente aceito, ou se por atividade da doença. Nos pacientes onde foi comprovada a atividade da doença, foi instituído novo tratamento de 24 meses, com medicação substitutiva. Os pacientes permanecem em acompanhamento no SEINPE.

Este estudo espera contribuir para elucidar uma questão de extrema relevância: a diferenciação entre atividade de doença e manutenção de reações hansênicas de causa imunológica, auxiliando na condução clínica, tratamento e na melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas pela hanseníase.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar atividade de doença após o tratamento poliquimioterápico, em pacientes com hanseníase apresentando manifestações clínicas persistentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Caracterizar o perfil clínico de pacientes com persistência de manifestações clínicas pós 24 doses de PQT;
- ❖ Investigar atividade de doença através de exame histopatológico;
- ❖ Investigar a presença de bacilos viáveis nestes pacientes, através de inoculação em pata de camundongo;
- ❖ Investigar a ocorrência de mutações genéticas associadas à resistência medicamentosa através de sequenciamento de DNA de *M. leprae*.

3 LITERATURA

3.1 HANSENÍASE: REVISÃO HISTÓRICA

A hanseníase, conhecida como lepra bíblica, é uma das mais antigas doenças que acometem o homem. Conhecida há três ou quatro mil anos na Índia, China e Japão, já existia no Egito quatro mil e trezentos anos antes de Cristo, segundo um papiro da época de Ramsés II (Serviço Nacional de Lepra, 1960). Acredita-se que a lepra era desconhecida na Europa na época de Hipócrates (467 a.C.). Nos trabalhos do "Pai da Medicina", não há referências a qualquer condição que se assemelhasse àquela doença. Aceita-se que as tropas de Alexandre O Grande, quando retornaram à Europa depois da conquista do mundo então desconhecido, tenham trazido indivíduos contaminados com a doença nas campanhas da Índia, em 300 a.C. (Opromolla, 2000).

Durante a Idade Média, houve grande prevalência da doença na Europa e Oriente Médio (BRASIL, 1989). Segundo Maurano (1944), durante o Concílio de Lyon, em 583, a Igreja Católica estabeleceu as regras para a profilaxia da doença, que consistiam em isolamento dos doentes, que eram obrigados a usar vestimentas características que o identificavam como doente e usar uma sineta ou matraca para avisar de sua aproximação.

Na opinião de Opromolla (2000), no século XII, houve grande surto de simpatia e piedade pelos doentes leprosos, inspirado pela Igreja. As primeiras ordens religiosas dedicadas a cuidar dos doentes surgiram nessa época e foram responsáveis pela criação de asilos para abrigar os acometidos pela doença. No século XIII, existiam aproximadamente 20.000 leprosários ou lazaretos no continente europeu, evidenciando a magnitude do problema. Já a partir do século XVII, a endemia na Europa entrou em declínio, percebido pela desativação desses mesmos asilos, ao longo do século seguinte até início do século XIX. Admite-se que o declínio se deveu à melhoria das condições socioeconômicas na Europa ao longo das Idades Moderna e Contemporânea (Maurano, 1944).

A partir das conquistas portuguesas e espanholas no período das grandes navegações, a doença foi introduzida no Novo Mundo. Durante o período da colonização, a América Latina tornou-se, gradativamente, uma nova área endêmica mundial (Serviço Nacional de Lepra, 1960).

Os primeiros casos de lepra notificados no Brasil, ocorreram por volta de 1600, na cidade do Rio de Janeiro, onde foi criado o primeiro lazareto (BRASIL, 1989). A partir do desenvolvimento da agricultura e interiorização das terras colonizadas, da necessidade de mão de obra e das migrações, a doença atingiu as diferentes regiões do território brasileiro. Após a introdução da moléstia por diversos pontos da costa brasileira, que correspondiam aos maiores centros da Colônia, a doença se espalhou, acompanhando a marcha da colonização. O reconhecimento da lepra como sendo um problema social, deu-se no ano de 1820, sob a ordenança do Visconde de Oeynhausen, quando foi elaborado o primeiro censo para sondagem do número de leprosos de São Paulo (Maurano, 1939).

Somente na primeira década do século XX, a doença foi reconhecida como um mal a ser combatido. No período compreendido entre os anos de 1912 e 1920, grandes autoridades sanitárias brasileiras como Emílio Ribas, Osvaldo Cruz e Alfredo da Motta empreenderam esforços na luta contra a moléstia. Em 1920, foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública, por Carlos Chagas.

Com a criação da Inspetoria de Profilaxia da Lepra e Doenças Venéreas, primeiro órgão federal destinado à campanha contra a doença, determinou-se a criação de leprosários em todos os estados endêmicos, o censo e o tratamento com óleo da planta *Chaulmoogra*. No ano de 1920, o Decreto Federal nº 14.354 instituiu o isolamento domiciliar ou nosocomial obrigatório do doente. Em 1941, foi criado o Serviço Nacional de Lepra, do Departamento Nacional de Saúde. A partir de então, o problema desta doença teve uma avaliação mais metódica e ampla, como há muito exigia a gravidade da endemia (Serviço Nacional de Lepra, 1960).

O primeiro tratamento eficaz utilizado foi a sulfona, em 1941, por Guy Faget *et al.*, em Carville, EUA e se acreditou ser possível o controle da doença. O tratamento através do isolamento obrigatório não seria mais necessário. Desde a década de 1950, o tratamento desta moléstia é feito em nível ambulatorial.

O internamento compulsório dos doentes de hanseníase foi abolido por lei, em todo o Brasil, no ano de 1954 (Brasil, 1989). A terapia vitalícia para hanseníase com a dapsona, uma sulfona, foi altamente bem-sucedida durante a maioria da segunda metade do século XX. A monoterapia era barata e tinha poucos efeitos colaterais, especialmente após os primeiros meses do tratamento. As lesões cutâneas foram resolvidas, a deterioração neurológica cessou, os pacientes apresentavam

negativação bacteriológica, porém começaram a surgir casos de resistência à Dapsona (Gelber; Balagon; Cellona, 2004).

No ano de 1973, através de Decreto Lei de 14 de agosto, o termo hanseníase foi oficializado no Brasil. Conforme Rotberg (1977), o decreto tinha como pano de fundo romper com a imensa barreira de superstições, estigmas, ignorância e preconceito contra o hanseniano, além de favorecer a educação para a saúde. O Brasil foi o único país que efetivou a mudança da terminologia de lepra para hanseníase, com o intuito de amenizar o grande estigma sofrido pelo doente.

O aparecimento de resistência secundária à sulfona, em diversos países, fez com que, em 1976, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendasse um esquema de tratamento com duas drogas, em lugar da monoterapia sulfônica utilizada (Who, 1977). A droga que foi associada à sulfona no tratamento, a rifampicina, apresentava alta atividade bactericida e havia sido usada pela primeira vez em 1963, por Opromolla (1963). Em 1977 Pearson descreveu cinco casos de resistência primária à sulfona, em pacientes virgens de tratamento (Pearson, 1977). Por isso, em 1981, a OMS recomendou que o tratamento padrão incluísse três drogas e a clofazimina foi incorporada ao esquema de tratamento (Who, 2004).

Além dos medicamentos da PQT, medidas como diagnóstico precoce, vigilância dos comunicantes, prevenção e tratamento das incapacidades físicas e educação para a saúde fazem parte das políticas atuais (Brasil, 1989). O tratamento integral do indivíduo com diagnóstico de hanseníase compreende, além da PQT, a avaliação do paciente para acompanhamento da evolução de suas lesões de pele, do seu comprometimento neural e acompanhamento para verificar a presença de quadros reacionais e neurites.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase atinge pessoas de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, apresentando evolução lenta e progressiva, e quando não tratada, é passível de causar deformidades e incapacidades físicas, muitas vezes irreversíveis (Brasil, 2016).

A hanseníase acomete predominantemente indivíduos em idade produtiva, trazendo prejuízo socioeconômico importante e impactando o sistema previdenciário. Pacientes com a doença, frequentemente apresentam quadros reacionais, que podem

perdurar por vários anos, necessitando de atendimento e tratamento farmacológico, e acarretando afastamento do trabalho e incapacidade de realizar atividades laborais (PCDT, 2022).

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hanseníase do Ministério da Saúde, de 2023, no de 2021, foram reportadas à OMS, 140.594 casos novos da doença no mundo. Desses, 19.826 ocorreram na região das Américas e 18.318 (92,4%) foram notificados no Brasil. Do total de casos novos diagnosticados no país, 761 (4,1%) ocorreram em menores de 15 anos. Quanto ao grau de incapacidade física (GIF), 1.737 pacientes (9,5%) apresentavam deformidades visíveis (GIF 2). Diante desse cenário, o Brasil é classificado como país de alta carga para a doença, ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo, atrás apenas da Índia (Brasil, 2023).

A pandemia de covid-19 criou dificuldades para novos diagnósticos e para o tratamento de pacientes com hanseníase, contribuindo para a subnotificação e o pior prognóstico dos casos (Mendonça *et al.*, 2022).

3.3 ASPECTOS CLÍNICOS

É uma doença infectocontagiosa crônica que afeta principalmente os nervos periféricos e a pele. Frequentemente a pessoa doente tem sintomas neurológicos como dor, dormência, formigamento, alteração da sensibilidade nas mãos e/ou pés, diminuição da força muscular, mesmo antes do aparecimento de lesões na pele. Geralmente, se inicia como doença localizada na pele, que pode se tornar generalizada em indivíduos suscetíveis, podendo causar diversas disfunções sensitivas e motoras, que podem gerar incapacidades principalmente nas mãos, pés e olhos (Brasil, 2022).

Causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) descoberta em 1873 por Armauer Hansen e pelo *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*), identificado em 2008 por Han *et al.* O período de incubação da hanseníase pode variar de três meses a quarenta anos (Rees; Mcdougall, 1977). Estima-se que 70 a 90% da população seja resistente ao *M. leprae* devido à imunidade inata (Deps; Collin, 2022).

De 2008 até 2021 já foram publicados 21 relatos de casos de hanseníase causada pelo *M. lepromatosis*, em quatro países, Brasil, Malásia, Myanmar e Uganda. É possível haver uma maior propensão do *M. lepromatosis* em invadir o endotélio

(Deps; Collin, 2021). Através do sequenciamento genético do DNA do bacilo, foram confirmados 7 casos de doença causada pelo *M. lepromatosis* em pacientes de Curitiba e áreas vizinhas na região sul do país, e em outros 3 pacientes, havia infecção concomitante por *M. leprae* e *M. lepromatosis* (Han *et al* , 2014).

A principal fonte de transmissão do *M. leprae* são pessoas com hanseníase multibacilar (MB) não tratadas. Os contatos domiciliares de pessoas afetadas pelas formas multibacilares têm risco estimado de 5 a 10 vezes maior de desenvolver hanseníase, do que a população em geral (Fine *et al.*, 1997). Os bacilos frequentemente são encontrados em secreções nasais de pacientes com hanseníase e a contaminação provavelmente ocorre através de aerossóis infecciosos, através da fala, tosse e espirros (Hatta *et al.*, 1995).

O microrganismo tem alta infectividade e baixa patogenicidade. A resposta imune do hospedeiro, frente à infecção pelo *M. leprae*, é decisiva no desenvolvimento ou não da doença, e para determinar as manifestações e formas clínicas da doença (Foss, 1999).

A doença é complexa, afetando vários órgãos e sistemas, destacando-se a predileção dos agentes etiológicos pelo sistema nervoso periférico, devido à alta afinidade pela célula de Schwann (Rambukkana *et al.*, 1998).

As lesões cutâneas da hanseníase podem ocorrer em qualquer área do corpo, ser únicas ou numerosas, com formatos, apresentação e cor variadas. Dependendo da capacidade do indivíduo de reagir à infecção pelo *M. leprae* e do tipo de resposta imune que se instala, a doença pode se desenvolver como polo tuberculoide (T), que é a forma localizada e não contagiosa da doença ou como polo virchowiano (V), forma generalizada e contagiosa. Entre esses dois extremos, há variações clínicas e imunológicas que são as formas dimorfas (D) da hanseníase, também com potencial de transmissibilidade (Alrehaili, 2023).

A Organização Mundial da Saúde estabelece critérios simples e por meio dos quais, define um caso de hanseníase, como sendo uma pessoa que apresente uma das seguintes características (Quadro 1) (Brasil, 2016):

Quadro 1 – Sinais cardinais da hanseníase.

1)	Lesão(ões) cutânea(s) apresentando alterações de sensibilidade (térmica, tátil e/ou dolorosa), ou área de pele com alterações de sensibilidade, mesmo na ausência de lesões cutâneas;
2)	Presença de espessamento de nervo(s) periférico(s) com perda de sensibilidade e / ou fraqueza dos músculos supridos por esse nervo;
3)	Baciloscopia positiva.

Fonte: Brasil (2016).

3.4 CLASSIFICAÇÃO

Existem quatro classificações da doença, baseadas nos aspectos clínicos das lesões cutâneas, aspectos bacteriológicos, histológicos e imunológicos.

A Classificação de Madri, apresentada em 1953, define os grupos polares, tuberculoide (T) e virchowiano (V), e a forma interpolar denominada dimorfa (D), que englobam os quadros instáveis e intermediários. Há também uma forma indeterminada (I) compreendendo indivíduos numa fase inicial clínica da hanseníase (Desikan, 2012).

A Classificação de Ridley-Jopling, de 1966, utilizada em pesquisas, classifica a hanseníase como uma enfermidade imunomediada com 2 formas polares: a forma tuberculoide em uma extremidade do espectro da doença e a forma virchowiana na outra. A forma tuberculoide (TT) se correlaciona imunologicamente com a imunidade mediada por células, capaz de formar granulomas e fagocitar os bacilos, enquanto a forma virchowiana (VV) se correlaciona com uma incapacidade da imunidade celular de conter a multiplicação dos bacilos. Entre estes dois polos, encontra-se o espectro clinicamente instável dimorfo (D) ou Borderline (B), subdividido em dimorfo/borderline tuberculoide (DT/BT), dimorfo/borderline-dimorfo (DD/BB), e dimorfo/borderline-virchowiano (DV/BV) (Kundun, 1979).

Desde 1981, a Organização Mundial de Saúde utiliza uma classificação operacional, para fins de tratamento e divide os pacientes em duas categorias: Paucibacilares (PB) quando o paciente apresenta de 1 a 5 lesões de pele e Multibacilares (MB) quando existem mais de 5 lesões cutâneas ou a baciloscopia é positiva (Gallo; Oliveira, 1997).

Existe ainda a classificação elaborada em 1985, pelo programa de controle da hanseníase do Nepal, com base no número de áreas corporais afetadas, sendo o

corpo humano dividido em nove partes, onde os casos PB apresentam até duas áreas corporais afetadas e os casos MB apresentam três ou mais áreas acometidas (Rakel *et al.*, 1992).

Com base no aspecto das lesões de pele, classificamos as formas clínicas dessa forma (Quadro 2):

Quadro 2 – Manifestações neurológicas e diagnóstico diferencial.

- 1) Hanseníase Indeterminada – é a fase inicial da doença, que pode ou não ser perceptível, com poucas lesões cutâneas, geralmente máculas hipocrômicas, imprecisas, com alteração de sensibilidade, ou simplesmente por áreas de hipoestesia da pele, sem acometimento de troncos nervosos, apenas ramúsculos nervosos cutâneos. A pesquisa de BAAR revela-se negativa. As lesões podem regredir espontaneamente em caso de cura, manter-se inalteradas ou evoluir para outra forma clínica.
- 2) Hanseníase Tuberculóide – encontram-se lesões bem delimitadas, em número reduzido, anestésicas e de distribuição assimétrica. Geralmente são placas eritematosas com bordas bem delimitadas e frequentemente com centro atrófico ou hipopigmentado. O grau de resistência ao bacilo é grande e por isso o número de lesões é pequeno, geralmente menos de cinco. O acometimento dos nervos é frequente e precoce, estes geralmente estão espessados e assimétricos, podendo haver alteração da função motora. A baciloscopia resulta negativa.
- 3) Hanseníase Dimorfa – é a forma mais frequentemente encontrada. O dano neural periférico é frequente, responsável pela maioria das incapacidades e deformidades vistas na hanseníase. É a forma clínica que mais apresenta reações hansenicas. Os aspectos clínicos são muito variados e dependem do polo ao qual se aproximam (tuberculóide ou virchowiano). As lesões de pele são numerosas e sua morfologia mistura aspectos da hanseníase tuberculóide e virchowiana, podendo haver predominância de um dos tipos. Geralmente são placas eritematosas, manchas hipocrômicas com bordas ferruginosas, manchas eritematosas ou acastanhadas com limite interno nítido e limites externos imprecisos ou difusos (lesões de aspecto foveolar), que quando são numerosas, são chamadas lesões em “queijo suíço”. Podem ter a baciloscopia do raspado dérmico negativa ou positiva, com índice bacilar variável.
- 4) Hanseníase Virchowiana – tem evolução crônica, com infiltração lenta e difusa da pele, onde podemos encontrar máculas, pápulas e nódulos infiltrados (hansenomas), principalmente nas áreas “frias” do corpo (orelhas, porção central da face, braços e pernas). A pele é eritematosa ou acastanhada, ressecada, infiltrada, é a forma disseminada da doença. A obstrução nasal, rinorreia sero-sanguinolenta e edema de membros inferiores são sinais precoces. Em casos avançados ocorre perda de pelos, cílios, pode acometer olhos, trato respiratório superior, mucosas, articulações, ossos, órgãos internos e glândulas, enfim, todo o corpo, com exceção do sistema nervoso central. O dano nervoso progride lentamente e é simétrico, causando deficiências funcionais e sequelas tardiamente. A baciloscopia é fortemente positiva e nos casos virgens de tratamento, é um importante foco infeccioso ou reservatório da doença.

Fonte: Talhari; Penna; Gonçalves (2014).

