

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

EDSON ZUZA DE OLIVEIRA FILHO

**INFLUÊNCIA DO ESQUEMA SUBSTITUTIVO CONTENDO
OFLOXACINO NO CONTROLE DA INCAPACIDADE FÍSICA APÓS
TRATAMENTO DA HANSENÍASE**

BRASÍLIA
2019

**INFLUÊNCIA DO ESQUEMA SUBSTITUTIVO CONTENDO
OFLOXACINO NO CONTROLE DA INCAPACIDADE FÍSICA APÓS
TRATAMENTO DA HANSENÍASE**

EDSON ZUZA DE OLIVEIRA FILHO

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Ciências Médicas, na área de concentração: Medicina.

Orientador: Prof. MD. PhD. Ciro Martins Gomes.

BRASÍLIA
2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ZED24i Zuza de Oliveira Filho, Edson
INFLUÊNCIA DO ESQUEMA SUBSTITUTIVO CONTENDO OFLOXACINO
NO CONTROLE DA INCAPACIDADE FÍSICA APÓS TRATAMENTO DA
HANSENÍASE / Edson Zuza de Oliveira Filho; orientador Ciro
Martins Gomes. -- Brasília, 2019.
60 p.

Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Hanseníase. 2. Tratamento. 3. Incapacidade física. 4.
Ofloxacino. 5. Tratamento substitutivo. I. Martins Gomes,
Ciro, orient. II. Título.

**INFLUÊNCIA DO ESQUEMA SUBSTITUTIVO CONTENDO
OFLOXACINO NO CONTROLE DA INCAPACIDADE FÍSICA APÓS
TRATAMENTO DA HANSENÍASE**

BANCA EXAMINADORA

Presidente

Professor Dr. Ciro Martins Gomes

Universidade de Brasília – UnB

Membros

Kleyton Carvalho de Mesquita

Tribunal Regional do Trabalho

Mariana Carvalho Costa

Hospital Universitário de Brasília – HUB

Suplente

Renata Veloso Timbó

Universidade de Brasília- UnB

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Ciro Martins Gomes, que, mesmo sem me conhecer, acolheu-me de braços abertos e me introduziu à Universidade de Brasília. Dr. Ciro foi-me exemplo de profissionalismo e dedicação à pesquisa e aos pacientes.

Agradeço à toda equipe da dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, em particular aos residentes e aos preceptores do ambulatório de hanseníase, com os quais tive o prazer de aprender e ensinar.

Agradeço à enfermeira Selma Penha Regina Cerqueira que, além de realizar as baciloscopias e dispensar as doses supervisionadas, colaborou na coleta de dados.

Agradeço aos pacientes, razão de ser do estudo.

Agradeço à minha mãe, cujo amor incondicional sempre me traz conforto nos momentos de dor.

Agradeço ao meu companheiro, Victor Tavares, que me estimulou a retornar à medicina e a crescer como profissional.

“To live is the rarest thing in the world. Most people exist, that is all.”

– Oscar Wilde

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para avaliação do grau de incapacidade física.

Quadro 2. Cartelas da poliquimioterapia padrão.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 2. Formas clínicas segundo a classificação de Ridley e Joplin, além de pacientes que apresentavam apenas manifestações neurológicas.

Tabela 3. Número de consultas necessárias durante o tratamento dos pacientes avaliados.

Tabela 4. Características relacionadas ao tratamento e às incapacidades geradas pela hanseníase.

Tabela 5. Análise univariada e representação do risco relativo para o desfecho melhora do grau de incapacidade física.

Tabela 6. Razão de chances (*odds ratio*) da análise multivariada.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Distribuição geográfica da hanseníase. Relatório epidemiológico da OMS.
- Figura 2.** Máculas e placas hipocrômicas com alteração da sensibilidade. Acervo do HuB.
- Figura 3.** Hanseníase tuberculoide. Placa eritematoinfiltrada com alteração da sensibilidade.
- Figura 4.** Hanseníase virchoviana. Múltiplos nódulos eritematosos.
- Figura 5.** Hanseníase dimorfa. Reação do tipo 1.
- Figura 6.** Hanseníase dimorfa-virchoviana. Placa eritematosa com bordas infiltradas encimada por nódulos confluentes (hansenomas).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D	Hanseníase forma dimorfa
DD	Hanseníase forma dimorfa-dimorfa
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
DT	Hanseníase forma dimorfa-tuberculoide
DV	Hanseníase forma dimorfa-virchoviana
GIF	Grau de incapacidade física
HUB	Hospital Universitário de Brasília
I	Hanseníase forma indeterminada
IC	Intervalo de confiança
IIQ	Intervalo interquartil
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
MS	Ministério da Saúde do Brasil
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PQT	Poliquimioterapia
RR	Risco relativo
T	Hanseníase forma tuberculoide
V	Hanseníase forma virchoviana