Além dessas formas clínicas, existe uma apresentação que não exhibe lesões dermatológicas, sendo de acometimento inicial exclusivo em tronco nervoso periférico, que por vezes se torna um verdadeiro desafio diagnóstico, mimetizando várias diferentes neuropatias periféricas. Esta forma clínica recebe a denominação de Hanseníase Neural Primária ou “Pura” (HNP). Biópsias cutâneas realizadas em dermatômos correspondentes aos nervos afetados podem demonstrar envolvimento cutâneo subclínico. Cerca de 20% dos pacientes apresentarão lesões dermatológicas tardiamente, sendo mais apropriada a denominação “primária” ao invés de “pura”. De acordo com a maioria dos especialistas, deve ser classificada à parte das demais formas clínicas descritas (Garbino, 2007; Garbino *et al.*, 2013). Pode manifestar-se como mononeuropatia única ou múltipla, polineuropatia pela confluência de mononeuropatias. Os nervos mais envolvidos na HNP são: tibial posterior (sensorial), ulnar (sensorial e motor), mediano (sensorial), lateral popliteo (motor). A incapacidade gerada mais frequentemente observada é a mão em garra (Brakel; Khawas, 1994; Ramadan *et al.*, 2001).

O quadro 3 apresenta as classificações da hanseníase, as formas clínicas de cada classificação e correlaciona com o resultado da baciloscopia de raspado dérmico.

Quadro 3 – Correlações entre classificações da Hanseníase e os resultados de raspado dérmico.

Baciloscopia do raspado dérmico	Madri 1952	Ridley – Jopling 1966	OMS 1981	Nepatal 1985
Negativa	I		PB	PB
	T	TT	PB	PB até 2 áreas corporais
Negativa	D	DT		
		DT		
Positiva	D	DD	MB	MB 3 a 7 (ou 9) áreas corporais
	V	DV		

I – Indeterminada; T – Tuberculóide; D – Diomorfa; V – Virchowiana; PB – Paucibacilar; MB - Multibacilar

Fonte: Baptista; Sartori e Trino (2006)

3.5 AVALIAÇÃO FÍSICA

A avaliação física deve compreender o exame da pele de todo o corpo, à procura de lesões, ressecamento, alterações nos pelos (ausência), presença de suor, presença de cicatrizes, deformidades físicas, ou outras alterações, com especial atenção à face, mãos e pés. A marcha e a força muscular na face, mãos e pés devem ser avaliados. A pesquisa de sensibilidade cutânea (térmica, tátil e dolorosa) deve ser realizada em todas as lesões visíveis e mesmo na pele sadia, já que podem existir apenas áreas com hipoestesia. A descrição detalhada da execução dos testes de sensibilidade pode ser encontrada em manuais do Ministério da Saúde (PCDT, 2023).

Segundo Bechelli e Curban (1960), em todo caso de hanseníase encontram-se distúrbios de sensibilidade, seja nas lesões cutâneas, seja no território de distribuição de nervos, que habitualmente são atingidos pelos bacilos.

Os nervos são palpados com os dedos do examinador, no seu trajeto anatômico, percebendo-se sinais objetivos como a forma, a consistência, o tamanho, a mobilidade e ainda, observando-se sinais subjetivos, como dolorimento ou dor franca, à palpação. O achado clínico de nervos espessados à palpação, é um recurso diagnóstico adicional de grande valor, embora deva estar sempre associado a comprometimento neurológico demonstrável objetivamente. Todos os nervos periféricos podem se encontrar afetados pela doença, com diferenças de predominância entre eles de acordo com as populações estudadas. O exame deve ser feito comparando-se cada nervo com o contralateral (Opromolla, 2000).

3.6 REAÇÕES HANSÊNICAS

Durante o curso da doença, é comum a ocorrência de episódios inflamatórios agudos, que podem ocorrer antes do diagnóstico, durante o tratamento ou após a conclusão deste. São chamados de reações hansenicas. A sintomatologia varia dependendo do perfil imunológico e forma clínica da hanseníase. Classicamente são subdivididos em reações hansenicas do tipo 1, do tipo 2 e simultaneamente do tipo 1 e do tipo 2 (Ridley, 1969).

As reações hansenicas do tipo 1, ou Reação Reversa, acontecem com mais frequência nas formas clínicas TT, DT, e DD. Elas se caracterizam pela exacerbação das lesões cutâneas pré-existentes ou inaparentes, que irão se tornar infiltradas, além

de piora da função neural traduzindo-se em neurites (inflamação aguda dos nervos), devido ao fenômeno não ser restrito à pele, mas ao sistema nervoso periférico e em algumas vezes também a outros órgãos e sistemas. Este fenômeno é mediado por uma cascata de eventos imunológicos, com a prevalência de um processo inflamatório mediado por citocinas predominantemente inerentes à resposta imune do tipo TH1 e TH17 (Santos *et al.*, 2017).

De relevância trata-se do fato das reações hansênicas acontecerem na vigência de multiplicação bacilar e não como um fenômeno imunológico isolado. Este fato foi comprovado mediante a mensuração do antígeno 85 (Ag85) do *Mycobacterium leprae* em lesões reacionais, que é produzido pelo patógeno durante o seu processo replicativo (Save *et al.*, 2016).

As reações hansênicas do tipo 2 acontecem nas formas clínicas mais bacilíferas da doença, como as formas clínicas DV, VV e a variante Históide. Clinicamente expressam-se como uma paniculite ou dermo-paniculite, e o doente desenvolve lesões nodulares inflamatórias e dolorosas profundas (eritema nodoso hansênico - ENH) e/ou placas eritematosas mais superficiais (eritema polimorfo símile). Os episódios quase sempre são precedidos de sintomatologia geral como febre, e alterações laboratoriais como neutrofilia com desvio à esquerda. O mecanismo imunológico ainda não é totalmente elucidado, tratando-se de uma reação de hipersensibilidade antígeno-anticorpo do tipo III, envolvendo a via do complemento e a presença de infiltrado neutrofílico, com elevação sérica de citocinas, das quais destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (IFN- γ) (Cuevas *et al.*, 2007).

As reações são consideradas emergências em hanseníase, principalmente pela agressividade e pela velocidade do dano neural, podendo acarretar incapacidades permanentes. As incapacidades físicas neuro-motoras e as alterações estéticas, provocam degradação psicossocial, levando ao estigma e impactando negativamente a qualidade de vida das pessoas atingidas pela doença.

3.7 EXAMES COMPLEMENTARES E RECURSOS DIAGNÓSTICOS

A baciloscopia de esfregaço intradérmico é o exame complementar mais útil no diagnóstico e de baixo custo. Em campo, é um exame de fácil execução, porém é um exame técnico dependente e necessita de um examinador experiente para realização da leitura. A coleta de material a ser examinado (raspado de tecido dérmico) é realizada nos lóbulos das orelhas direita e esquerda, cotovelos direito e esquerdo e lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen e o resultado é apresentado sob a forma de índice baciloscópico (IB), numa escala de 0 a 6+ (Grossi, 2003). O quadro 4 apresenta a classificação de IB adotada pelo MS. O IB do paciente é calculado pela média aritmética dos IBs de cada sítio analisado, como apresentado no quadro 5. Nas formas indeterminadas e tuberculoideas a baciloscopia é negativa, sendo positiva nas formas virchowianas e com resultado variável nas formas dimorfas. Em campo, a baciloscopia é o único exame utilizado para confirmação diagnóstica dos casos bacilíferos, como também para o seguimento dos doentes multibacilares, cujo *clearance* bacilar é muito lento, proporcionando questionamentos em relação à confirmação da efetividade do tratamento (Amenu *et al.*, 2000).

Quadro 4 – Índice baciloscópico (IB) – contagem de bacilos na lâmina do esfregaço:
Classificação adotada pelo Ministério da Saúde

Negativo (0)	Ausência de bacilos em 100 campos examinados
Positivo (1+)	Presença de 1 a 10 bacilos, em 100 campos examinados
Positivo (2+)	Presença de 1 a 10 bacilos, em cada 10 campos examinados
Positivo (3+)	Presença de 1 a 10 bacilos, em média, em cada campo examinados
Positivo (4+)	Presença de 10 a 100 bacilos, em média, em cada campo examinados
Positivo (5+)	Presença de 100 a 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinados
Positivo (6+)	Presença de mais de 1.000 bacilos, em média, em cada campo examinados

Fonte: PCDT (2022)

Quadro 5 – Cálculo do IB – média aritmética dos índices de cada sítio coletado

LOD = 4+	
LOE = 3+	IB = 17: 4 = 4,25
CE = 4+	
CD = 6+	

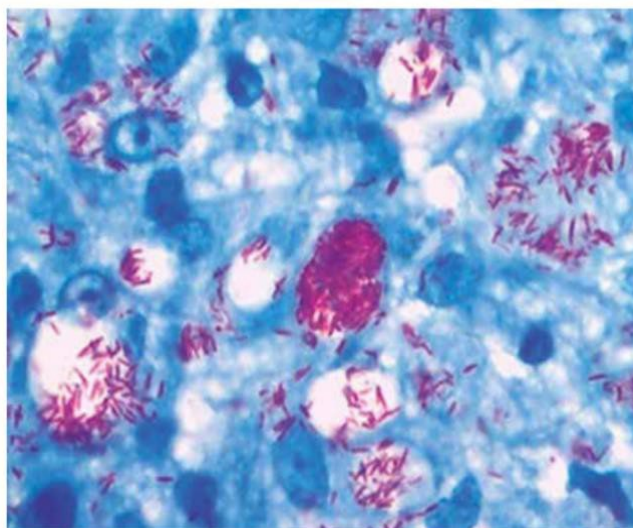
LOD= lóbulo de orelha direita; LOE= lóbulo de orelha esquerda; CE= cotovelo esquerdo;
CD= cotovelo direito;

Fonte: PCDT (2022)

A baciloscopia dos cortes histológicos e a baciloscopia do esfregaço intradérmico têm um papel importante no diagnóstico e acompanhamento do paciente e na escolha do regime quimioterápico adequado. Apesar disso, essas técnicas consomem muito tempo e têm sensibilidade limitada. Além disso, em pacientes tuberculóides, nos quais os bacilos são raros ou inexistentes, há sempre uma limitação no uso da baciloscopia como exame auxiliar, uma vez que os resultados negativos não descartam a doença.

O exame histopatológico, com utilização da coloração Hematoxilina-Eosina permite o diagnóstico da doença pelo achado de alterações histológicas específicas. Pelo método de Wade e Fite-Faraco os bacilos apresenta-se corados uniformemente em vermelho, como demonstrado na Figura 1, e quando são viáveis, em forma de bastonetes isolados, ou agrupados formando globias, que são característicos do *M. leprae* (Hastings *et al*, 1988; Azevedo *et al*, 2017).

Figura 1 – Imagem de corte histológico corada por Fite-Faraco. Baciloscopia variando de 4+ a 6+. Presença de bacilos em ramos neurais, macrófagos, células intersticiais, nos infiltrados inflamatórios perivasculares e perianexiais e ocasionalmente em parede de vasos e endotélio. Ao centro, macrófagos com vacúolos intracitoplasmáticos preenchidos por numerosos bacilos (globia). Coloração Fite-Faraco. Hanseníase dimorfa-virchowiana.



Fonte: Deps; Florian; Virmond (2022)

Métodos sorológicos como ELISA (Enzyme-Linked Immunoassay) e de fluxo lateral (ML Flow) detectam a presença de anticorpos anti-glicopeptídeo fenólico-1, da classe IgM (anti-PGL-1), presente na parede do *M. leprae*, e que é capaz de induzir potente resposta imunológica do organismo, com produção de IgM, proporcionalmente

à carga bacilar e é espécie-específico (Ng *et al*, 2000; Duthie *et al*, 2011). Através do ELISA é possível se verificar a queda da titulação a partir do tratamento, contribuindo em conjunto com a biologia molecular para o diagnóstico precoce da hanseníase e acompanhamento após alta do tratamento (Fabri *et al*, 2015) .

Com o avanço das técnicas de biologia molecular, a detecção do *M. leprae* aos poucos vem se tornando uma realidade, por enquanto restrita a alguns centros de referência, que já realizam inclusive a mensuração quantitativa da carga bacilar. A *PCR* em tempo real (*qPCR*) é uma ferramenta útil para o diagnóstico de doenças infecciosas, tem sido usada para detectar vários patógenos, incluindo *Mycobacterium leprae*. Um aspecto importante na avaliação dos resultados da *PCR* é o tipo de espécime. *PCR* em tecido de lesão cutânea é mais sensível do que a *PCR* usando sangue ou raspado dérmico (Martinez *et al*, 2014; Azevedo *et al*, 2017).

A fim de melhorar as chances da detecção molecular do DNA de *M. leprae*, a sequência gênica selecionada para o planejamento de *primers*, foi baseada na sobreposição de regiões do *Element Repetitive Specific* (RLEP) localizadas ao longo do genoma do *M. leprae*. O uso de RLEP tem a vantagem de ser mais sensível do que alvos localizados em outras regiões gênicas porque fornece várias cópias. Além disso, esta sequência foi escolhida porque não tem homologia com outras micobactérias ou espécies bacterianas, fornecendo, portanto, a especificidade necessária para um teste projetado para melhorar o diagnóstico de hanseníase via detecção de *M. leprae* (Azevedo *et al.*, 2017).

Um desafio na hanseníase é a diferenciação entre organismos viáveis e não viáveis, em amostras clínicas. O padrão ouro para detecção de viabilidade é o resultado da inoculação em camundongos. A multiplicação do *M. leprae* em coxim plantar de camundongos imunocompetentes inoculados com suspensão de bacilos, obtida de paciente não tratado, foi demonstrada por Shepard em 1960. A técnica permite investigações no campo da terapêutica e da resistência medicamentosa (Shepard *et al.*, 1967; Rees, 1971).

Testes de resistência por sequenciamento de DNA genômico também podem ser realizados por métodos moleculares. Os métodos de *PCR* dependem do reconhecimento de variantes genéticas conhecidas por estarem associadas à resistência. A resistência é conferida por mutações nas regiões “determinantes de resistência às drogas” (DDR, *drug resistance determining*) de *folP1* (dapsona), *rpoB* (rifampicina) e *gyrA/gyrB* (ofloxacina) (Cambau *et al.*, 2018).

3.8 AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA

A Avaliação Neurológica Simplificada (ANS) e a classificação do Grau de Incapacidade Física (GIF) são ferramentas para avaliar o comprometimento neurológico, devendo ser realizadas, minimamente, no momento do diagnóstico e da alta por cura.

A ANS é um instrumento de avaliação e monitoramento da função neural, com a utilização de formulário padronizado, conforme apresentado nas Figuras 2 e 3, com o roteiro para realização de exame criterioso e para registro dos achados obtidos à verificação clínica de face, membros superiores e membros inferiores, preconizado pelo Ministério da Saúde. Em linhas gerais, devem ser realizados a inspeção da pele, da face e da parte interna do nariz, o exame dos olhos, a palpação de nervos, a mensuração de acuidade visual, a verificação de força muscular e mobilidade articular e a avaliação sensitiva (Brasil, 2016).

A avaliação sensitiva é realizada utilizando-se os Monofilamentos de Semmes-Weinstein, conhecido como estesiômetro, universalmente utilizados devido à especificidade, sensibilidade e reprodutibilidade deste método. Tem a vantagem de ser um método quantitativo, de aplicação fácil e segura, de baixo custo e sobretudo, porque a perda de sensibilidade é o principal fator fisiopatogênico das deficiências físicas. Essa técnica baseia-se no uso de filamentos de nylon de cores diferentes, graduados de acordo com sua espessura, que lhes confere peso específico para cada monofilamento, que é mensurado em kg força: 0,05g (cor verde), 0,2g (azul), 2g (lilás), 4g (vermelho), 10g (laranja) e 300g (rosa) (Brasil, 2017). Eles indicam a variação de um teste de sensibilidade normal, à insensibilidade tátil completa e são principalmente utilizados na aferição da sensibilidade das palmas das mãos e das plantas dos pés. As figuras 2, 3 e 4 representam o formulário da ANS utilizado pelo Ministério da Saúde.

3.9 CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE

A avaliação da função motora é realizada através do teste muscular voluntário (VMT, voluntary muscle test), que também é universalmente utilizado no seguimento de déficits motores, graduando a força muscular numa escala de 0 a 5, sendo 0 a paralisia muscular completa e 5 a força normal. O método é fácil de ser aplicado e faz parte da ANS, preconizada nas diretrizes do Ministério da Saúde, para prevenção de

incapacidades. O roteiro para realização dos exercícios do exame é descrito nos manuais do Ministério da Saúde (Brasil, 2017).

A classificação do Grau de Incapacidade Física (GIF) é feita através de três diferentes graus (0, 1 e 2), numa escala crescente de comprometimento. Atribui-se grau 0 quando não há comprometimento sensitivo ou motor que provoque riscos ao órgão avaliado; o grau 1 é atribuído quando existe déficit sensitivo ou motor temporário ou reversível, com perda da função protetora. O grau 2 é atribuído quando da presença de sequelas irreversíveis, nos olhos, mãos ou pés (como cegueira, dedos ou mão em garra, pé caído). Cada estrutura é examinada isoladamente e a cada uma delas será atribuída uma gradação para incapacidade. O GIF atribuído ao caso será definido como o máximo valor conferido a qualquer um dos seis sítios avaliados (olhos, mãos e pés, direito e esquerdo) naquele momento. A determinação do GIF direciona ações a nível individual e coletivo. A avaliação por meio do GIF pode indicar um diagnóstico tardio, bem como orientar medidas preventivas e terapêuticas individuais (Brasil, 2017; Who, 2012).