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	15
1.1	Histórico.....	15
1.2	Microbiologia.....	16
1.3	Epidemiologia.....	17
1.4	Quadro clínico.....	19
1.4.1	Reações hansênicas.....	23
1.4.2	Incapacidades físicas.....	23
1.5	Diagnóstico.....	24
1.5.1	Classificação clínica e operacional.....	26
1.6	Tratamento.....	27
1.6.1	Tratamento das reações hansênicas.....	29
2.	JUSTIFICATIVA	31
3.	Objetivos.....	32
3.1	Objetivo geral.....	32
3.2	Objetivos específicos.....	32
4.	METODOLOGIA	33
4.1	Local do estudo.....	33
4.2	Delineamento.....	33
4.3	População estudada.....	33
4.4	Critérios de exclusão.....	33
4.5	Fator de risco principal.....	34

4.6	Desfecho primário.....	34
4.7	Desfechos alternativos.....	34
4.8	Fatores de risco adicionais.....	34
4.9	Tamanho amostral.....	34
4.10	Análise estatística.....	35
4.11	Comitê de ética em pesquisa.....	36
5.	RESULTADOS	37
5.1	Características clínicas e populacionais.....	37
5.2	Análise univariada.....	42
5.3	Análise multivariada.....	43
5.4	Limitações do estudo.....	44
6.	DISCUSSÃO	45
7.	CONCLUSÃO	49
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

RESUMO

INTRODUÇÃO: a hanseníase é doença infecciosa crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, que se caracteriza pelo acometimento preferencial do tegumento e sistema nervoso periférico. A hanseníase persiste como a principal causa de neuropatia reversível no mundo, o que reforça a importância do seu diagnóstico precoce e do tratamento adequado. **OBJETIVO:** este estudo teve como objetivo efetuar análise comparativa entre o esquema padrão e o esquema substitutivo com ofloxacino na evolução das incapacidades físicas de pacientes com hanseníase do ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo de coorte longitudinal prospectivo cujo desfecho primário foi a presença ou não de melhora na medida do grau de incapacidade física ao fim do tratamento em pacientes usuários de esquema substitutivo contendo ofloxacino, quando comparados com usuários do esquema padrão. O desfecho primário foi medido por avaliação física funcional ao fim do tratamento proposto. **RESULTADO:** foram incluídos 98 pacientes, dos quais 49 em uso de esquema substitutivo e 49 em uso do esquema padrão. Não se observou diferença entre os esquemas na evolução das incapacidades físicas nem no manejo das reações sistêmicas. **CONCLUSÃO:** este estudo permite inferir que o tratamento substitutivo com ofloxacino não apresenta diferenças quanto à evolução clínica da hanseníase, em particular quanto às sequelas neurológicas.

Palavras-chave: hanseníase; tratamento; incapacidade física; ofloxacino.

ABSTRACT

BACKGROUND: leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, which is characterized by preferential involvement of the skin and peripheral nervous system. Leprosy remains the leading cause of reversible neuropathy in the world, which underscores the importance of early diagnosis and appropriate treatment. **OBJECTIVE:** to analyze the impact of the use of a substitutive regimen with ofloxacin on the evolution of physical disabilities of leprosy patients at the dermatology outpatient clinic of the University Hospital of Brasilia, when compared to patients on the standard treatment. **METHOD:** this is a prospective cohort study in which the primary outcome was defined as the presence or absence of improvement in the severity score of physical disability at the end of treatment in patients using a substitutive regimen containing ofloxacin. Primary outcome was measured by functional physical assessment at the end of the proposed treatment. **RESULTS:** ninety-eight patients were included, 49 of which were on the ofloxacin regimen and 49 on the standard regimen. There was no influence of the substitutive regimen on the evolution of physical disabilities or on the management of systemic reactions. **CONCLUSION:** this study allows us to infer that substitutive treatment with ofloxacin does not differ from the traditional one regarding the clinical evolution of leprosy patients, particularly with respect to neurological sequelae.

Keywords: leprosy; treatment; physical disability; ofloxacin.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A hanseníase, doença causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, atinge a humanidade desde seus primórdios. A primeira descrição médica da hanseníase é atribuída ao tratado de medicina indiana, *Sushruta Samhita*, em cerca de 600 a.C. Ainda na Índia, foram encontrados esqueletos de 200 a.C. apresentando lesões compatíveis com hanseníase¹.

O desenvolvimento científico, por meio da paleontologia e das técnicas de biologia molecular, permitiu o isolamento do DNA de *Mycobacterium leprae* de ossadas humanas encontradas em Jerusalém e datadas do primeiro século antes de era cristã². Tal achado corrobora a descrição bíblica de casos compatíveis com hanseníase, embora a exatidão dessa constatação seja, no mínimo, controversa. Igualmente controversa é a teoria de como se deu a difusão dessa infecção pelo globo terrestre^{3 4}.

Tradicionalmente, atribui-se a dispersão da hanseníase pela Europa aos soldados de Alexandre, o Grande, que retornavam de campanhas militares na Índia. No entanto, estudos recentes de tipagem molecular questionam essa teoria e sugerem que o berço da hanseníase tenha sido o Leste Africano, de onde se espalhou para Europa, Ásia e posteriormente Américas, por meio do tráfico negreiro³.

Fato é que, por muitos séculos, a hanseníase acometeu diversos continentes, não constituindo uma doença tropical, como atualmente é denominada. Bastante emblemático é o fato de o bacilo haver sido descoberto na Europa, em 1873, pelo médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen ⁵. A quase total restrição da enfermidade, no presente, a países tropicais, provavelmente decorre do subdesenvolvimento e consequentes condições sanitárias precárias, sistemas públicos de saúde ineficientes e demais mazelas associadas ao baixo nível socioeconômico⁶.

1.2 Microbiologia

O *M. leprae* pertence ao gênero *Mycobacterium*, família Mycobacteriaceae. À análise microscópica, não apresenta movimentação e mede cerca de 1 µm a 8 µm de comprimento e 0,3 µm de largura. É uma bactéria microaerofílica, que cresce idealmente a temperaturas entre 30°C e 35°C. Nos tecidos, quando em grande quantidade, constituem grupos, denominados globias, contendo centenas de bacilos⁴.

Uma das principais características do bacilo é sua incapacidade de cultivo em meio artificiais, o que provavelmente se explica pelo seu longo período de replicação, cerca de 14 dias. Tal característica dificulta bastante sua análise, bem como avanços terapêuticos. Felizmente, desde 1960, foram desenvolvidas técnicas de reprodução do bacilo em modelos animais, inicialmente na pata de camundongos (Shepard, 1960) e, posteriormente, em tatus (1971, Kirchheimer e Storrs)⁷. Os tatus revelaram-se o modelo animal perfeito para inoculação e reprodução da infecção, particularmente pela sua suscetibilidade ao bacilo e temperatura corporal entre 30 e 35°C⁸. A reprodução do bacilo em grandes quantidades permitiu o estudo mais aprofundado de suas características biológicas, o que culminou com o sequenciamento genético do bacilo em 2001.

É pertinente registrar que, em 2008, Han et al. identificaram uma nova espécie de microbactéria, chamada *Mycobacterium lepromatosis*⁹. Postula-se que a nova espécie esteja associada à forma lepromatosa difusa e ao fenômeno de Lucio, predominando na América Central e México. Sequenciamento genético revelou que *M. leprae* e *M. lepromatosis* apresentam características filogenéticas bastante semelhantes¹⁰, havendo se diferenciado evolutivamente há cerca de 14 milhões de anos. O *M. lepromatosis* e as peculiaridades clínicas dos pacientes por ele infectados ainda carece de aprofundamento científico¹¹.

1.3 Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relata que, em 2018, 208.619 novos casos de hanseníase foram notificados, provenientes de 127 países, número que representa um declínio de apenas 1,2%, quando comparado aos casos notificados em 2017¹².