Figura 2 – Formulário de Avaliação Neurológica Simplificada (ANS),

Anexo C – Formulário de avaliação neurológica simplificada (ANS)**FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA SIMPLIFICADA E CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA EM HANSENIASE**

Nome: _____

Sexo: M ☐ F ☐

Ocupação: _____

Data Nasc: ____/____/____

Município: _____

UF: _____

Classificação Operacional PB: ☐ MB: ☐

Data início PQT-U: ____/____/____

Data Alta PQT-U: ____/____/____











FACE		1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/	4°	/	/
Nariz		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Ressecamento	(S/N)												
Ferida	(S/N)												
Perfuração de septo	(S/N)												
Olhos		D		E	D		E	D		E	D		E
Queixas													
Diminuição da sensibilidade da córnea	(S/N)												
Diminuição da força muscular das pálpebras superiores	(S/N)												
Fecha olhos sem força	(Fenda)												
Fecha olhos com força	"mm" ou "0"												
Triquiase	(S/N)												
Ectrópio	(S/N)												
Opacidade corneana	(S/N)												
Acuidade visual	(Anotação em decimal)												
Legenda: Sim = S Não = N Em caso de fenda anotar em milímetros (mm), em caso de ausência de fenda anotar 0 (zero). Acuidade visual: se usar óculos para longe, usar durante o exame; Utilizar a tabela de optotipos "E" a distância a 3 metros para medida da acuidade visual													
MEMBROS SUPERIORES		1°	/	/	2°	/	/	3°	/	/	4°	/	/
Queixas													
PALPAÇÃO DE NERVOS		D		E	D		E	D		E	D		E
Radial													
Ulnar													
Mediano													
Legenda: Normal = N Espessado = E Dor = D Choque = C													
AVALIAÇÃO DE FORÇA		D		E	D		E	D		E	D		E
Elevar o punho / Extensão de punho (nervo radial)													
Abrir dedo mínimo / Abdução do 5º dedo (nervo ulnar)													
Elevar o polegar / Abdução do polegar (nervo ulnar)													
Legenda: Forte = 5, Resistência Parcial = 4, Movimento completo = 3, ~Movimento Parcial = 2, Contração = 1, Paralisado = 0 OU Forte = F, Diminuída = D, Paralisado = P													

Figura 3 – Formulário de ANS dos membros inferiores e classificação do GIF,

INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA										
1° / /		2° / /		3° / /		4° / /				
D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
Legenda: Seguir as cores dos monofilamentos conforme instruções do fabricante Garra móvel = M, Garra rígida = R, Reabsorção = Lesões tróficas = Lesões traumáticas =										
MEMBROS INFERIORES		1° / /		2° / /		3° / /		4° / /		
Queixas										
PALPAÇÃO DE NERVOS		D	E	D	E	D	E	D	E	
Fibular										
Tibial										
Legenda: Normal = N Espessado = E Dor = D Choque = C										
AVALIAÇÃO DE FORÇA		D	E	D	E	D	E	D	E	
Elevar o hálux / Extensão de hálux (nervo radial)										
Elevar o pé / Dorsiflexão do pé (nervo ulnar)										
Legenda: Forte = 5, Resistência Parcial = 4, Movimento completo = 3, -Movimento Parcial = 2, Contração = 1, Paralisado = 0 OU Forte = F, Diminuída = D, Paralisado = P										
INSPEÇÃO E AVALIAÇÃO SENSITIVA										
1° / /		2° / /		3° / /		4° / /				
D	E	D	E	D	E	D	E	D	E	
Legenda: Seguir as cores dos monofilamentos conforme instruções do fabricante Garra móvel = M, Garra rígida = R, Reabsorção = Lesões tróficas = Lesões traumáticas =										
DATA DA AVALIAÇÃO	Olhos		Mãos		Pés		Maior Grau	Soma OMP (a+b+c+d+e+f)	ASSINATURA E CARIMBO	OBSERVAÇÕES IMPORTANTES
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)				
	D	E	D	E	D	E				
____/____/____										
____/____/____										
____/____/____										

Fonte: PCDT (2022)

Figura 4 – Classificação do Grau de Incapacidade Física (GIF). De acordo com os achados do exame físico, avaliação da força muscular e da sensibilidade nos olhos, mãos e pés e discriminação dos monofilamentos de Semmes-Weinstein de acordo com peso e cor.

GRAU	CLASSIFICAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE FÍSICA			LEGENDAS	
	OLHOS	MÃOS	PÉS	Monofilamentos	
0	<p>Força muscular das pálpebras preservadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Consegue ocluir com força e formação de pregas palpebrais simétricas e com grande resistência à abertura da pálpebra forçada pelo examinador. <p>E</p> <p>Sensibilidade da córnea preservada.</p> <p>E</p> <p>Acuidade visual $\geq 0,1$ (Tabela logarítmica) ou Conta dedos a 6 metros</p>	<p>Força muscular das mãos preservada</p> <p>E</p> <p>Sensibilidade palmar preservada: sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa)</p>	<p>Força muscular dos pés preservada</p> <p>E</p> <p>Sensibilidade plantar preservada: sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa)</p>	Verde (0,07 g) – preencher círculo na cor verde	
				Azul (0,2 g) – preencher círculo na cor azul	
				Violeta (2,0 g) – preencher círculo na cor violeta/roxa	
1	<p>Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apresenta resistência mínima à abertura forçada pelo examinador <p>E/OU</p> <p>Diminuição ou perda da sensibilidade da córnea:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar. 	<p>Diminuição da força muscular da(s) mão(s) sem deficiências visíveis</p> <p>E/OU</p> <p>Alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa)</p>	<p>Diminuição da força muscular do(s) pé(s) sem deficiências visíveis</p> <p>E/OU</p> <p>Alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2 g (violeta/roxa)</p>	Vermelho (4,0 g) – preencher círculo na cor vermelha	
				Laranja (10,0 g) – marcar o círculo com X na cor vermelho	
				Rosa (300 g) – Circular na cor vermelho sem preencher	
2	<p>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lagoftalmia Ectropio Triquíase Iridociclite Opacidade corneana <p>E/OU</p> <p>Acuidade visual $< 0,1$ (Tabela logarítmica) ou não conta dedos a 6 metros, excluídas outras causas.</p>	<p>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> Garras Reabsorção óssea Atrofia muscular Mão caída Lesões tróficas* Lesões traumáticas* 	<p>Deficiência(s) visível(eis) causada(s) pela hanseníase, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> Garras Reabsorção óssea Atrofia muscular Pé caído Lesões tróficas* Lesões traumáticas* 	<p>NOTAS: Inspeção e avaliação sensitiva:</p> <p>1. O círculo fora da palma da mão indica a avaliação da região dorsal entre o polegar e indicador, innervado pelo radial.</p> <p>2. O círculo fora da planta do pé indica a avaliação da região dorsal entre o hálux e o 2º artelho, innervado pelo fibular.</p> <p>ATENÇÃO: As deficiências classificadas como grau 1e/ ou 2, somente serão atribuídas a hanseníase quando excluídas outras causas.</p> <p>*Lesões: considerar lesões em áreas com alteração de sensibilidade (não sente 2g)</p>	
				<p>Não sentiu Rosa (300 g) – preencher na cor preta</p> <p></p>	

Disponível em: <https://www.gov.br/aiids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2021/formulario-para-avaliacao-neurológica-simplificada-e-classificacao-do-grau-de-incapacidade-física-em-hanseníase/view>

Fonte: PCDT (2022)

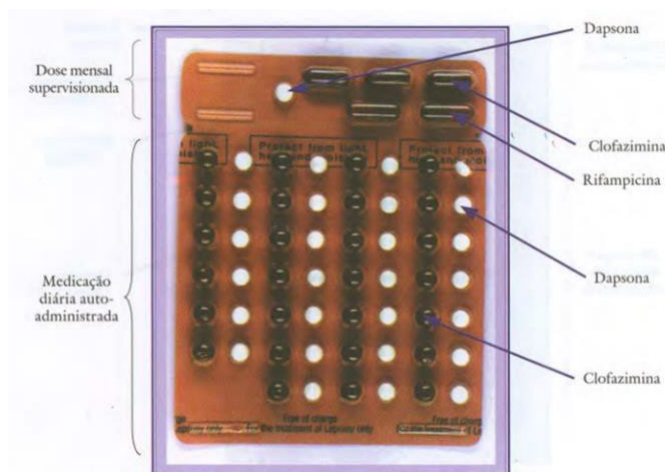
3.10 TRATAMENTO

O esquema poliquimioterápico, chamado PQT-OMS, com a combinação de três drogas foi o maior avanço na luta contra a hanseníase. O número de casos registrados diminuiu drasticamente, principalmente pela eficácia e duração fixa do tratamento. Entretanto, o número de casos novos vem se mantendo em patamares preocupantes nos últimos anos, demonstrando a necessidade de avaliação e estudo da problemática que impede a eliminação da endemia em muitos países (Who, 2004).

A OMS recomenda, em países endêmicos para hanseníase, a classificação operacional baseada no número de lesões para alocação do paciente na poliquimioterapia. Os métodos utilizados para classificação operacional do paciente vêm sofrendo mudanças com o decorrer do tempo. Pelo fato da baciloscopia por vezes fornecer resultados de qualidade duvidosa ou não se encontrar disponível, foi proposta uma classificação mais simplificada, baseada na observação do número de lesões. Considera-se Paucibacilar (PB) quando existem até 5 lesões de pele, e Multibacilar (MB), quando há mais de 5 lesões (Who, 2000).

O tratamento da hanseníase preconizado pela OMS desde 1981, é constituído pelo conjunto dos seguintes medicamentos associados: rifampicina (RFM), dapsona (DDS) e clofazimina (CFZ), os medicamentos são administrados por dose supervisionada (mensal), tomada na unidade de saúde, associada às doses autoadministradas (diárias) no domicílio. As doses supervisionadas devem ser administradas, preferencialmente, com um intervalo de 28 dias. O paciente obtém alta por cura após a administração do número de doses preconizadas pelo esquema terapêutico. A diferença está no tempo de tratamento e nas drogas utilizadas, sendo de 6 meses (6 doses mensais supervisionadas em até 9 meses) para os PB e 12 meses (12 doses mensais supervisionadas em até 18 meses) para os pacientes MB, utilizando rifampicina, dapsona e clofazimina associadas. Para os pacientes que ainda apresentarem muitas lesões cutâneas no final da PQT poderá ser necessário administrar 12 doses adicionais de PQT (Who, 2018). A PQT é fornecida em cartelas padronizadas contendo as 3 drogas, conforme apresentado na figura 5.

Figura 5 - Cartela de PQT



Fonte: Who (2018)

A PQT é eficiente, porém cepas resistentes passaram a ocorrer nas últimas duas décadas, alcançando 2% entre os casos novos e 5,1% entre os casos recidivados que haviam sido tratados adequadamente (CAMBAU *et al.*, 2018). Nestes casos, a PQT pode ser prolongada por mais 12 meses ou pode-se utilizar esquemas substitutivos específicos, mas estes casos deverão ser avaliados em serviço de referência (Brasil, 2016).

A ocorrência de cepas de *M. leprae* resistentes aos antibióticos da poliquimioterapia também é um fator que atrapalha o controle efetivo da doença. O primeiro estudo prospectivo global realizado pela OMS, em 19 países, incluindo o Brasil, com 1932 doentes, encontrou 154 (8%) casos de bacilos com resistência medicamentosa. O Brasil apresentou a maior taxa de casos com resistência primária à Rifampicina (Cambau *et al.*, 2018).

Recentemente, Rosa *et al* encontrou 43,2% de resistência medicamentosa, em estudo realizado na ex-colônia Vila do Prata, no Pará (ROSA *et al.*, 2020). Em outro estudo, Benjak *et al.* (2018), também detectaram cepas resistentes em cidades próximas à ex-colônia do Prata, bem como outras regiões do Brasil e do mundo.

Caso seja constatado impedimento de uso de algum dos medicamentos utilizados na PQT, outras drogas deverão ser consideradas. Os fármacos substitutivos disponibilizados no Brasil são a Ofloxacina e Minociclina. Recentemente, a Claritromicina foi acrescentada ao arsenal terapêutico para hanseníase, nos casos que apresentem resistência à Rifampicina. Este medicamento é importante para a substituição da Rifampicina e Dapsona principalmente para crianças e gestantes,

quando há contraindicação para uso de Minociclina e Quinolonas (Deps e Collins, 2021). Estas drogas também são indicadas para pacientes com diagnóstico de falência terapêutica (Brasil, 2018).

Segundo a Nota Informativa Nº 51, de 2015, a **"Insuficiência Terapêutica"** é evidenciada naqueles pacientes que ao final do tratamento padrão tem a necessidade de continuar a PQT. Se MB, tratado com esquema de 12 doses, e que, na alta por cura, apresenta sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele e, quando disponível, manutenção de altos níveis de anticorpos (IgM) anti-PGL-1, deverá tomar 12 doses adicionais. A insuficiência terapêutica com a PQT/MB padrão trata-se de caso especial por problemas de biodisponibilidade, interações medicamentosas e/ou falhas de absorção (Brasil, 2015).

"Falência terapêutica" é a situação em que o paciente MB recebeu 24 doses de PQT/ MB, já ultrapassou o critério de insuficiência terapêutica, e que, na alta por cura, apresenta sinais de atividade clínica e/ou presença de bacilos íntegros bem definidos no raspado dérmico e/ou exame histopatológico de pele. Neste caso, os testes para avaliar resistência medicamentosa poderão ser realizados. O tratamento poderá ser realizado, em geral, com uma combinação de três ou quatro drogas, substituindo a droga apontada no teste de resistência, se for o caso (Brasil, 2015).

"Bacilos persistentes" são uma população de *M. leprae* que podem sobreviver ao tratamento com antibióticos e permanecem dormentes dentro do corpo, especialmente no sistema nervoso periférico, potencialmente levando a recidiva ou resistência a drogas em pacientes com hanseníase. Apesar do tratamento poliquimioterápico recomendado pela OMS ter diminuído o número de casos de hanseníase e alcançado altos níveis de cura, muitas pessoas desenvolvem complicações a longo prazo, incluindo o comprometimento da função neural e em consequência, incapacidades e deformidades. A PQT é bactericida, mas não recupera o dano neural já instalado (Opromolla, 2000).

Os Estados Unidos da América não utilizam este tratamento, sendo os pacientes paucibacilares tratados por 12 meses com doses diárias de rifampicina e dapsona e os pacientes multibacilares tratados por 24 meses com uma combinação de rifampicina, dapsona e uma terceira droga (minociclina, clatritromicina ou levofloxacina). A clofazimina não está mais disponível comercialmente nos EUA, por causar muita angustia nos pacientes devido à hiperpigmentação da pele, que esta

droga causa. Para se conseguir a clofazimina nos EUA, o médico acompanhante precisa se registrar como médico pesquisador, junto ao *National Hansen's Disease Programs (NHDP)* e Food and Drug Administration (*FDA*) (HRSA, 2018).

Em julho de 2022 foi implantado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Hanseníase, pelo Ministério da Saúde. A PQT-OMS passou a ser chamada de PQT-U (Poliquimioterapia Única), com esta mudança os casos paucibacilares passaram a ser tratados utilizando o esquema terapêutico com as 3 drogas (Rifampicina + Dapsona + Clofazimina) com 6 doses, em um período de até 9 meses. Os casos multibacilares são tratados com 12 doses da PQT-U, em um período de até 18 meses, não sendo permitido estender o tratamento. Apenas nos casos em que há confirmação de resistência medicamentosa, está autorizado um novo ciclo de tratamento, utilizando-se algum dos fármacos substitutivos já citados, substituindo-se a droga resistente por outra de segunda linha (Brasil, 2023).

O PCDT afirma que a regressão das lesões dermatológicas da hanseníase, durante e após o uso da poliquimioterapia, é bastante variável, podendo levar meses ou anos para ocorrer. Essa resposta pode ser ainda mais lenta nos MB, especialmente em pacientes com hansenomas, lesões infiltradas e índice baciloscópico elevado. Nos casos em que esses parâmetros permaneçam inalterados em relação ao diagnóstico, deve-se investigar resistência medicamentosa; naqueles em que a resistência for descartada, pode-se acompanhar o paciente do ponto de vista clínico e baciloscópico no período pós- alta, sem administrar a PQT-U (Brasil, 2022). Casos de insuficiência e falência terapêutica não são contemplados no PCDT.

3.11 TRATAMENTO DAS REAÇÕES HANSÊNICAS

Toda atenção possível deverá ser prestada ao paciente com suspeita de episódio reacional. A definição do tipo de reação hansênica é fundamental para instituir o tratamento adequado. Segundo as orientações do Ministério da Saúde, a corticoterapia, utilizando-se a prednisona, é o tratamento eletivo da reação hansênica tipo 1. A dose preconizada para início do tratamento é de 1 mg/kg/dia, que deve ser mantida até a regressão do quadro reacional e então reduzida lentamente a intervalos fixos conforme avaliação clínica. Cuidados gerais para uso de corticoterapia sistêmica devem ser tomados. Para o tratamento do ENH, reação tipo 2, a talidomida é recomendada como droga de eleição, porém o uso de corticosteroides é mandatório

quando há envolvimento neural associado, mãos e pés reacionais, neurite, irite, iridociclite, orquite, nefrite e/ou ENH necrotizante. Para prescrição de talidomida para mulheres em idade fértil, são exigidas precauções adicionais, devido à contraindicação absoluta de gravidez. Nos casos de uso concomitante de prednisona e da talidomida, deve-se associar o uso de ácido acetil salicílico (AAS) 100mg ao dia, para profilaxia de tromboembolismo (Brasil, 2016).

Deve-se sempre avaliar, principalmente nos casos de reação hansênica (tipo 1 ou 2) com pouca melhora utilizando-se dos esquemas acima, a possibilidade de comorbidades, como: infecções concomitantes em geral, focos bacterianos dentários, alterações hormonais, situações de estresse emocional, distúrbios de ansiedade, reinfecção, diabetes e outros. Para o tratamento da dor neural intensa podem ser prescritos antidepressivos ou anticonvulsivantes, como amitriptilina, carbamazepina, gabapentina ou pregabalina. Descompressão neural pode ser necessária (Brasil, 2016).

As complicações do uso prolongado de prednisona são amplamente conhecidas. Osteoporose, síndrome de Cushing iatrogênica, hiperglicemia, catarata, glaucoma, hipertensão arterial, estrias, edema, gastrite, fragilidade capilar, imunossupressão, são efeitos colaterais muito frequentes (Arce; Aveiro, 2018). Pacientes com reações hansênicas persistentes frequentemente fazem uso de corticoide por vários anos (García-Bustínduy; Gantes, 2007).

Um dos principais desafios na condução dos doentes com hanseníase trata-se da ausência de critérios de cura real bem definidos. Apesar dos doentes que completam um curso completo e dentro dos prazos preconizados do tratamento, muitos deles permanecem apresentando reações, podendo evoluir com dano neural progressivo, outros voltam a apresentar sinais e sintomas de doença em atividade, que até os dias de hoje promovem discussões para a diferenciação entre as reações hansênicas e a recidiva da doença (Kaimal; Thappa, 2009).