A distribuição geográfica da hanseníase é bastante concentrada em algumas regiões do planeta e, nestas, em poucos países. O Sudeste Asiático e a América Latina são os campeões em número de casos, com destaque para Índia, Brasil e Indonésia, que, em conjunto, representam quase 80% dos novos casos detectados. O Brasil sozinho é responsável por 93% dos casos detectados no continente americano. Em 2018, foram noticiados 28.660 casos novos no país¹².

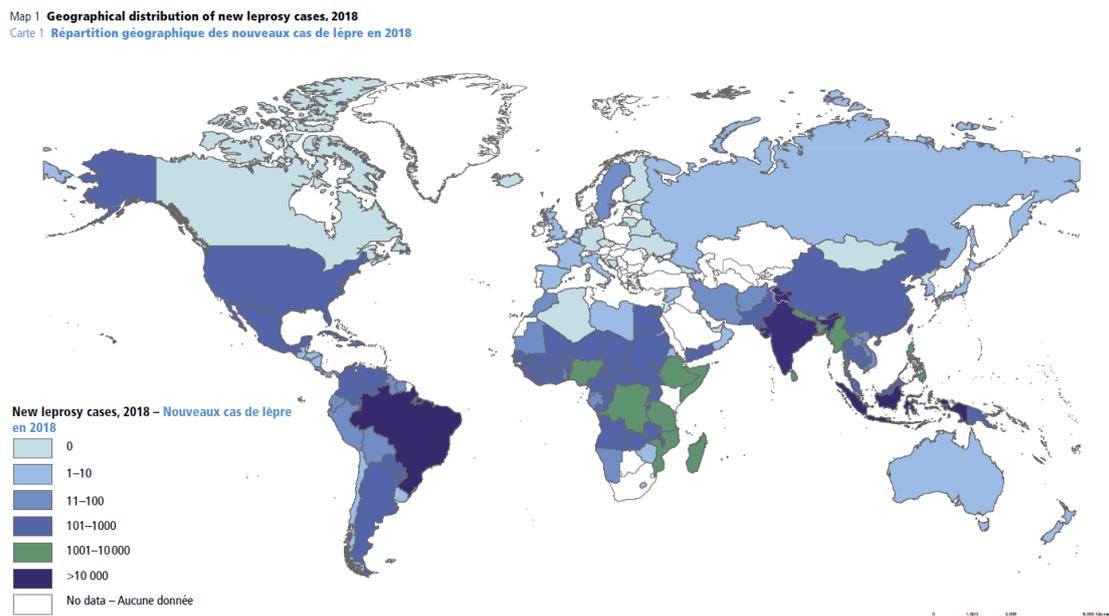


Figura. 1. Distribuição geográfica da hanseníase. **Fonte:** Relatório epidemiológico da OMS¹².

Embora vitórias importantes tenham sido conquistadas no combate à hanseníase, sobretudo após a introdução da poliquimioterapia como tratamento padrão, em 1982, ainda estamos bastante distantes da erradicação da doença¹³. Nos últimos anos, tem-se evidenciado certa estabilização na prevalência e incidência. Adicionalmente, novos desafios vêm surgindo, como o desenvolvimento de resistência

e falhas terapêuticas.¹⁴ Nesse sentido, cabe destacar que a hanseníase faz parte do rol de doenças negligenciadas, elencado pela OMS, sendo bastante evidente a falta de incentivo para a pesquisa e, sobretudo, para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas.¹²

Em face desses problemas e tendo por objetivo acelerar o processo de erradicação da hanseníase, a OMS estabeleceu um plano estratégico para o quadriênio 2016-2020. Esse programa tem como pilares o fortalecimento da atuação dos governos locais, o diagnóstico precoce para prevenção de complicações e o combate à discriminação, a fim de promover a inclusão dos pacientes¹⁵.

1.4 Quadro clínico

O *M. leprae* apresenta evidente tropismo pela pele e nervos periféricos¹⁶. Os sinais e sintomas variam bastante conforme a forma clínica e o tempo de evolução.¹⁷ Nas formas iniciais, os sintomas podem ser bastante sutis, caracterizando-se por manchas hipocrômicas hipoestésicas (**Figura 2**).¹⁸ Tal quadro caracteriza a hanseníase indeterminada, cujo diagnóstico, infelizmente, costuma ser tardio¹⁹. Daí a importância de se investigar os contactantes e de se testar a sensibilidade das lesões, haja vista o diagnóstico precoce ser essencial para a prevenção das lesões neurológicas.²⁰



Figura 2. Máculas e placas hipocrômicas com alteração da sensibilidade. **Fonte:** Acervo do HUB.

A resposta imunológica do paciente determinará a forma clínica que este apresentará posteriormente. Existem diversas classificações, porém a mais utilizada é a de Ridley e Joplin, a qual classifica a hanseníase dentro de um espectro, cujos extremos são a forma tuberculoide e a virchoviana.²¹ Entre o polo tuberculoide e o polo virchoviano, distribuem-se outras três formas clínicas: dimorfa-tuberculoide, dimorfa-dimorfa e dimorfa-virchoviana. Pacientes que tendem ao polo tuberculoide

apresentam predomínio da imunidade celular (padrão de resposta Th1), ao passo que, no polo virchoviano, há preponderância da imunidade humoral (padrão de resposta Th2). As diversas formas interpolares apresentam variação no tipo de resposta imune, o que explica a variedade do quadro clínico.²⁰Cumprir observar que, quanto maior é a imunidade celular, menor é o número de bacilos presentes (formas paucibacilares); em contrapartida, quando a imunidade celular é baixa, os bacilos são abundantes (formas multibacilares).

A hanseníase tuberculoide caracteriza-se por poucas lesões hipostésicas ou anestésicas, com acometimento dos nervos periféricos adjacentes. As lesões dermatológicas vão de manchas hipocrômicas a placas eritematoinfiltradas (**Figura 3**). Em geral o paciente apresenta poucas lesões e o seu aumento em número favorece a possibilidade de migração em direção ao polo virchoviano. O comprometimento neurológico pode ser acentuado, variando de lesões sensitivas que podem levar a mutilações traumáticas, a exemplo a do mal perfurante plantar, a lesões motoras com comprometimento funcional.²²



Figura 3. Hanseníase tuberculoide. Placa eritematoinfiltrada com alteração da sensibilidade. **Fonte:** Acervo do HUB

A hanseníase virchoviana apresenta-se com múltiplas lesões, inicialmente maculares, mas que, ao longo dos anos, evoluem para pápulas ou nódulos (lepromas), que podem acometer quase todo o tegumento. É importante observar que essas lesões podem ter a sensibilidade preservada. Por sua vez, o acometimento neurológico tende a ser bilateral, simétrico e difuso. O espessamento neural é frequente, bem como a presença de sequelas neurológicas no momento do diagnóstico²³.



Figura 4. Hanseníase virchoviana. Múltiplos nódulos eritematosos. **Fonte:** Acervo do HUB

As variantes da hanseníase dimorfa, como forma de transição que são, compartilham características com as formas tuberculoide e virchoviana. Tendem a ser mais numerosas quando pendentes ao polo virchoviano. Algumas lesões podem ter apresentação característica, com aspecto anular, borda elevada e centro deprimido (lesões foveolares – **Figuras 5 e 6**). O acometimento neurológico pode ser intenso²⁴.



Figura 5. Hanseníase dimorfa. Reação do tipo 1. **Fonte:** Acervo do HUB



Figura 6. Hanseníase dimorfa-virchoviana. Placa eritematosa com bordas infiltradas encimada por nódulos confluentes (hansenomas). **Fonte:** Acervo do HUB

1.4.1 Reações hansênicas

A evolução clínica de todas as formas pode cursar com complicações agudas, denominadas reações hansênicas²⁵. Tais reações refletem intimamente a resposta imunológica do indivíduo. São dois quadros possíveis: a reação tipo 1, às vezes denominada reação reversa, que acomete os indivíduos do polo tuberculoide ou dimorfo-tuberculoide e se caracteriza por piora das lesões pré-existentes (**Figura 5**) e neurite acentuada; e a reação tipo 2 (eritema nodoso hansênico), típica do polo virchoviano ou dimorfo-virchoviano, e que se apresenta como múltiplos nódulos difusos e sintomas sistêmicos.²⁶

As reações podem surgir a qualquer momento do quadro, mas predominam ao longo e logo depois da conclusão do tratamento. São provavelmente o aspecto de mais difícil manejo no paciente hansênico e sua evolução pode ser fatal²⁵.