3.12 REGRESSÃO

A hanseníase é uma doença espectral, de curso lento e crônico, com parasitismo progressivo dos tecidos infectados. Logo após o início do tratamento, as alterações de regressão começam a ser notadas, e ocorrem continuamente e podem

ser vistas por anos ou décadas após o tratamento. As lesões cutâneas regredem, sofrem modificações ou desaparecem.

Essas alterações também são observadas no exame baciloscópico: com o tratamento levando à morte bacilar, o índice baciloscópico vai diminuindo continuamente, até se tornar negativo, de acordo com a capacidade de fragmentação bacilar e remoção de antígenos do organismo. Este processo não ocorre de forma homogênea nos diferentes tecidos parasitados. Por este motivo, a identificação de bacilos é diferente nos tecidos de uma mesma amostra histológica.

Os macrófagos são responsáveis pela degradação bacilar. Em casos dimorfos e virchowianos, na fase de regressão, os granulomas histiocíticos com macrófagos vacuolados, às vezes com células gigantes multinucleadas, são acompanhados de intensa fragmentação bacilar no seu interior, com perda progressiva da cor dos bacilos, até que não mais se coram pelo método de Fite-Faraco (bacilos fragmentados descorados). O exame baciloscópico em lesões de regressão mostra diminuição constante do IB, presença de bacilos fragmentados, com diferentes intensidades de coloração pelo Fite-Faraco, nos diversos tecidos parasitados (Soares, 2021).

Na experiência de Soares (2021), os bacilos se fragmentam e desaparecem mais rapidamente nas células endoteliais, sendo estes, raramente encontrados após o 6º mês de tratamento, e excepcionalmente raros após 12 meses. Os macrófagos são intensamente parasitados, por este motivo é comum observar bacilos multfragmentados e mal corados no seu interior por alguns anos após o tratamento. Dois anos após o início do tratamento, os bacilos no citoplasma dos macrófagos se tornam fracamente coloridos ou descoloridos, tomando aspecto de “poeira bacilar”.

Algumas vezes, bacilos dentro de ramos neurais e parede de vasos podem persistir por mais tempo, podendo ser encontrados bacilos bem corados, com aspecto de bacilos sólidos (íntegros). Estes bacilos persistentes e bem corados podem ser bacilos íntegros, metabolicamente inativos e protegidos da ação dos medicamentos, durante o tratamento. Após a alta, eles poderiam voltar a multiplicar-se e reativar a doença. Esta pode ser a explicação do porquê existem pacientes que reativam a doença, sem que sejam encontradas mutações genéticas que justifiquem a resistência medicamentosa (Soares, 2021).

3.13 RECIDIVA

A recidiva de hanseníase é definida como todos os casos tratados regularmente com esquemas oficiais padronizados e corretamente indicados, que receberam alta por cura, isto é, saíram do registro ativo da doença, no SINAN, e que voltaram a apresentar novos sinais e sintomas clínicos de doença infecciosa ativa, segundo a Nota Informativa Nº 51, de 2015 (Brasil, 2015). Os casos de recidiva geralmente ocorrem em período superior a cinco anos após a cura.

Algumas vezes, lesões de hanseníase ou hanseníase neural são biopsiadas, a fim de se avaliar a eficácia do tratamento e a cura. A avaliação histopatológica para detectar atividade, requer estreita correlação entre achados clínicos e as características histopatológicas/baciloscópicas da amostra de biópsia. O tipo de tratamento, sua duração, o intervalo entre o final do tratamento e a coleta da biópsia, influenciam nos achados histológicos.

Lesões de hanseníase ativa apresentam sinais de granuloma ativo: presença de macrófagos preenchidos por material amorfo espesso e permeados por infiltrado linfoplasmocitário dentro de granulomas em regressão ou residuais; aumento do índice baciloscópico, em relação a uma biópsia anterior; presença de bacilos íntegros, às vezes com globias, mostrando multiplicação bacilar, podem ser encontrados (Soares, 2021).

Alguns pacientes, especialmente virchowianos, mesmo após uso de 24 doses de PQT ou outros esquemas terapêuticos, podem apresentar recidiva uma ou mais vezes. Quando os sinais de reativação aparecem logo após a alta, geralmente estão relacionados à tratamento irregular, insuficiência terapêutica ou resistência medicamentosa. Quando ocorrem tardiamente, anos após a alta, geralmente são por reativação de bacilos persistentes, ou mais frequentemente, por reinfecção. Sob condições adversas, parte dos bacilos podem se tornar metabolicamente inativos e interromper sua multiplicação. Isto pode protegê-los da ação dos antibióticos da PQT. É possível que bacilos persistentes protegidos em alguns tecidos como ramos neurais ou músculo liso da parede dos vasos, voltem a se multiplicar após o término do tratamento, reiniciando novo curso de doença (Fleury, 2006).

O achado de bacilos multifragmentados e descorados mesmo após anos da alta, não é indicativo de recidiva de doença. No entanto, a modificação no padrão histopatológico de granulomas regressivos, como citados anteriormente, ou

identificação de bacilos, mesmo que fragmentados, em certos tipos de células ou tecidos, vários anos após o término do tratamento, é indicativo de recidiva. A proliferação bacilar deve ser suspeitada quando bacilos bem corados, mesmo fragmentados, são encontrados em endotélio, nas biópsias realizadas após dois anos ou mais, do tratamento (Soares, 2021).

A ocorrência de reação reversa sobre antigas lesões regressivas da doença, ou mais raramente o aparecimento de lesões maculares em antigas lesões e/ou surgimento de novas máculas hipocrômicas, chamada de reação macular reversa, sugerem recidiva. Alguns autores acreditam que é um quadro reacional, desencadeado a partir de exposição de antígenos, causado pela multiplicação bacilar de bacilos quiescentes ou persistentes (Fleury, 2006; Linder *et al*, 2008).

Nesses casos, o exame histopatológico mostra a presença de um infiltrado inflamatório perineural não granulomatoso, semelhante ao encontrado na hanseníase indeterminada. O primeiro sinal de recidiva pode ser a ocorrência de reações, anos após a alta. Pacientes virchowianos podem apresentar reação por proliferação bacilar, sem a presença de sinais clínico de lesão ativa. É comum o aparecimento de reação tipo 2 após uso de antibiótico para tratamento de outras doenças. A recidiva pode ocorrer inicialmente apenas em ramos neurais profundos, sem que se notem lesões cutâneas. Geralmente ocorrem em pacientes virchowianos, que anos após o tratamento começam a apresentar queixas neurológicas em determinados territórios nervosos. A biópsia de nervos pode mostrar sinais de regressão, associados à presença de bacilos, confirmando ou sugerindo recidiva (Soares, 2021).

3.14 PREVENÇÃO DE INCAPACIDADES E REABILITAÇÃO

Em se tratando de doença com grande potencial de causar deformidades e acarretar sequelas, é muito importante que se promovam ações para prevenção de incapacidades físicas. As orientações sobre autocuidados devem sempre ser realizadas pelos profissionais da assistência. O cuidado com lesões traumáticas e de origem neuropática (como o mal perfurante plantar), adaptação de calçados, realização de cirurgias preventivas e reabilitadoras, fisioterapia motora, reabilitação física a partir de necessidades particulares de cada indivíduo, com utilização de órteses e próteses, devem estar disponíveis para todos os pacientes que necessitarem (Brasil, 2022).

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo série de casos, retrospectivo, observacional, descritivo, transversal, com análise inferencial, a partir da coleta de informações de prontuários médicos, de pacientes que foram submetidos à biópsia de pele, para investigação de doença em atividade, por apresentarem lesões eritemato-infiltradas e/ou persistência de queixas neurológicas e/ou piora da função neural evidenciada pela ANS e/ou reações hansênicas, no momento da alta de 24 doses de PQT.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Os pacientes foram incluídos no estudo como amostra de conveniência e a população foi composta por 98 pacientes atendidos e acompanhados no ambulatório do SEINPE – Serviço de Infectologia de Petrolina, centro de referência municipal para Hanseníase, em Petrolina/PE, no período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2020. A coleta de biópsia foi interrompida neste período, devido à pandemia de covid-19.

Todos os pacientes do SEINPE submetidos à biópsia para investigação de atividade, foram atendidos por esta pesquisadora, que possui especialização em Cirurgia Vascular, Dermatologia e Hansenologia e é médica do referido centro de referência desde 2010. A biópsia de pele foi realizada conforme técnica cirúrgica estabelecida, logo após a alta de 24 doses de PQT, ou num período máximo de 6 meses após o término do tratamento.

O local da coleta da biópsia foi determinado por esta pesquisadora, sendo coletado fragmento de pele de lesão, quando da presença de lesão eritemato-infiltrada. Na ausência de lesão de pele no momento da realização da biópsia, a coleta foi realizada em pele aparentemente normal, sobre nervo espessado ou dolorido, preferencialmente sobre os nervos ulnar, ou fibular, ou tibial. Não há relato na literatura, sobre esta técnica de coleta de pele sobre nervos acometidos, para pesquisa de doença neural. Usualmente, nestes casos, se faz biópsia de nervo sensitivo.

A escolha dos nervos foi realizada através da palpação manual, na localização anatômica dos nervos superficiais comumente acometidos pela hanseníase.

Não foi solicitada assinatura de TCLE, por não se tratar, na época da coleta das biópsias, de pesquisa científica e sim de investigação clínica, em serviço de referência municipal para hanseníase.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- ❖ Pacientes diagnosticados com hanseníase multibacilar de acordo com a definição proposta pela Organização Mundial de Saúde;
- ❖ E que foram tratados com a poliquimioterapia que tenham atingido 24 doses de tratamento com PQT e apresentavam lesões eritemato-infiltradas, e/ou persistência de queixas neurológicas e/ou piora da função neural e/ou reações hansênicas no momento da alta do tratamento;
- ❖ E foram submetidos à biópsia de pele, para pesquisa de atividade da doença.

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- ❖ Pacientes que utilizaram esquema de tratamentos diferentes da poliquimioterapia;
- ❖ Pacientes que realizaram o tratamento de forma irregular ou em desacordo com as recomendações;
- ❖ Pacientes que não realizaram o tratamento adequado para os estados reacionais da hanseníase, durante o tratamento poliquimioterápico;
- ❖ Pacientes com comorbidades que pudessem interferir na interpretação dos resultados.

4.5 CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.5.1 Variável dependente

A variável dependente será representada por todos os pacientes tratados com 24 doses de poliquimioterapia e que permaneceram com manifestações clínicas e/ou reações hansênicas persistentes e refratárias ao tratamento adequado, submetidos à investigação de atividade da doença, através de coleta de biópsia de pele.

4.5.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes estão nominalmente dispostas no quadro 6 abaixo, com os seus respectivos conceitos.

Quadro 6 – Categorização das variáveis independentes.

Variável	Conceito
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> Feminino Masculino
Idade	<ul style="list-style-type: none"> Definida em anos pela data de nascimento
Classificação clínica da hanseníase em pacientes multibacilares	<ul style="list-style-type: none"> Hanseníase Dimorfa (MHD): pacientes apresentando lesões foveolares, ou lesões de aspecto variados, disseminadas pelo tegumento com alteração de sensibilidade, com ou sem envolvimento neurológico periférico clinicamente evidenciável, e baciloscopia positiva ou negativa no exame de raspado intradérmico. Hanseníase Virchowiana (MHV): Pacientes apresentando um ou mais dos seguintes sintomas: infiltração de pavilhões auriculares, áreas de infiltração cutânea, hansenomas disseminados com ou sem sintomatologia pertinente ao comprometimento neurológico periférico e baciloscopia positiva no exame de raspado intradérmico.
Tipos de reação hansênicas	<ul style="list-style-type: none"> Reação hansênica tipo 1 ou Reversa: exacerbação das lesões cutâneas pré-existentes, surgimento de novas lesões ou neurites. Reação hansênica tipo 2 ou Eritema nodoso hansênico (ENH): surgimento de sintomatologia geral (febre, astenia, vômitos, diarreia, mialgia) e/ou alterações laboratoriais no hemograma (leucocitose com desvio à esquerda) e/ou acometimento e alterações em outros órgãos acometidos (por exemplo: conjuntivite, uveíte, orquite, artralgia, comprometimento hepático ou esplênico, icterícia, adenite, etc), mão e pé reacional, e manifestações caracterizadas como o surgimento de nódulos subcutâneos doloridos (ENH)
Presença de Reação Hansênica	<ul style="list-style-type: none"> No diagnóstico No momento da alta
Avaliação do Grau de Incapacidade Física (GIF)	<ul style="list-style-type: none"> Grau 0 – Ausência de deformidades ou incapacidades, sensibilidade e força muscular nas pálpebras, mãos e pés consideradas normais, função protetora preservada. Grau 1 – Sensibilidade e força muscular nas pálpebras, mãos e pés diminuídas, perda da função protetora, vulnerável a lesões.

Queixas neurológicas (dor e/ou dormência e/ou formigamento e/ou queimação e/ou pinicado e/ou anestesia e/ou diminuição da força muscular em mãos e/ou pés)	<ul style="list-style-type: none"> • Grau 2 – Grande perda de sensibilidade e força nas pálpebras, mãos e pés, com presença de deficiência ou deformidade visível, causada pela hanseníase nos olhos (como: lagoftalmo, ectrópio, triquíase, opacidade corneana) , nas mãos e pés (como garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão ou pé caído, lesões tróficas ou traumáticas, amputações, mal perfurante) • Presença de queixas no diagnóstico • Presença de queixas no momento da alta
Baciloscopia – Índice Baciloscópico	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo > Zero até 6.0 • Negativo = Zero
Baciloscopia – Índice Morfológico	<ul style="list-style-type: none"> • Íntegros e glogias • Fragmentados e granulosos
Comparação da função neural no momento do diagnóstico e na alta da PQT, através da avaliação neurológica simplificada (ANS) e determinação do GIF	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora da função neural (através da avaliação da sensibilidade e força muscular nas mãos e pés). • Quadro Inalterado. • Piora neurológica
Resultado do exame histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Pele sem alterações • Doença em regressão • Presença de infiltrado inflamatório linfocitário inespecífico perivascular superficial e/ou perifolicular e/ou perineural • Sugestivo de persistência bacilar (pelo encontro de bacilos bem corados em endotélio, parede de vasos, musculo eretor do pelo, folículo pilossebáceo e macrófagos) • Doença em atividade (pelo encontro de bacilos íntegros ou globias em macrófagos, ramos neurais, parede de vasos, endotélio ou outros tipos de células)
Resultado da inoculação em coxim plantar de camundongo nude	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo. • Negativo. • Inconclusivo.
Análise da resistência medicamentosa à PQT	<ul style="list-style-type: none"> • Verificação de resistência medicamentosa aos genes <i>folP1</i>, <i>rpoB</i> e <i>gyrA</i> do <i>Mycobacterium leprae</i> por sequenciamento direto do DNA, através de qPCR.
Resultado da análise de resistência à PQT	<ul style="list-style-type: none"> • Suscetível. • Resistente. • Inconclusivo.

Fonte: o Autor (2024)

4.6 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Todas as informações foram coletadas dos prontuários médicos dos pacientes, arquivadas no SEINPE. Os prontuários médicos, devidamente identificados e numerados, arquivados no SEINPE, contém informações sociodemográficas, história clínica, diagnóstico, evolução, exame físico, tratamentos realizados, intercorrências, exames laboratoriais realizados, descrição de biópsia, dentre outras informações. Os resultados dos exames realizados a partir da biópsia de pele (histopatológico, biologia molecular e inoculação em camundongo), realizados no ILSL, também são arquivados no prontuário. Os dados de interesse foram coletados e anotados em questionário próprio (APÊNDICE A - Ficha individual dos pacientes), codificados e dispostos em planilhas no Programa Microsoft Office Excel®, para posterior análise estatística. O acesso aos prontuários foi realizado com autorização do uso dos dados, fornecida pela coordenação do SEINPE.

Vários pacientes do estudo receberam diagnóstico e tratamento na unidade básica de saúde, só sendo referenciados para o SEINPE, após conclusão de 12 doses de PQT, por não apresentarem evolução satisfatória, ou por apresentarem reações graves de difícil controle na unidade de saúde. Por este motivo, nem todos os pacientes realizaram baciloscopia de raspado dérmico e avaliação de GIF no momento do diagnóstico.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram aplicadas estatísticas descritivas, incluindo médias e desvios-padrão para variáveis contínuas, bem como distribuições de frequência (valores absolutos e relativos) para variáveis categóricas. A normalidade dos dados foi verificada utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, enquanto a homogeneidade das variâncias foi avaliada pelo teste de Levene.

A fim de comparar a idade média entre os sexos biológicos masculino e feminino, recorreu-se ao teste t para amostras independentes. As comparações do índice baciloscópico médio, tanto antes quanto após a poliquimioterapia (PQT), entre os sexos, foram realizadas por meio do teste de Mann-Whitney. As demais variáveis clínicas e epidemiológicas foram submetidas aos testes de associação qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou exato de Fisher.

Adicionalmente, os testes de associação qui-quadrado de Pearson (χ^2) ou exato de Fisher foram empregados para avaliar a relação entre características clínicas e epidemiológicas com a ocorrência de reação e sintomas neurológicos na alta médica (pós 24 PQT), assim como entre a inoculação e características clínicas em pacientes com hanseníase após o término do tratamento com poliquimioterapia (PQT). Neste último caso, também foi calculado o odds ratio.

Todas as análises foram executadas nos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, versão 25) e JASP® (versão 0.17.1.0). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$, e o tamanho do efeito foi estimado através do cálculo de Cohen d, Φ ou Cramer V e do coeficiente de correlação (r), conforme preconizado por Sedar et al. (2021).

4.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente trabalho atendeu a todas as exigências éticas conforme as Resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, que contém as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), selecionado a partir do registro na Plataforma Brasil, registro do CAAE - 70226723.0.0000.0282, e Parecer Consubstanciado Nº 6.195.103 (ANEXO A). Todos os dados obtidos foram tratados com padrões profissionais de sigilo, os pacientes não foram identificados em nenhuma das etapas deste estudo.