Merece menção o denominado fenômeno de Lucio, considerado por alguns autores como uma reação tipo 3, e caracterizado por lesões necróticas com bordas geométricas. Tal quadro predomina na América Central, o que suscita a indagação se o *M. lepromatosis* seria o responsável²⁶.

1.4.2 Incapacidades físicas

As incapacidades físicas na hanseníase são decorrência do dano neurológico. Podem decorrer pela ação direta do bacilo, porém, mais comumente resultam do processo inflamatório desencadeado pela resposta imunológica (neurite). Classicamente acometem olhos e extremidades, os quais, devido à perda dos reflexos protetores são vítimas de traumas repetitivos que podem levar a mutilações ou cegueira. A aferição da incapacidade física ao fim do tratamento é o melhor parâmetro de sucesso do tratamento. Considera-se exitoso o tratamento quando o paciente alcança a cura clínica sem sequelas neurológicas²⁷.

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico precoce da hanseníase é fundamental para o sucesso terapêutico, isto é, para a cura sem sequelas neurológicas. Infelizmente, tal diagnóstico ainda carece de exame laboratorial sensível e específico o bastante para uso fora dos centros de pesquisa. Desse modo, o diagnóstico tem como alicerce a clínica, destacando-se os exames dermatológico e neurológico^{28 29}.

O Ministério da Saúde ressalta que o diagnóstico é essencialmente clínico e epidemiológico, tendo por base o exame dermatoneurológico, que identifica áreas de pele com alterações de sensibilidade e/ou acometimento de nervos periféricos com possíveis alterações sensitivas, motoras ou autonômicas³⁰. A presença de máculas, hipocrômicas ou não, com redução da sensibilidade é a característica mor da hanseníase. A investigação da sensibilidade cutânea padece de problemas práticos importantes: pode ser bastante subjetiva, ser influenciada pela capacidade intelectual do paciente e mesmo pela disposição do examinador. Dificulta o diagnóstico o fato de inicialmente perder-se apenas a sensibilidade térmica, cuja investigação pode ser ainda mais problemática, uma vez que exige materiais nem sempre disponíveis nos consultórios, além de exigir maior empenho do examinador³⁰.

A presença de espessamento neural também é outro fator bastante relevante. O exame neurológico deve palpar e avaliar a função sensitiva e motora dos principais nervos acometidos. Por vezes, o quadro neurológico leva a sequelas que contribuem para o diagnóstico, como o pé caído ou a mão simiesca^{31 32}.

Alguns exames podem ser bastante úteis no diagnóstico, merecendo destaque a baciloscopia e a eletroneuromiografia. A baciloscopia positiva pode fechar o diagnóstico e já classifica o paciente como multibacilar. A eletroneuromiografia mostra-se muito útil nas formas neurais puras e no diagnóstico diferencial com outras doenças neurológicas³³.

Vários outros exames podem subsidiar o diagnóstico. Desde testes à beira do leito, como o teste da histamina e o da pilocarpina, a procedimentos mais invasivos, como a biópsia neural ou, mais comumente, a cutânea. Exames sorológicos diversos, a exemplo da dosagem do PGL-1³⁴, têm sido desenvolvidos, mas nenhum ainda se

revelou ferramenta útil na prática clínica³⁵. De modo semelhante, técnicas que envolvem o uso da PCR ainda encontram-se restritas ao meio acadêmico³⁶.

1.5.1 Classificação clínica e operacional

Como já exposto, a classificação clínica da hanseníase carece de consenso quanto à sua nomenclatura, o que lhe acaba sujeitando a certo grau de subjetividade, sobretudo quanto às formas interpolares, isto é, aquelas que não se situam claramente nem no polo tuberculoide nem no polo virchoviano. Uma classificação precisa tem implicações práticas no tratamento e, idealmente, deveria ser corroborada por exames laboratoriais, com destaque para a baciloscopia e a histopatologia. No entanto, a frequente dificuldade de acesso a esses exames nas áreas mais carentes fez que a Organização Mundial da Saúde propusesse, e o Ministério da Saúde adotasse, para fins de diagnóstico e tratamento, a denominada classificação operacional.³⁷ Essa metodologia estabelece como pacientes paucibacilares aqueles com até 5 lesões e multibacilares os demais. Cumpre lembrar, no entanto, que a identificação do bacilo por qualquer método laboratorial já classifica o paciente como multibacilar, independentemente do número de lesões.