5 RESULTADOS

Foram realizadas análises das informações coletadas de prontuários de 98 pacientes atendidos no SEINPE, submetidos à tratamento com 24 doses de PQT, e submetidos à biópsia de pele, para investigação de atividade de doença, por apresentarem permanência de lesões eritematosas/infiltradas, e/ou reações persistentes e refratárias ao tratamento específico, e/ou permanência de queixas neurológicas e/ou piora da função neural.

As biópsias cutâneas foram realizadas em lesões eritematosas/infiltradas em 41 pacientes, ou pele aparentemente normal, sobre nervos espessados, quando da ausência de lesões dermatológicas, nos 57 pacientes restantes. Os nervos escolhidos foram o Cubital (ou Ulnar) ao nível da fossa cubital na dobra do cotovelo, ou o nervo Fibular Comum ao nível da cabeça da fíbula próxima à prega poplíteia, ou o nervo Tibial, próximo do maléolo medial no tornozelo. Dentre as comorbidades associadas encontradas, 4 pacientes eram diabéticos, 1 tratou neurocisticercose, 1 foi submetido à tireoidectomia parcial, 1 tinha diagnóstico de Síndrome do Túnel do Carpo, 3 eram obesos, 20 faziam tratamento para hipertensão arterial sistêmica e 1 era alcoolista.

A Tabela 1 apresenta informações detalhadas sobre o total de pacientes que foram submetidos à avaliação do GIF e pesquisa de atividade de doença, através de exame histopatológico, inoculação em camundongo e pesquisa de resistência medicamentosa. Houve problemas técnicos com o envio de algumas amostras de biópsia para o ILSL e oito pacientes não realizaram exame histopatológico.

Tabela 1 – Quantidade de pacientes submetidos à exames para investigação de atividade e tipos de exames realizados.

Total de pacientes	98
Submetidos à avaliação do GIF no diagnóstico e na alta da PQT	67
Submetidos à exame histopatológico	90
Submetidos à exame de inoculação em camundongo	44
Submetidos à análise de resistência medicamentosa, através de PCR	91

Fonte: o Autor (2024)

A Tabela 2 abaixo, apresenta todas as informações relevantes abordadas neste estudo. Observamos que 94/98 (96%) dos pacientes apresentavam lesões de pele no diagnóstico, apenas 4/98 (4%) eram casos de Hanseníase Neural Primária (NHP), sem lesão de pele. Após as 24 doses de PQT, 41/98 (42%) dos pacientes ainda apresentavam alguma lesão eritemato-infiltrada.

A baciloscopia do raspado dérmico no diagnóstico foi realizada em 86 pacientes, a média do IB no diagnóstico foi de 2,98 +/- 1,64, com 57% dos pacientes apresentando IB maior que 3. Houve queda do IB após 24 doses de PQT, com média do IB de 1,71 +/- 1,30. Apesar da média do IB no diagnóstico, ter diminuído em relação ao momento da alta, o percentual de IM não sofreu alteração, demonstrando a permanência de bacilos íntegros/globias, ao final da PQT, sugerindo a possibilidade de falência terapêutica.

A enorme maioria dos pacientes (89%) apresentava reação hansênica no diagnóstico, sendo a neurite, a reação mais frequente. Houve apenas discreta diminuição na ocorrência das reações no momento da alta, pois 82% dos pacientes ainda as apresentavam.

No diagnóstico, cerca de metade dos pacientes referiam queixas neurológicas, mas após 24 doses de PQT, cerca de 90% deles apresentavam estas queixas, evidenciando que houve piora dos sintomas neurológicos, apesar do tratamento.

A função neural no diagnóstico foi avaliada através da realização da ANS em 70 pacientes, dos quais 37% apresentavam GIF 0, isto é, sem alteração importante da sensibilidade ou força muscular em olhos, mãos e pés. Infelizmente, 56% já apresentavam GIF 1, com perda da função protetora ou diminuição da força muscular em olhos, mãos ou pés, demonstrando dano neural importante, por atraso no diagnóstico, e ainda fato mais grave, 7% dos pacientes já apresentavam sequela ou deformidade permanente no diagnóstico. Apesar do tratamento PQT utilizado por 24 doses, isto é, realização de tratamento estendido, observou-se piora na avaliação neurológica dos pacientes. A avaliação do GIF foi realizada em 83 pacientes, no momento da alta. Apenas 14% permaneciam com GIF 0; 61% apresentavam GIF 1 e alarmantes 24% evoluíram com instalação de sequelas ou deformidades, apesar da PQT e acompanhamento rigoroso com corticoterapia adequada, para tratamento das reações hansênicas e neurites. O tratamento não foi capaz de evitar a deterioração neurológica nos pacientes, demonstrando que a alta por cura, infelizmente, não significa melhora clínica.

Exames histopatológicos foram realizados em 90 pacientes. Dentre os resultados dos exames, 28% deles apresentavam presença de bacilos persistentes e 24% tinham doença em atividade, demonstrando a falência do tratamento PQT em 52% dos casos. No restante dos casos, 3% apresentavam pele sem alterações, em 34% doença em regressão e em 10% havia presença de infiltrado inflamatório perivascular e/ou perifolicular, sendo que 1 paciente apresentava infiltrado também perineural, que corresponde ao quadro histológico de hanseníase indeterminada.

A pesquisa de *M. leprae* através da realização de *qPCR* de fragmento de biópsia foi positiva em 90% dos casos.

A viabilidade bacilar foi avaliada pela inoculação em coxim plantar de camundongos nude. Esta espécie é congenitamente atímica, sendo um excelente modelo para o estudo do *M. leprae*, utilizando-se a técnica de Sheppard (Opromolla, 2000). A inoculação é o padrão ouro para avaliar a viabilidade bacilar na hanseníase. Porém é um exame caro e tecnicamente de difícil execução, só sendo realizado no Instituto Lauro de Souza Lima, em Bauru/SP.

Por este motivo, apesar de 90 pacientes terem sido biopsiados, só foi possível a realização da inoculação em 44 pacientes. Surpreendentemente, houve crescimento bacilar, evidenciando doença em atividade em 64% dos pacientes, comprovando sem sombra de dúvidas, a falência da PQT, em número alarmante e inaceitável de pacientes.

Foram realizados ainda exames de biologia molecular, com análise de DNA bacilar através de *PCR*, para pesquisa de resistência aos fármacos da PQT, em 91 pacientes. Foram encontrados apenas dois casos de resistência, um resistente à Dapsona e outro resistente à Ofloxacina, conforme apresentado na Tabela 2. A resistência à Dapsona é determinada por mutação no gene *folP1* e a resistência à Ofloxacina, no gene *gyrA*, respectivamente. Foram encontradas outras 26 mutações em códons dos genes *rpoB*, *folP1* e *gyrA*, porém estas mutações não estão associadas à resistência à PQT e ainda não foram validadas. Conclui-se que os casos de falência apresentados neste estudo, não são causadas por resistência medicamentosa.

Tabela 2 – Características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais dos pacientes

Variáveis	Total	%
Sexo (n = 98)		
Feminino	21	21
Masculino	77	79
Estratificação por idade (n = 98)		
<10 anos	1	1
10-19 anos	4	4
20-29 anos	8	8
30-39 anos	12	12
40-49 anos	26	27
50-59 anos	21	22
60-69 anos	15	15
> 70anos	11	11
Forma clínica (n= 98)		
Dimorfa	45	46
Dimorfa virchowiana	35	36
Virchowiana	16	16
Neural primária	2	2
Lesão dermatológica no diagnóstico (n = 98)		
Não	4	4
Sim	94	96
Lesão dermatológica pós 24 doses PQT (n = 98)		
Não	57	58
Sim	41	42
Baciloscopia no diagnóstico (n = 86)		
Índice baciloscópico (IB) Negativo	11	13
IB de 0 a 1	7	8
IB entre 1 e 2	6	7
IB entre 2 e 3	13	15
IB entre 3 e 4	24	28
IB acima de 4	25	29
Média IB no diagnóstico	2,98±1,64	
Baciloscopia após 24 PQT (n = 96)		
IB Negativo	21	22
IB de 0 a 1	15	15
IB entre 1 e 2	19	20
IB entre 2 e 3	20	21
IB entre 3 e 4	19	20
IB acima de 4	2	2
Média IB após 24 PQT	1,71±1,30	

continuação

IM (índice morfológico) no diagnóstico (n = 59)		
Íntegros / globias	56	95
Fragmentados / granuloso	3	5
IM (índice morfológico) após 24 PQT (n = 57)		
Íntegros / globias	55	96
Fragmentados / granuloso	2	4
Reação hansênica no diagnóstico (n = 98)		
Não	11	11
Sim	87	89
Reação hansênica após 24 PQT (n = 98)		
Não	18	18
Sim	80	82
Tipos de reações hansênicas (n = 98)		
Tipo 1 (Reversa)	44	*
Tipo 2 (ENH)	59	*
Neurite	64	*
Não informado	6	*
Sintomas neurológicos no diagnóstico (n = 95)		
Não	49	52
Sim	46	48
Sintomas neurológicos após 24 PQT (n = 95)		
Não	12	13
Sim	83	87
Avaliação do GIF no diagnóstico (n = 70)		
GIF 0	26	37
GIF 1	39	56
GIF 2	5	7
Avaliação do GIF após 24 PQT N = 83		
GIF 0	12	14
GIF 1	51	61
GIF 2	20	24
Local da realização da biópsia N = 98		
Lesão de pele	41	42
Pele aparentemente sadia sobre nervo espessado	57	58
Resultado do exame histopatológico N = 90		
Pele normal	3	3
Doença em regressão	31	34
Bacilos persistentes	25	28
Lesão ativa	22	24
Inflam inespecífico perivascular e/ou perifolicular e/ou perineural	9	10

continuação

Resultado de qPCR a partir de biópsia (n = 90)		
Negativa	9	10
Positiva	81	90
Resultado da inoculação em camundongo (n = 44)		
Negativa	10	28
Positiva	28	64
Inconclusiva	6	14
Pesquisa de Resistência à PQT (n = 91)		
Suscetível	85	93
Resistente	2	2
Inconclusivo	4	4
Presença de mutação em genes (n = 91)		
<i>rpoB</i> (resistência à Rifampicina)	0	*
<i>gyrA</i> (resistência à Ofloxacina)	1	*
<i>folP1</i> (resistência à Dapsona)	1	*
Mutações em códons de <i>rpoB</i> , <i>gyrA</i> e <i>folP1</i> não associadas com resistência à PQT e ainda não validadas.	26	*

Fonte: o Autor (2024)

Como observado na Tabela 3, em 46% dos casos onde houve crescimento bacilar em camundongos, o exame histopatológico evidenciava a presença de bacilos persistentes, demonstrando que esta população de bacilos quiescentes, tem a capacidade de se multiplicar, e portanto, trata-se de doença em atividade. Em 21% dos pacientes que apresentaram multiplicação bacilar no camundongo, o exame histopatológico descreveu doença em atividade, que foi confirmada pela inoculação.

A surpresa ficou por conta dos 21% casos com multiplicação no camundongo, que tinham exame histológico com sinais predominantemente de regressão, inclusive 1 resultado descrevia a presença de bacilos granulados, com aspecto de poeira bacilar. Isto serve de alerta, para o fato de que um pequeno fragmento de biópsia, não é representativo do paciente como um todo. Em todos os 98 pacientes, foram coletados 3 fragmentos de pele, um para realização de histopatologia, outro para realização de inoculação e um último para realização de análise de mutações e avaliação de resistência medicamentosa por *PCR*, com uma distância de 1 centímetro entre eles. Como citado anteriormente, o clearance bacilar é realizado de forma diferente nos tecidos do organismo, podendo ser encontradas áreas com doença em regressão e outras com doença ativa, bem próximas. Demonstramos com os

resultados deste estudo, que a histopatologia e a inoculação são exames que se complementam, e que resultados divergentes não excluem a doença.

Finalmente, em 11% dos casos, foi realizada apenas a inoculação, sem histologia, que não foi realizada por problemas técnicos.

Em 23% dos casos, não houve crescimento bacilar no camundongo. Finalmente, nos 14% restantes, o resultado foi inconclusivo, isto é, havia presença de bacilos na pata, porém em quantidade insuficiente para caracterizar a multiplicação deles.

Tabela 3 – Correlação entre exame histopatológico e inoculação em camundongo.

Resultado do exame histopatológico	Inoculação Positiva	%	Inoculação Negativa	%	Inoculação Inconclusiva	%
Total (n=44)	28	64	10	23	6	14
Pele normal	0	0	0	0	0	0
Doença em regressão	6	21	5	50	1	17
Bacilos persistentes	13	46	3	30	1	17
Lesão ativa	6	21	1	10	4	66
Infiltrado inflamatório perivasc/perifol/perineural	0	0	0	0	0	0

Fonte: o Autor (2024)

Análises inferenciais foram realizadas. A tabela 4 apresenta uma análise das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase, estratificadas por sexo biológico. No grupo masculino, a média de idade foi significativamente maior em comparação com o grupo feminino. A distribuição por faixa etária mostrou prevalência nas idades entre 40 e 59 anos para ambos os sexos.

Quanto à forma clínica da hanseníase, observou-se uma distribuição semelhante entre os sexos, com uma predominância da forma dimorfa no grupo masculino em comparação com o feminino. No entanto, essa diferença não atingiu significância estatística ($p > 0,05$).

No que tange às reações durante e após a poliquimioterapia (PQT), não foram observadas diferenças significativas entre os sexos, indicando uma distribuição equitativa das respostas ao tratamento. Quanto aos sintomas neurológicos, a análise revelou uma prevalência semelhante em ambos os sexos.

As análises de GIF no diagnóstico e na alta do tratamento, não apresentaram

diferenças significativas entre os sexos, indicando uma distribuição homogênea das categorias GIF. Outros parâmetros, como índice baciloscópico, índice morfológico, exame histopatológico, detecção de DNA bacilar pela *qPCR*, resultado de inoculação e presença de mutação em genes, também não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os sexos.

Tabela 4 – Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase quando estratificada por sexo biológico.

Variável (n = 98)	MD (DP) ou N (%)		t, U ou χ^2 (gl ou z)	Cohen's d, r, Φ ou Cramer's V
	Masculino [n=77 (78,57)]	Feminino [n=21 (21,43)]		
Idade média (anos)	51,64±16,48	39,71±14,96	2,99 (96)**	0,74
Classe de idade				
<10 anos	1 (1,30)	-	10,37 (7) ^{ns}	0,32
10-19 anos	2 (2,60)	2 (8,70)		
20-29 anos	5 (6,49)	3 (13,04)		
30-39 anos	8 (10,39)	4 (17,39)		
40-49 anos	19 (24,68)	7 (30,43)		
50-59 anos	17 (22,08)	6 (26,09)		
60-69 anos	14 (18,18)	1 (4,35)		
≥70 anos	11 (14,29)	-		
Forma clínica				
Dimorfa	34 (44,16)	11 (52,38)	2,29 (3) ^{ns}	0,14
Dimorfa virchowiana	28 (36,36)	7 (33,33)		
Virchowiana	14 (18,18)	2 (9,52)		
Neural primária	1 (1,30)	1 (4,76)		
Lesão dermatológica no diagnóstico				
Não	3 (3,90)	1 (4,76)	0,03 (1) ^{ns}	0,01
Sim	74 (96,10)	20 (95,23)		
Lesão dermatológica pós 24 PQT				
Não	45 (58,44)	12 (57,14)	0,01 (1) ^{ns}	0,01
Sim	32 (41,56)	9 (42,86)		
Índice baciloscópico no diagnóstico[#]	2,98±1,64	2,94±1,79	603,00 (-0,96) ^{ns}	0,10
Índice baciloscópico 24 PQT^{##}	1,71±1,30	1,69±1,63	771,00 (-0,15) ^{ns}	0,02
Índice morfológico no diagnóstico^{###}				
Íntegros	9 (19,57)	2 (15,38)	0,58 (2) ^{ns}	0,14
Globias	34 (73,91)	11 (84,62)		
Fragmentados e/ou granuloso	3 (6,25)	-		

continuação

Índice morfológico pós 24 PQT ###				
Íntegros	17 (36,96)	1 (0,90)	3,49 (2) ^{ns}	0,25
Globias	24 (52,17)	9 (81,82)		
Fragmentados e/ou granuloso	5 (10,87)	1 (0,90)		
Reação durante a poliquimioterapia				
Não	7 (9,10)	4 (19,05)	1,64 (1) ^{ns}	0,12
Sim	70 (90,90)	17 (80,95)		
Reação pós 24 PQT				
Não	13 (16,88)	5 (23,81)	0,52 (1) ^{ns}	0,73
Sim	64 (83,12)	16 (76,19)		
Tipo de reação###				
Tipo 1	1 (1,37)	1 (5,26)	8,46 (3)*	0,30
Tipo 2	8 (10,96)	2 (10,52)		
Neurite	11 (15,07)	8 (42,11)		
Mista	53 (72,60)	8 (42,11)		
Sintomas neurológicos no diagnóstico###				
Não	36 (48,00)	13 (65,00)	1,83 (1) ^{ns}	0,14
Sim	39 (52,00)	7 (35,00)		
Sintomas neurológicos pós 24 PQT ###				
Não	8 (10,67)	4 (20,00)	1,25 (1) ^{ns}	0,12
Sim	67 (89,33)	16 (80,00)		
GIF no diagnóstico###				
GIF 0	19 (33,33)	7 (46,67)	2,92 (3) ^{ns}	0,20
GIF 1	33 (57,89)	6 (40,00)		
GIF 2	3 (5,26)	2 (13,33)		
Não avaliado	2 (3,51)	–		
GIF na alta###				
GIF 0	7 (10,60)	5 (27,78)	3,42 (2) ^{ns}	0,20
GIF 1	42 (63,64)	9 (50,00)		
GIF 2	17 (25,76)	4 (22,22)		
Bacilos na biópsia###				
Negativo	17 (24,64)	7 (33,33)	0,62 (1) ^{ns}	0,08
Positivo	52 (75,36)	14 (66,67)		
Exame histopatológico###				
Pele normal	3 (4,36)	–	6,14 (4) ^{ns}	0,27
Doença em regressão	20 (28,98)	11 (52,38)		
Bacilos-resistentes	20 (28,98)	5 (23,81)		
Lesão ativa	20 (28,98)	2 (9,52)		
Inflam inespecífico	6 (8,70)	3 (14,29)		
qPCR biópsia###				
Negativa	7 (9,72)	2 (10,53)	0,01 (1) ^{ns}	0,01
Positiva	65 (90,28)	17 (89,47)		

continuação

Resultado da inoculação				
Negativa	8 (10,39)	2 (9,52)	1,97 (3) ^{ns}	0,16
Positiva	23 (29,87)	5 (23,81)		
Inconclusiva	6 (7,79)	–		
Não realizada	40 (51,95)	14 (66,67)		
Resistência	72 (93,50)	20 (95,00)	1,87 (3) ^{ns}	0,15
Suscetível	2 (2,60)	–		
Resistente	2 (2,60)	–		
PCR negativa	1 (1,30)	1 (5,00)		
Sem leitura				
Presença de mutação em genes^{###}				
Não	52 (77,61)	16 (88,89)	1,13 (1) ^{ns}	0,12
Sim	15 (22,39)	2 (11,11)		

Nota: MD – Média, DP – Desvio padrão, *t* = teste *t*; *U* = Teste U de Mann-Whitney; χ^2 = *qui-quadrado*, *gl* = *graus de liberdade*; ^{ns} não significativo, ** *p* < 0,01, *** *p* < 0,001, # 86 respostas válidas (68 do sexo biológico masculino e 18 do sexo biológico feminino), ## 96 respostas válidas (75 do sexo biológico masculino e 21 do sexo biológico feminino), ### Análise realizada considerando apenas casos válidos.

Fonte: o Autor (2024)

A fim de investigar possíveis variações ao longo do tratamento, realizou-se uma análise comparativa entre o diagnóstico e a alta (24 doses PQT) das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase (Tabela 5).

Em relação à presença de lesões dermatológicas, observou-se uma diminuição significativa após a PQT, passando de 95,90% durante o tratamento para 41,80% na alta médica ($\chi^2 = 51,02$, *gl* = 1, *p* < 0,001). Além disso, a avaliação do índice baciloscópico revelou uma redução significativa na carga bacteriana, com uma média de $2,98 \pm 1,67$ no diagnóstico, comparada a $1,71 \pm 1,37$ pós 24 PQT (*t* = 9,93, *gl* = 85, *p* < 0,001, *Cohen's d* = 1,07). Em relação ao índice morfológico e a presença de reações, não foram identificadas diferenças significativas entre o diagnóstico e após 24 doses de PQT.

A ocorrência de sintomas neurológicos também foi avaliada, destacando uma elevação expressiva de 48,42% para 87,37% entre o diagnóstico e pós 24 PQT, respectivamente ($\chi^2 = 34,11$, *gl* = 1, *p* < 0,001). No que concerne ao GIF, evidenciou-se uma mudança notável, com um aumento significativa no acometimento neural, passando de 62,86% para 85,71% ($\chi^2 = 14,06$, *gl* = 1, *p* < 0,001).

Tabela 5 – Análise comparativa entre diagnóstico e após 24 PQT das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com hanseníase.

Variável	Diagnóstico MD (DP) ou n (%)	Pós 24 PQT MD (DP) ou n (%)	t ou χ^2 (gl)
Lesão dermatológica			
Não	4 (4,10)	57 (58,20)	51,02 (1)***
Sim	94 (95,90)	41 (41,80)	
Índice baciloscópico[#]	2,98±1,67	1,71±1,37	9,93 (85)***
Índice morfológico^{###}			
Viáveis (íntegros ou globias)	56 (94,91)	51 (89,47)	1,13 (1) ^{ns}
Inviáveis (fragmentados ou granulados)	3 (5,9)	6 (10,53)	
Reação			
Não	11 (11,22)	18 (18,37)	4,45 (1) ^{ns}
Sim	87 (88,78)	80 (81,63)	
Sintomas neurológicos^{###}			
Não	49 (51,58)	12 (12,63)	34,11 (1)***
Sim	46 (48,42)	83 (87,37)	
GIF^{###}			
Normal (GIF 0)	26 (37,14)	12 (14,29)	14,06 (1)***
Acometimento neural (GIF 1 ou 2)	44 (62,86)	72 (85,71)	

Nota: MD – Média, DP – Desvio padrão, t = teste t; χ^2 = qui-quadrado; gl = graus de liberdade; ^{ns} não significativo, *** $p < 0,001$, # 86 respostas válidas, ^{###} Análise realizada considerando apenas casos válidos.

Fonte: o Autor (2024)

A tabela 6 apresenta os resultados da associação entre características clínicas e epidemiológicas com a ocorrência de reação e sintomas neurológicos na alta do tratamento.

Embora não tenham sido evidenciadas diferenças estatisticamente significativas na prevalência de reações e sintomas neurológicos após 24 PQT entre os sexos biológicos, destaca-se que 72,45% dos pacientes continuaram a apresentar reação, e 84,69% mantiveram sintomas neurológicos após o tratamento. Ressalta-se que, independentemente do sexo, a maioria dos pacientes que desenvolveram reações e sintomas neurológicos após 24 PQT apresentou morfologia viável (íntegros ou globias).

Quanto aos bacilos na biópsia, exame histopatológico, *qPCR* na biópsia, resultado da inoculação e presença de mutação em genes, as análises não indicaram associações significativas com as reações e sintomas neurológicos pós PQT. Apesar de não revelarem significância estatística na associação, é interessante observar que 72,73% dos pacientes com reação apresentaram resultado positivo na inoculação,

enquanto 70,97% dos pacientes com sintomas neurológicos também apresentaram resultado positivo na inoculação. Essas observações podem indicar padrões relevantes, apesar da falta de significância formal nos testes (Tabela 6).

Tabela 6 – Associação entre características clínicas e epidemiológicas com a reação e sintomas neurológicos na alta médica de pacientes com hanseníase.

Variável	Reação pós 24 PQT ^{###}		χ^2 (gl)	Φ ou Cramer's V	Sintomas neurológicos pós PQT ^{###}		χ^2 (gl)	Φ ou Cramer's V
	Não n (%)	Positiva n (%)			Não n (%)	Sim n (%)		
Sexo biológico								
Masculino	13 (72,22)	64 (80,00)	0,53 (1) ^{ns}	0,07	8 (66,67)	67 (80,72)	1,25 (1) ^{ns}	0,12
Feminino	5 (27,78)	16 (20,00)			4 (33,33)	16 (19,28)		
Lesão dermatológica pós 24 PQT								
Não	8 (44,44)	49 (61,25)	1,71 (1) ^{ns}	0,13	4 (33,33)	51 (61,45)	3,40 (1) ^{ns}	0,19
Sim	10 (55,56)	31 (38,75)			8 (66,67)	32 (38,55)		
Índice morfológico pós 24 PQT								
Viáveis (íntegros ou globias)	11 (91,66)	40 (88,89)	0,08 (1) ^{ns}	0,04	8 (80,00)	43 (91,45)	1,16 (1) ^{ns}	0,14
Inviáveis (fragmentados ou granulosos)	1 (8,34)	5 (11,11)			2 (20,00)	4 (8,50)		
Bacilos na biópsia								
Negativo	3 (17,65)	21 (28,77)	0,87 (1) ^{ns}	0,09	1 (9,09)	23 (30,26)	2,16 (1) ^{ns}	,16
Positivo	14 (82,35)	52 (71,23)			10 (90,91)	53 (69,74)		
Exame histopatológico^{###}								
Pele normal	-	3 (4,11)	4,89 (4) ^{ns}	0,26	-	3 (3,95)	4,26 (4) ^{ns}	0,25
Doença em regressão	9 (52,94)	22 (30,14)			6 (54,55)	25 (32,89)		
Bacilos-persistentes	3 (17,65)	22 (30,14)			1 (9,09)	22 (28,95)		
Lesão ativa	5 (29,41)	17 (23,28)			4 (36,36)	17 (22,37)		
Infiltrado inflamatório inespecífico superficial	-	9 (12,33)			-	9 (11,84)		
qPCR biópsia								
Negativa	-	9 (12,33)	2,46 (1) ^{ns}	0,17	-	9 (11,69)	1,43 (1) ^{ns}	0,13
Positiva	18 (100,00)	64 (87,67)			11 (100,00)	68 (88,31)		
Resultado da inoculação								
Negativa	1 (20,00)	9 (27,27)	0,12 (1) ^{ns}	0,06	1 (25,00)	9 (29,03)	0,03 (1) ^{ns}	0,03
Positiva	4 (80,00)	24 (72,73)			3 (75,00)	22 (70,97)		
Presença de mutação em genes								
Não	15 (93,75)	53 (76,81)	2,33 (1) ^{ns}	0,17	7 (63,64)	58 (81,69)	1,89 (1) ^{ns}	0,15
Sim	1 (6,25)	16 (23,19)			4 (36,36)	13 (18,31)		

Nota: χ^2 = qui-quadrado, gl = graus de liberdade, ^{ns} não significativo, ^{###} Análise realizada considerando apenas casos válidos. Fonte: o Autor (2024).

6 DISCUSSÃO

Dos três antimicrobianos que compõem a PQT-OMS, apenas a Rifampicina provou ter ação bactericida contra o *M. leprae*, comprovado por trabalhos científicos. (Rees; Pearson; Waters, 1970; Shepard *et al*, 1972). Desde sua implantação até o ano 2000, a PQT- OMS tinha duração fixa de 24 doses, podendo ser concluída em até 36 meses; a partir desta data, o tempo de duração do tratamento foi reduzido para 12 doses, a serem concluídas em até 18 meses. Após o término da última dose, os pacientes recebem alta por cura, sem a necessidade de qualquer avaliação bacteriológica. Lockwood (2019) afirma que a PQT leva à cura em até 98% dos casos tratados, com baixa taxa de recidiva, estimada internacionalmente em torno de 1% dos casos tratados em um período de cinco a dez anos. As recidivas após esse período, são devidas ao surgimento de novas lesões dermatológicas. Desde julho de 2022, segundo orientações do PCDT-MS, não é permitido utilizar mais do que as 12 doses preconizadas no tratamento da hanseníase, a despeito da ausência da melhora clínica (Brasil, 2022).

A recidiva da hanseníase baseia-se em critérios clínicos e baciloscópicos, e o Ministério da Saúde a define como sinais de atividade clínica após alta por cura. São causas de recidiva: tratamento incorreto, persistência bacilar ou resistência medicamentosa. Conforme orientações do PCDT, os critérios para investigação da resistência secundária do *M. leprae* a antimicrobianos, após PQT-U são descritos a seguir:

- 1) Persistência de hansenomas e/ou lesões infiltradas após o término da PQT-U, com aspecto clínico inalterado em relação ao momento do diagnóstico;
- 2) Índice baciloscópico (IB) inalterado ou aumento do IB em relação ao exame anterior, respeitando os mesmos sítios de coleta e o intervalo mínimo de um ano entre os exames;
- 3) Reações hansênicas reentrantes por mais de três anos após a alta por cura, não responsivas ao tratamento com corticosteroides sistêmicos ou talidomida;
- 4) Abandono ao tratamento com PQT-U por mais de 6 meses para casos MB;
- 5) Casos de recidiva, comprovada pelo reaparecimento de lesões cutâneas e/ou neurológicas compatíveis com hanseníase, após cinco anos de tratamento prévio com PQT-U.

Uma das causas para a falência terapêutica, é o tratamento irregular. No seu trabalho, Khanna *et al.* (2021), entrevistou pacientes de Petrolina/PE e seus cuidadores, atendidos no SEINPE e outras duas unidades de saúde no município, nos meses de fevereiro e março de 2020, para avaliar suas percepções e conhecimento sobre hanseníase, tratamento, aspectos psicossociais, dentre outros pontos. Um dos aspectos abordados foi a necessidade de adesão e regularidade do tratamento, considerada boa entre os pacientes entrevistados. Com base nesta pesquisa, o tratamento irregular parece não ser um fator determinante para a falência do tratamento, nos pacientes deste estudo.

Pelo conceito vigente de cura, todos os pacientes apresentados neste estudo seriam considerados curados, por terem completado o tratamento PQT. A persistência de reações hansênicas ou progressão de dano neural são até o momento, considerados como evolução natural da doença e admite-se que ocorram durante alguns anos após a suspensão do tratamento.

Pacientes tratados podem continuar sofrendo com reações repetidas e progressão do dano neurológico e agravamento das incapacidades. Sales *et al* (2013) demonstrou que o risco de progressão da incapacidade continua por muitos anos, após a suspensão do tratamento. No nosso estudo, demonstramos que a progressão do dano neural se devia à atividade da doença na maioria dos pacientes. Estas evidências servem de base para a recomendação de investigação de atividade, após conclusão do tratamento poliquimioterápico, em pacientes que mantenham reações persistentes, refratárias ao tratamento e/ou progressão do dano neural.

A maioria dos pacientes deste estudo apresentou reações hansênicas persistentes durante todo o tratamento poliquimioterápico. Nossos achados são concordantes com o estudo de Save *et al.* (2016), que demonstrou que as reações hansênicas acontecem na vigência de multiplicação bacilar, pela mensuração do antígeno 85 do *M. leprae*, em casos com doença ativa, e não como um fenômeno imunológico isolado. Diante disso, não é aceitável que os pacientes sejam forçados a conviver com reações hansênicas dolorosas, debilitantes e estigmatizantes, por anos, quando existe uma grande possibilidade de terem doença persistente, sem que seja realizada investigação de atividade.

No seu trabalho, Kaimal e Thappa (2009), discutiram acerca da dificuldade entre a diferenciação clínica entre as reações hansênicas e a recidiva da doença, mas como demonstramos neste estudo, a investigação de atividade, através da realização

de exame histopatológico e inoculação em camundongo pode dirimir esta dúvida.

O estudo de Lastória *et al.* (2018) apontou que quadros de ENH refratários ao uso de corticóide ou imunomodulador, podem apresentar melhora importante após novo ciclo de tratamento poliquimioterápico, corroborando a hipótese de que a manutenção de reações pode ser devida à presença de bacilos persistentes e doença ativa. A incidência de reações está intimamente relacionada com a duração da terapia; quanto maior a duração, menor o número de reações. A fim de minimizar a ocorrência de efeitos colaterais da corticoterapia prolongada, utilizada por anos, para o tratamento das reações, a investigação de persistência de doença deve ser realizada nos pacientes que não apresentarem melhora clínica.

Em outro estudo, Dos Santos *et al.* (2020), demonstraram progressão da instalação de incapacidade física, em pacientes sem incapacidade no diagnóstico, tratados com 12 doses de PQT, e que evoluíram com incapacidade após alta, em período de tempo variável. Difere dos nossos achados, pois observamos piora neurológica na enorme maioria dos pacientes, durante o tratamento PQT prolongado de 24 doses, e tratamento rigoroso das reações.

Os trabalhos de Gallo (1997), Avelleira (2023) e Balagon (2010) demonstram persistência bacilar, na pele ou nos nervos, principalmente nos casos altamente bacilíferos, com IB igual ou maior que 3, após 12 doses de PQT (Gallo; Oliveira, 1997; Avelleira *et al.*, 2003; Balagon *et al.*, 2010;

Lastória *et al.* (2006) e Jethva, Patel e Marfatia (2015), encontraram viabilidade bacilar num pequeno percentual de pacientes após 24 doses de PQT. São dados bem diferentes dos encontrados em nosso estudo, onde 64% dos pacientes que utilizaram 24 doses de PQT permaneceram com doença ativa. Em 49% dos pacientes o IB foi igual ou maior que 3, demonstrando que não só pacientes multibacilíferos podem apresentar bacilos persistentes.

Jamet e Baohong (1995), acompanharam pacientes com hanseníase multibacilar que foram tratados com 2 anos de PQT e que apresentaram taxa de recidiva de 20%, após alguns anos da suspensão do tratamento. Os autores concluíram que a taxa de recaída estava intimamente relacionada com a carga bacteriana inicial do paciente, sendo mais frequente entre os pacientes com IB inicial maior ou igual a 4+. Difere do nosso estudo, pois cerca de metade dos pacientes que apresentaram viabilidade bacilar, tinham baciloscopia com baixos índices bacteriológicos. No nosso estudo, não se tratam de casos de recidiva, trata-se de

atividade da doença, por persistência bacilar e falência terapêutica.

Gupta *et al.* (2005) compararam os resultados do acompanhamento de pacientes que utilizaram regimes de tratamento diferentes: a) PQT padrão e b) PQT + 100mg de Minociclina/mensal + 400mg de Ofloxacina/mensal em doses supervisionadas. Os pacientes foram submetidos à biópsia de pele nos intervalos 12, 18, 24 e 36 meses após o início da poliquimioterapia e realizada inoculação na pata de camundongo. Bacilos viáveis foram encontrados nos 4 períodos de coleta, no grupo de PQT padrão, sendo em 23% dos pacientes após 12 doses, 7,1% após 24 doses e 3,8% após 36 doses. Não foram observados bacilos viáveis no grupo PQT+ Minociclina + Ofloxacina após um ano. Estes resultados demonstram que mesmo regimes de 24 e 36 doses de PQT podem não ser suficientes para se conseguir a cura em uma parte dos pacientes. Apesar de demonstrar casos de persistência bacilar após PQT, difere do nosso estudo, pois nossos resultados evidenciaram que mais da metade dos pacientes permaneceram doentes, numa taxa inaceitável de falência.

Em estudo realizado em Tamil Nadu, na Índia, o tratamento poliquimioterápico foi mantido até a negativação do exame baciloscópico, demonstrando declínio nas taxas de incidência da doença (Narang *et al.*, 2023). Conclui-se que quanto maior for o tempo de tratamento, melhores serão os resultados.

Esses trabalhos citados evidenciam que o tratamento PQT com duração fixa, não é suficiente para obter a cura em parte dos pacientes. Em 2004, Gelber fez considerações acerca da possibilidade de um subgrupo de pacientes virchowianos se beneficiar de tratamento alternativo, ou anti- hansênico ao longo de toda vida, devido ao risco aumentado de recidivas após alta do tratamento (Gelber; Balagon; Cellona, 2004).

Apesar da regressão ou melhora das lesões de pele, em 38% dos pacientes do estudo, a maioria apresentou piora neurológica ao final do tratamento PQT, demonstrada objetivamente pela avaliação neurológica simplificada. A atividade da doença foi confirmada em 64% dos pacientes, demonstrando a falência do tratamento PQT em percentual alarmante. A regressão das lesões cutâneas não significa cura da doença, e mais importante, a alta por cura, apenas pela administração das doses preconizadas, não significa cura real.

A piora neurológica apresentada pela enorme maioria dos pacientes do trabalho, demonstrada pelo aumento das queixas e sintomas referidos pelos pacientes e comprovadas pela avaliação neurológica simplificada, demonstrou ser muito, para

a suspeita de persistência/atividade da doença. Os achados sugerem que a PQT pode não ser capaz de eliminar bacilos em troncos nervosos, que podem funcionar como reservatórios de bacilos viáveis. As queixas neurológicas e/ou piora da função neural dos pacientes após a alta, devem sempre ser valorizadas e investigadas e esses pacientes devem ser investigados exaustivamente.

Em 58% dos pacientes, a coleta de fragmentos de pele foi realizada em pele aparentemente sadia, sobre nervos acometidos, demonstrando a importância desta técnica de investigação, em pacientes sem lesões dermatológicas e com sintomas neurológicos persistentes.

Outro achado relevante, demonstrado no estudo, é que houve crescimento bacilar em camundongo, de bacilos isolados de fragmentos de pele que tinham aspecto histológico de doença em regressão. É importante destacar que o resultado histológico de doença em regressão não exclui atividade de doença. A sintomatologia e achados clínicos devem ser valorizados e o paciente deve ser bem investigado em busca de persistência de doença. O acompanhamento dos pacientes que não apresentam melhora neural deve ser rigoroso e periódico.

Os resultados apresentados neste estudo, demonstram que o tratamento PQT estendido de 24 doses, não é suficiente para obter a cura num percentual muito elevado de pacientes. Mais da metade dos pacientes tratados permaneceram com atividade da doença, sem que houvesse resistência medicamentosa comprovada. A persistência de doença após tratamento PQT, é um fato inegável, que precisa ser reconhecido e enfrentado com todo rigor e atenção necessários. Os milhares de pacientes acometidos por esta doença tão sofrida, precisam e merecem um tratamento eficaz, que realmente promova a tão esperada cura.

A mesma medicação vem sendo utilizada há mais de 40 anos, inclusive com redução do tempo de tratamento, sem benefícios para os pacientes. A ausência de critérios de cura e a alta burocrática, possibilita que um número considerável de pacientes permaneça doente, talvez bacilíferos, vítimas de reações prolongadas, com inúmeros efeitos colaterais causados pelo tratamento dessas reações, que podem evoluir com instalação de incapacidades, perda da qualidade de vida, estigma social e danos materiais e emocionais.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A manutenção de reações refratárias a tratamento, persistência de queixas neurológicas, ou progressão do dano neural representam aspectos da doença em atividade, devendo ser valorizados pela equipe de saúde. Diante desses casos, deve-se realizar investigação de atividade da doença.

É importante esclarecer que a análise histológica e/ou inoculação em camundongo, a partir de um fragmento de pele, não necessariamente representa o paciente como "um todo". Sempre que possível, os dois exames devem ser realizados e resultados divergentes não excluem a suspeita de doença ativa. A clínica é soberana e em casos onde não se comprove a atividade/persistência, o paciente deve ser mantido sob acompanhamento e vigilância rigorosa, para evitar instalação de sequelas neurológicas. Pode ser necessário repetir a biópsia, em local diferente, de preferência sobre nervo com função alterada, evidenciada pela ANS.

Diante dos resultados surpreendentes, obtidos a partir da realização de biópsia de pele sobre nervo acometido, em pacientes com suspeita de persistência de doença apresentados neste trabalho, a autora sugere que esta técnica deve ser recomendada pelas autoridades sanitárias, para os casos de investigação de hanseníase neural primária e casos suspeitos de persistência de doença.

Não se conhece a frequência de casos de persistência de doença no Brasil. A ficha de notificação/investigação de hanseníase do SINAN, não discrimina essa informação. É uma informação muito importante, mas não é notificada e por isso, é desconhecida. Casos de reativação ou persistência de doença são notificados com "outros reingressos". Como pensar e discutir estratégias para resolver um problema, se oficialmente/tecnicamente, este problema não existe ?

É aceitável, diante dos dados existentes na literatura, considerar a "cura", apenas pelo cumprimento protocolar de um esquema de tratamento com doses fixas? Aceitar que a "cura" de uma doença neurológica seja norteadada pela avaliação das lesões dermatológicas ? Aceitar com normalidade, que uma pessoa que realizou tratamento antibiótico possa evoluir com dano neural e ficar sequelada?

Na atualidade, existem recursos diagnósticos capazes de comprovar ou suspeitar de persistência de doença após tratamento. Estes exames devem ser disponibilizados, sempre que existir a suspeita de persistência/atividade.

Restam dúvidas que precisam ser esclarecidas: será eficaz apenas prolongar o tempo de tratamento com a PQT? Seria melhor mudar o esquema terapêutico, usando outras drogas bactericidas? Qual esquema terapêutico deve ser utilizado nos casos de falência da PQT, por persistência bacilar? Por quanto tempo ainda continuaremos a usar a PQT com doses fixas, a despeito dos trabalhos que mostram resultados preocupantes?

Novos estudos serão necessários, para tentar elucidar essas questões, para que possamos oferecer um tratamento melhor e realmente eficiente para os pacientes, a fim de combater essa doença tão complexa.

REFERÊNCIAS

- ALREHAILI, J. Leprosy classification, clinical features, epidemiology, and host immunological responses: failure of eradication in 2023. **Cureus**, v. 15, n.9, e44767.
- AMENU, A. *et al.* The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. **Leprosy review**, v. 71, n. 3, p. 332-337, 2000.
- ARCE, S. C. B.; AVEIRO, A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. **Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna**, p. 30-37, 2018.
- AUBRY, A. *et al.* Drug resistance in leprosy: an update following 70 years of chemotherapy. **Infect. Dis. Now.**, v. 52, n. 5, p. 243-251, 2022.
- AVELLEIRA, J. C. R. *et al.* Persistência de bacilos viáveis em pacientes de hanseníase multibacilar altamente bacilíferos após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, v. 28, n. 1, p. 44-48, 2003.
- AZEVEDO, M. de C. S. *et al.* qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 71-78, 2017.
- BALAGON, Ma Victoria F. *et al.* Reactions following completion of 1 and 2 year multidrug therapy (MDT). **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 3, p. 637, 2010.
- BAPTISTA, I. M. F. D; SARTORI, B. G. C.; TRINO, L. M. Guia de conduta para realização do exame baciloscópico. **Hansen Int**, v.31, n.2, p.39-41, 2006.
- BECHELLI, L. M.; CURBAN, G. V. **Compêndio de Dermatologia**. Atheneu, 1960.
- BENJAK, A. *et al.* Phylogenomics and antimicrobial resistance of the leprosy bacillus *Mycobacterium leprae*. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2018.
- BRAKEL, W. H. V. *et al.* The allocation of leprosy patients into paucibacillary and multibacillary groups for multidrug therapy, taking into account the number of body areas affected by skin, or skin and nerve lesions. **Lepr Rev**, v. 63, n.3, p.231-246.
- BRAKEL, W.H. V.; HAWAS, I. B. K. Nerve damage in leprosy: an epidemiological and clinical study of 396 patients in west Nepal–part 1. Definitions, methods and frequencies. **Lepr Rev**, v. 65, p. 221, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Lepra. Rio de Janeiro; **Revista dos Tribunais**; 1960. 171 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Controle da hanseníase: **uma proposta de integração ensino-serviço**. Rio de Janeiro: DNDS/NUTES, 1989.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota Informativa nº 51, de 2015.** CGHDE/DEVIT/SVS/MS. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/notainformativa51recidivaresisteinsuficienciamedicamentosanahanseniase.pdf. Acesso em: 02 Jan 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional.** Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>. Acesso em: 20 Jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático sobre hanseníase.** Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/22/Guia-Pratico-de-Hanseniase-WEB.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Implantação do protocolo de Investigação da Resistência Medicamentosa em Hanseníase e estabelecimento do fluxo de envio de amostra.** Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase** [recurso eletrônico]. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível: PCDT-hans-2022_eletronica.indd (www.gov.br). Acesso em: 10 Jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico de Hanseníase.** Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 2023. p.300.

CAMBAU, E. *et al.* Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009–15. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 12, p. 1305-1310, 2018.

CUEVAS, J. *et al.* Erythema nodosum leprosum: reactional leprosy. In: **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. p. 126-130. 2007.

DEPS, P.; FLORIAN, M. C.; VIRMOND, M. C. L. editores. **Hanseníase na Prática Clínica.** 1ª edição. São Paulo: Editora dos Editores, 2022, 428p.

DESIKAN, K. V. Elimination of leprosy & possibility of eradication - the Indian scenario. **Indian J Med Res.** v.135, n.1, p.3-5, 2012.

DOS SANTOS, Aleksandra Rosendo *et al.* Disability progression among leprosy patients released from treatment: a survival analysis. **Infectious diseases of poverty**, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2020.

DUTHIE, M. S. *et al.* Development of LepReact, a defined skin test for paucibacillary leprosy and low-level *M. leprae* infection. **Appl Microbiol Biotechnol**, v.104, n.1, 3971–3979, 2020.

- DYCK, P.J. et al. Pathologic alterations of nerves. **Peripheral Neuropathy**, 4^a ed. In: DYCK, P. J.; THOMAS, P. K. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. pp 733–741,
- FABRI, C. O. C. A. *et al.* Antigen-specific assessment of the immunological status of various groups in a leprosy endemic region. **BMC Infect Dis**, n.15, p. 218, 2015.
- FAGET, G. H. *et al.* The promin treatment of leprosy: a progress report. **Public Health Rep**, v. 58, p. 1729-1741, 1943.
- FINE, P. E.M. *et al.* Household and dwelling contact as risk factors for leprosy in northern Malawi. **American journal of Epidemiology**, v. 146, n. 1, p. 91-102, 1997.
- FLEURY, R. N. Recidivas em hanseníase. Hansen. **Hansen Int**, v. 31, n.1, p. 5-6, 2006.
- FOSS, 1999- Leprosy: clinical, imunological and therapeutical aspects **An Bras Dermatol**, v. 74, n.2, p. 114-119, 1999.
- FROES JÚNIOR, L. A. R. *et al.* Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.97, n.3, p.338-342, 2022.
- GALLO, M. E. N.; OLIVEIRA, M. L. W. Relapses and reinfection in le-9 prosy. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 30, n.2, p. 351-7, 1997.
- GARBINO, J. A. O paciente com suspeita de hanseníase primariamente neural. **Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas**, v. 32, n. 2, p. 203-206, 2007.
- GARBINO, J. A. *et al.* Primary neural leprosy: systematic review. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 71, p. 397-404, 2013.
- GARCÍA-BUSTÍNDUY, M.; GANTES, M. A. Corticoides y osteoporosis. **Actas dermo-sifiliograficas**, v. 98, n. 8, p. 526-530, 2007.
- GELBER, Robert H.; BALAGON, Ma Victoria F.; CELLONA, Roland V. The Relapse Rate in MB Leprosy Patients Treated with 2-Years of WHO-MDT is Not Low1. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 72, n. 4, p. 493, 2004.
- GOMES, A. C. B. O processo de Armauer Hansen. **Jornal do Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Sul**, p.13, fev. 2000.
- GROSSI, I. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n.3, p.1-5, 2003.
- GUPTA, U. D. *et al.* Persister studies in leprosy patients after multi-drug treatment. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases**, v. 73, n. 2, p. 100, 2005.

HAN, X. Y. *et al.* A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 130, n. 6, p. 856-864, 2008.

HASTINGS, R. C. *et al.* Occur through (i) intact skin, (ii) inhalation and deposition. **Clinical Microbiology Reviews**, p. 330-348, 1988.

HATTA, M. *et al.* Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 89, n. 4, p. 381-385, 1995.

HRSA. **NHDP Guide to the Management of Hansen's Disease**. PROGRAMS, N. H. s. D.: 82 p. 2018.

JAMET, P.; BAOHONG, J. I, Relapse after long-term follow up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. Marchoux Chemotherapy Study Group. **International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases**, v. 63, n. 2, p. 195-201, 1995.

JETHVA, M. V.; PATEL, R. M.; MARFATIA, Y. S. Study of 35 Cases of Hansen's Disease, which Required Treatment beyond Fixed Duration–Multi Drug Therapy. **Indian J Lepr**, v. 87, p. 79-83, 2015.

KAIMAL, S.; THAPPA, D.M. Relapse in leprosy. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v.75, n.2, p.126-135, 2009.

KHANNA, D. *et al.* Improving treatment outcomes for leprosy in Pernambuco, Brazil: a qualitative study exploring the experiences and perceptions of retreatment patients and their carers. **BMC Infectious Diseases**, v.21, n.1, p.195-201, 2021

KUNDU, S. K. Features of Ridley-Jopling classification and its application in the clinical field . **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. v.47, n.1, p.64-65. 1979.

LASTÓRIA, J. C. *et al.* Bacilloscopic and morphologic indexes in leprosy after twelve doses of multidrug therapy (WHO/MDT). **Hansen Int**, v. 31, p. 15-21, 2006.

LASTÓRIA, J. C. *et al.* Effectiveness of the retreatment of patients with multibacillary leprosy and episodes of erythema nodosum leprosum and/or persistent neuritis: a single-center experience. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 93, p. 181-184, 2018.

LEITE, V. M. C.; DE LIMA, J. W. O.; GONÇALVES, H. S. Silent neuropathy in patients with leprosy in the city of Fortaleza, Ceara State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 27,n. 4, p. 659-665, 2011.

LOCKWOOD, D. N. J. Treatment of Leprosy. In: **International Textbook of Leprosy**. [S. l.]: c2019. Disponível em: <https://internationaltextbookofleprosy.org/chapter/treatment?sect=chapter>. Acesso em: 07 dez. 2022

LOCKWOOD, D. N.; SAUNDERSON, P. R. Nerve damage in leprosy: A continuing challenge to scientists, clinicians and service providers. **Int. Health**, v. 4, n. 2, p. 77-85, 2012.

MARTINEZ, A. N. *et al.* PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 4, p. e2655, 2014.

MAURANO, F. **Tratado de leprologia**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Lepra, 1944.

MAURANO, F.; OEYNHAUSEN, O. Hospital dos Laza-Ros e a Santa Casa de Cuiabá. **Hospital**, v. 2, p. 3, 1939.

MENDONÇA, I. M. S. *et al.* Impacto da pandemia de COVID-19 no atendimento ao paciente com hanseníase: estudo avaliativo sob a ótica do profissional de saúde. **Research, Society and Development**, v. 11, n.2, p.e4111225459, 2022.

MENDONÇA, V. A. *et al.* Immunology of leprosy. **An Bras Dermatol.** v. 83, n. 4, p.343-350, 2008.

NARANG, T. *et al.* Fixed duration multidrug therapy (12 months) in leprosy patients with high bacillary load–Need to look beyond. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, p. 1-4, 2023.

NG, V. *et al.* Role of the cell wall phenolic glycolipid-1 in the peripheral nerve predilection of mycobacterium leprae. **Cell**, v.103, n.1, p.511–524, 2000.

OPROMOLLA, D. V. A. First results of the use of rifampicin SV in the treatment of lepromatous leprosy. In: **Transactions of the VIIIth International Congress of Leprology**. p. 346-355. 1963.

OPROMOLLA, D. V. A. **Noções de hansenologia**. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.

PEASON, J. M. H. Primary dapsone-resistant leprosy. **Lepr Rev**, v. 48, p. 129-132, 1977.

PIMENTEL, M. I. F. *et al.* Neurite silenciosa na hanseníase multibacilar avaliada através da evolução das incapacidades antes, durante e após a poliquimioterapia. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, n. 2, p. 169-179, 2004.

RAMADAN, W. *et al.* Clinical, electrophysiological and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. **Leprosy review**, v. 72, n. 1, p. 35-49, 2001.

RAMBUKKANA, A. *et al.* Role of α -dystroglycan as a Schwann cell receptor for Mycobacterium leprae. **Science**, v. 282, n. 5396, p. 2076-2079, 1998.

REES, R. J. W.; MCDUGALL, A. C. Airborne infection with *Mycobacterium leprae* in mice. **Journal of medical microbiology**, v. 10, n. 1, p. 63-68, 1977.

REES, R. J. W.; PEARSON, J. M. H.; WATERS, M. F. R. Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. **Br Med J**, v. 1, n. 5688, p. 89-92, 1970.

_____. The impact of experimental human leprosy in the mouse on leprosy research. **International journal of leprosy and other mycobacterial diseases: official organ of the International Leprosy Association**, v. 39, n. 2, p. 201-215, 1971.

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 34, p. 255-273, 1966.

_____. Reactions in leprosy. **Lepr Rev**, v. 40, n. 2, p. 77-81, 1969.

ROSA, P. S. *et al.* Emergence and transmission of drug-/multidrug-resistant *Mycobacterium leprae* in a former leprosy colony in the Brazilian amazon. **Clinical infectious diseases**, v. 70, n. 10, p. 2054-2061, 2020.

ROTBURG, A. A antiga, permanente e poderosa anti-educação com a palavra “lepra” e sua frustração através de nova terminologia. **Doença Hanseníase**, v.1, n. 1, p-26-33, 1977.

SALES, A. M. *et al.* Progression of leprosy disability after discharge: is multidrug therapy enough?. **Tropical Medicine & International Health**, v. 18, n. 9, p. 1145-1153, 2013.

SANTOS, M. B. *et al.* Distinct roles of Th17 and Th1 cells in inflammatory responses associated with the presentation of paucibacillary leprosy and leprosy reactions. **Scandinavian journal of immunology**, v. 86, n. 1, p. 40-49, 2017.

SAVE, M. P. *et al.* Association of viable *Mycobacterium leprae* with Type 1 reaction in leprosy. **Leprosy review**, v. 87, n. 1, p. 78-92, 2016.

SERDAR, C. C. *et al.* Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. **Biochem Med**, v. 31, n.1, 2021, p. 010502.

SERVIÇO NACIONAL DE LEPRA. **Manual de leprologia**. Rio de Janeiro: Departamento Nacional de Saúde; 1960.

SHEPARD, C. C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. **The Journal of experimental medicine**, v. 112, n. 3, p. 445-454, 1960.

SHEPARD, C. C. *et al.* A kinetic method for the study of activity of drugs against *Mycobacterium leprae* in mice. **Int. J. Lepr**, v. 35, p. 429-435, 1967.

_____. Rapid bactericidal effect of rifampin on *Mycobacterium leprae*. **American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 21, n. 4, p. 446-9, 1972.

SINGH, I. T. U. *et al.* Efficacy of fixed duration multidrug therapy for the treatment of multibacillary leprosy: A prospective observational study from Northern India. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 89, n. 2, p. 226-232, 2023.

SOARES, C. T. **Histopatologia da Hanseníase**. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=t6JvStaeX7M>. Acesso em: 20 Jan 2024.

TALHARI, S.; PENNA, G. O.; GONÇALVES, H. S. **Manifestações neurológicas e diagnóstico diferencial**. In: TALHARI, S. *et al.* Hanseníase. 5. ed. Rio de Janeiro: DiLivros; 2014

WHO. World Health Organization. **Expert Committee on Leprosy**: fifth report [of a meeting held in Geneva from 19 to 25 October 1976]. World Health Organization, 1977.

WHO. World Health Organization. Guide to eliminate leprosy as a public health problem. World Health Organization, 2000.

WHO. World Health Organization. **Multidrug therapy against leprosy: development and implementation over the past 25 years**. World Health Organization, 2004.

WHO. World Health Organization. **WHO Expert Committee on leprosy**: eighth report. World Health Organization, 2012.

WHO. World Health Organization. **Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy**. World Health Organization, 2018.

WHO. Leprosy/Hansen Disease. **Management of reactions and prevention of disabilities**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290227595>. Acesso em: 01 Fev 2024

_____. **Lepre**. 2023. Available in: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy#:~:text=Leprosy%20is%20diagnosed%20by%20finding,microscopic%20detection%20of%20bacilli%20in> Access in: 02 Fev 2024.

APÊNDICE A - FICHA INDIVIDUAL DOS PACIENTES ESTUDADOS

- 1) Número do prontuário: _____
- 2) Data de nascimento: _____
- 3) Sexo: ()Feminino ()Masculino ()Não informado
- 4) Comorbidades associadas: ()Sim ()Não
- 5) Se sim, quais: _____

- 6) Medicações utilizadas: _____

- 7) Forma clínica da hanseníase: _____
- 8) Presença de lesão de pele no diagnóstico: ()Sim ()Não
- 9) Que tipo? ()Hipocrômica ()Eritematosa/infiltrada ()Nódulo
- 10) Permanece com lesão após 24 doses de tratamento: ()Sim ()Não
- 11) Índice baciloscópico inicial: _____
- 12) Índice morfológico inicial: _____
- 13) Índice baciloscópico ao final de 24 doses de PQT _____
- 14) Índice morfológico final: _____
- 15) Presença de reações hansênicas: ()Antes do diagnóstico ()Durante o tratamento PQT ()Após a alta da PQT
- 16) ()Tipo 1 - Tratamento: ()Prednisona ()Outros - Especificar: _____

- 17) ()Tipo 2 / ENH ()Prednisona ()Talidomida
- 18) ()Neurite - Tratamento: ()Prednisona
- 18) Presença de queixas neurológicas no diagnóstico: ()Sim ()Não
- 19) Melhora das queixas neurológicas com o tratamento PQT: ()Sim ()Não

20) Uso de medicação para queixas neurológicas: ()Sim ()Não

21) Qual: _____

22) Melhora das queixas com a medicação: ()Sim ()Não

23) Grau de incapacidade no diagnóstico: ()GIF 0 ()GIF 1 ()GIF 2

24) Grau de incapacidade na alta: ()GIF 0 ()GIF 1 ()GIF 2

25) Resultados da biópsia de pele: ()após 24 doses PQT ()mais doses

Exame histopatológico:

Baciloscopia _____ Microscopia: _____

qPCR (RLEP): ()Positivo ()Negativo Valor: _____

Inoculação em camundongo: ()Positiva ()Negativa ()Não realizada

26) Resultado da investigação de resistência medicamentosa: ()Sem mutação

()Mutação associada à resistência ()PCR negativa

27) Suscetibilidade à PQT: ()Suscetível ()Resistente

Se há mutação, qual gene? _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA EM ATIVIDADE APÓS TRATAMENTO POLIQUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE APRESENTANDO MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PERSISTENTES

Pesquisador: ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70226723.0.0000.0282

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.195.103

Apresentação do Projeto:

1. O projeto de pesquisa intitulado: INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA EM ATIVIDADE APÓS TRATAMENTO POLIQUIMIOTERÁPICO EM PACIENTES COM HANSENÍASE APRESENTANDO MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS PERSISTENTES, está sob responsabilidade do pesquisador(a) ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA, aluna do Mestrado do Programa de Pós-Graduação Ciências da Saúde e Biológicas. A natureza é uma dissertação para obtenção do título de mestre. A equipe também é composta pelos membros Rodrigo Feliciano do Carmo, Daniel Tenório Silva, Patrícia Sammarco Rosa, Cleverson Teixeira Soares, Suzana Madeira Diório, Luciana Raquel Vicenzi Fachin, Daniele Bertolucci, Gislaíne Aparecida Querino, Luiza Hubinger, Jaison Antonio Barreto e Andrea de Faria Fernandes Belone, todos cadastrados na Plataforma Brasil.

O projeto apresenta os itens necessários à elaboração do parecer ético (arquivo PB - informações básicas, projeto básico, descrição dos riscos e benefícios aos participantes da pesquisa e termos de apresentação obrigatórios).

RESUMO

"A hanseníase é uma doença infectocontagiosa complexa, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que tem predileção pelo sistema nervoso periférico e pele. O diagnóstico da doença é clínico. Casos

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro **CEP:** 56.304-917
UF: PE **Município:** PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 **E-mail:** cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

não tratados, podem evoluir com sequelas neurológicas permanentes e incapacitantes. A doença é curável, através da utilização de esquema com associação de antibióticos, chamado de Poliquimioterapia (PQTOMS), com doses e duração fixa de tratamento. O paciente é considerado curado, se utilizar o esquema completo regularmente. No decurso da doença ocorrem períodos de exacerbação aguda, chamados de reações hansênicas, passíveis de tratamento. Muitos pacientes permanecem com queixas neurológicas e reações persistentes, após a alta por cura. Existem exames laboratoriais complementares que podem auxiliar no diagnóstico e seguimento dos casos de doença, porém estes não são recomendados pela OMS. Há muita discussão sobre a diferenciação entre as reações hansênicas e a recidiva da doença, porém não há conclusão satisfatória. O objetivo deste estudo é avaliar a presença de bacilos viáveis em casos de pacientes que completaram o tratamento PQT-OMS e que permanecem com reações persistentes, queixas neurológicas ou dano neural progressivo. A presença de bacilos é avaliada em exame histopatológico, qPCR e inoculação em patas de camundongos, através de biópsia de pele. O estudo é fundamental para diferenciar atividade da doença, de reações imunológicas, confirmar atividade da doença e orientar a conduta terapêutica para o doente.

Palavras-chave: Hanseníase. Lepra. Doença persistente. Reação hansênica. Neurite."

Objetivo da Pesquisa:

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

"Investigar a presença de bacilos viáveis após o tratamento poliquimioterápico, em pacientes com hanseníase apresentando manifestações clínicas persistentes."

2.2 Objetivos específicos

"- Caracterizar o perfil clínico de pacientes com persistência de manifestações clínicas pós 24 doses de PQT-OMS;

-Investigar a presença de bacilos viáveis em pacientes com persistência de manifestações clínicas após 24 doses de PQT-OMS, através de exame histopatológico;

-Investigar a presença de bacilos viáveis em pacientes com persistência de manifestações clínicas após 24 doses de PQT-OMS, através de inoculação em pata de camundongo;

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

- Quantificar a carga bacilar em pacientes com persistência de manifestações clínicas pós-tratamento através de técnica de qPCR, utilizando o gene RLEP.
- Investigar a ocorrência de mutações genéticas associadas à resistência medicamentosa através de sequenciamento de DNA de *M. leprae*;
- Diferenciar a dor neuropática da doença ativa;
- Diferenciar acometimento neural por reação imune e inflamatória ou por atividade da doença, após o tratamento PQT-OMS."

2.3- Os objetivos de pesquisa estão claros e delineados, em acordo com a metodologia proposta, são exequíveis e são, do ponto de vista ético, possíveis de serem atingidos de acordo com o cronograma apresentado. Os objetivos estão em conformidade com o disposto nas resoluções CNS 466/2012.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. RISCOS E BENEFÍCIOS

RISCOS

"Tratando-se de trabalho retrospectivo, a análise de dados dos prontuários não permitirá a identificação dos pacientes. O trabalho apresenta classificação de risco LEVE para os participantes da pesquisa, conforme a Norma Operacional 001/2013 do CNS e atende às especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS, conforme RDC 580/2018 do CNS."

BENEFÍCIOS

"Os benefícios deste projeto de pesquisa serão diretos e indiretos. Diretamente, os futuros pacientes diagnosticados com hanseníase poderão se beneficiar de um melhor acompanhamento clínico da sua condição, e indiretamente, este estudo tenciona uma publicação científica, acrescentando um capítulo no entendimento sobre a atual definição da cura real dos pacientes acometidos pela hanseníase. Até o momento, não existem critérios clínicos de cura da doença. O paciente é considerado curado, após a utilização do esquema antibiótico preconizado, mesmo que

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro **CEP:** 56.304-917
UF: PE **Município:** PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 **E-mail:** cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

não apresente melhora clínica. Esperamos que a pesquisa possa esclarecer se cada paciente necessita ser avaliado individualmente, observando-se a resposta clínica ao tratamento poliquimioterápico e o momento adequado da suspensão (alta) do tratamento."

[PENDÊNCIA 01]

3.1 - A avaliação dos riscos está subestimada pelo(a) pesquisador(a), fazendo-se necessário melhor delineamento dos riscos decorrentes da participação na pesquisa. Deve-se lembrar de detalhar a forma de mitigação para cada risco descrito, a qual não foi descrita. De que forma os pesquisadores irão tratar os dados que serão planilhados?

De acordo com a Norma Operacional do CNS Nº 001/2013, devem ser descritos os riscos, avaliando sua graduação, e descrevendo as medidas para sua minimização e proteção do participante da pesquisa e as medidas para assegurar os necessários cuidados, no caso de danos aos indivíduos.

3.2 Os benefícios diretos e/ou indiretos estão em conformidade com a Norma Operacional do CNS Nº 001/2013.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. O projeto apresenta adequadamente os seguintes itens necessários para análise ética, de acordo com a Norma Operacional do CNS Nº 001/2013: tema, objeto da pesquisa, relevância social, local de realização da pesquisa, população a ser estudada, garantias éticas aos participantes da pesquisa, método a ser utilizado, cronograma, orçamento, critérios de inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa, benefícios envolvidos na execução da pesquisa, resultados do estudo e divulgação dos resultados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. O projeto apresenta, em conformidade, as seguintes documentações:

- Folha de rosto;
- Carta de Anuência;

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

- Declaração de compromisso do pesquisador responsável;
- Termos de Sigilo/Confidencialidade(Todos preencheram o termo);
- Termo de Dispensa de TCLE(A pesquisa será realizado com uso de dados secundários);
- Orçamento financeiro;
- Cronograma.

5.1 Os seguintes documentos necessitam ser corrigidos e/ou anexados na Plataforma Brasil:

[PENDÊNCIA 02]

a) Projeto de pesquisa original na íntegra: Após correção da pendência emitida no item 3 deste parecer, deve-se realizar a correção no projeto detalhado e no documento PB_Informações_básicas, de forma que não tenha qualquer divergência.

Recomendações:

6. Vide " Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

7. Trata-se de resposta ao parecer consubstanciado do CEP nº 6.190.771, datado em 19 de julho de 2023.

7.1 Quanto à pendência emitida no item 3:

[PENDÊNCIA 01]

3.1- A avaliação dos riscos está subestimada pelo(a) pesquisador(a), fazendo-se necessário melhor delineamento dos riscos decorrentes da participação na pesquisa. Deve-se lembrar de detalhar a forma de mitigação para cada risco descrito, a qual não foi descrita. De que forma os pesquisadores irão tratar os dados que serão planilhados?

De acordo com a Norma Operacional do CNS Nº 001/2013, devem ser descritos os riscos, avaliando sua gradação, e descrevendo as medidas para sua minimização e proteção do participante da pesquisa e as medidas para assegurar os necessários cuidados, no caso de danos aos indivíduos.

Endereço: Rua André Vital de Negreiros,1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

RESPOSTA: Um melhor detalhamento dos riscos e suas formas de mitigação foram incluídas no texto (em vermelho).

ANÁLISE: ATENDIDA

7.2 Quanto à pendência emitida no item 5:

[PENDÊNCIA 02]

a) Projeto de pesquisa original na íntegra: Após correção da pendência emitida no item 3 deste parecer, deve-se realizar a correção no projeto detalhado e no documento PB_Informações_básicas, de forma que não tenha qualquer divergência.

RESPOSTA: As correções foram realizadas no projeto e no documento PB.

ANÁLISE: ATENDIDA

7.3 No que concerne aos aspectos éticos, o projeto está APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com as exigências da Resolução CNS 466/12, 510/16 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, o CEP HU/UNIVASF manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto.

Adicionalmente, o pesquisador principal deve:

- Atentar-se ao prazo para o envio do relatório parcial (quando houver alteração no projeto, a qualquer tempo) e/ou final das atividades desenvolvidas, 12 meses a partir da data de aprovação do parecer consubstanciado), por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório" para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme a norma Operacional CNS nº. 001/13;
- Enviar ao CEP, juntamente com o relatório final (modelo disponível na página do CEP HU-UNIVASF), um exemplar digitalizado de cada termo (TCLE, TCLE para pais/responsáveis e/ou TALE, conforme o caso), bem como uma declaração afirmando que todos os demais termos passaram pelo mesmo procedimento;
- Informar ao CEP, a qualquer tempo, caso ocorra mudanças no projeto (metodologia, cronograma, número de participantes, etc) que tenham implicação ética em sua execução. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta,

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cep.univasf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF



Continuação do Parecer: 6.195.103

identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa;

- Procurar o CEP, a qualquer tempo, para tirar quaisquer dúvidas em relação aos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos ou demais informações que necessite.

Lembramos que segundo a Resolução CNS 466/2012, item XL.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento". O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2115550.pdf	20/07/2023 11:54:00		Aceito
Outros	CartarespostaCEP_2.pdf	20/07/2023 11:52:03	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_3.pdf	20/07/2023 11:51:44	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoRodrigoFeliciano.pdf	04/06/2023 10:49:33	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoPatriciaSammarco.pdf	04/06/2023 10:49:22	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoLuiza.pdf	04/06/2023 10:49:10	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoLucianaFacchin.pdf	04/06/2023 10:49:00	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoJaisonBarreto.pdf	04/06/2023 10:48:44	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDanielfenorio.pdf	04/06/2023 10:48:34	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoDanieleBertolucci.pdf	04/06/2023 10:48:24	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cep.univaf@ebserh.gov.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF




Continuação do Parecer: 6.195.103

Declaração de Pesquisadores	Termo_SuzanaDiorio.pdf	04/06/2023 10:48:15	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Gislaine.pdf	04/06/2023 10:48:06	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Cleverson.pdf	04/06/2023 10:47:53	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_AndreaBelone.pdf	04/06/2023 10:47:38	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_andrea.pdf	04/06/2023 10:46:39	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoPesquisadorAndreaMaia.pdf	04/06/2023 10:45:39	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/06/2023 10:44:21	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinatura_Reitor.pdf	10/04/2023 20:50:40	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Daniel_Tenorio_da_Silva.pdf	10/04/2023 20:46:55	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Suzana_Madeira.pdf	03/04/2023 13:21:11	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Rodrigo_Feliciano.pdf	03/04/2023 13:20:41	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Patricia_Sammarco.pdf	03/04/2023 13:20:10	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Luiza_Hubinger.pdf	03/04/2023 13:19:38	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Luciana_Fachin.pdf	03/04/2023 13:19:05	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Jaison_Bameto.pdf	03/04/2023 13:18:37	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Gislaine_Querino.pdf	03/04/2023 13:17:44	ANDREA MAIA FERNANDES DE	Aceito

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-8567 E-mail: csp.univastf@ebserh.gov.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
VALE DO SÃO FRANCISCO -
HU/UNIVASF**



Continuação do Parecer: 6.195.193

Outros	Lattes_Gislaine_Querino.pdf	03/04/2023 13:17:44	ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Daniele_Bertoluci.pdf	03/04/2023 13:17:05	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Cleverson_Soares.pdf	03/04/2023 13:16:32	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Andrea_Belone.pdf	03/04/2023 13:15:40	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Lattes_Andrea_Maia_PesquisadoraPrincipal.pdf	03/04/2023 13:15:01	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Questionario_Projeto_Pesquisa.pdf	03/04/2023 12:50:43	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Secsau.pdf	03/04/2023 12:30:05	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_Dispenza_TCLE.pdf	03/04/2023 12:27:25	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_pdf.pdf	02/04/2023 23:59:10	ANDREA MAIA FERNANDES DE ARAUJO FONSECA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PETROLINA, 21 de Julho de 2023

Assinado por:
LÍLIAN RAMINE RAMOS DE SOUZA MATOS
(Coordenador(a))

Endereço: Rua André Vital de Negreiros, 1º andar, sala 2497 - Policlínica do HU-UNIVASF,
Bairro: Centro CEP: 56.304-917
UF: PE Município: PETROLINA
Telefone: (87)2101-6567 E-mail: cap.univasf@cebsa.br