A classificação operacional foi desenvolvida com o objetivo de facilitar o diagnóstico e tratamento. É particularmente útil em regiões remotas do globo, desprovidas de qualquer estrutura de laboratório que permita investigação mais minuciosa. No nosso serviço, a disponibilidade de enfermeira treinada para a realização de baciloscopia, bem como de equipe de fisioterapia para auxílio no exame neurológico conferem à classificação operacional um papel secundário.

A incapacidade física decorrente das alterações neurológicas pode ser avaliada conforme escala de intensidade de 0 a 2, na qual são avaliados olhos, mãos e pés. Essa escala segue critérios estabelecidos pela OMS e também é adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil (**Quadro 1**)³⁰.

GRAU	CARACTERÍSTICAS
0	<p>Olhos: Força muscular das pálpebras e sensibilidade da córnea preservadas e conta dedos a 6 metros ou acuidade visual $\geq 0,1$ ou 6:60.</p> <p>Mãos: Força muscular das mãos preservada e sensibilidade palmar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p>Pés: Força muscular dos pés preservada e sensibilidade plantar: sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
1	<p>Olhos: Diminuição da força muscular das pálpebras sem deficiências visíveis e/ou diminuição ou perda da sensibilidade da córnea: resposta demorada ou ausente ao toque do fio dental ou diminuição/ausência do piscar.</p> <p>Mãos: Diminuição da força muscular das mãos sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade palmar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p> <p>Pés: Diminuição da força muscular dos pés sem deficiências visíveis e/ou alteração da sensibilidade plantar: não sente o monofilamento 2 g (lilás) ou o toque da ponta de caneta esferográfica.</p>
2	<p>Olhos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: lagofalmo; ectrópio; entrópio; triquíase; opacidade corneana central; iridociclite e/ou não conta dedos a 6 metros ou acuidade visual $< 0,1$ ou 6:60, excluídas outras causas.</p> <p>Mãos: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, mão caída, contratatura, feridas.</p> <p>Pés: Deficiência(s) visível(eis) causadas pela hanseníase, como: garras, reabsorção óssea, atrofia muscular, pé caído, contratatura, feridas.</p>

Quadro 1. Critérios para avaliação do grau de incapacidade física. **Fonte:** Brasil, 2016.³⁰

1.6 Tratamento

O tratamento da hanseníase mantém-se basicamente inalterado desde 1982³⁸, quando se instituiu a poliquimioterapia composta por três medicamentos: dapsona, rifampicina e clofazimina.³⁹ Mudanças ocorreram quanto à duração do tratamento e, na atualidade, quanto à necessidade ou não de associar clofazimina ao esquema paucibacilar.⁴⁰

Tradicionalmente o esquema com três drogas é usado nas formas multibacilares e deve durar, no mínimo, um ano. Em contrapartida, as formas paucibacilares são tratadas apenas com dapsona e rifampicina. Os medicamentos são dispensados em cartelas próprias, as quais diferenciam os esquemas paucibacilar e multibacilar (**Quadro 2**). As cartelas são confeccionadas de modo a facilitar a administração e o controle das doses supervisionadas. No entanto, em 2018⁴¹, a OMS passou a preconizar o esquema com três drogas para ambas as formas. Tal postura ainda não foi adotada oficialmente pelo Ministério da Saúde.³⁰

FAIXA	CARTELA PB	CARTELA MB
Adulto	Rifampicina (RFM): cápsula de 300 mg (2)	Rifampicina (RFM): cápsula de 300 mg (2)
	Dapsona (DDS): comprimido de 100 mg (28)	Dapsona (DDS): comprimido de 100 mg (28)
	-	Clofazimina (CFZ): cápsula de 100 mg (3) e cápsula de 50 mg (27)
Criança	Rifampicina (RFM): cápsula de 150 mg (1) e cápsula de 300 mg (1)	Rifampicina (RFM): cápsula de 150 mg (1) e cápsula de 300 mg (1)
	Dapsona (DDS): comprimido de 50 mg (28)	Dapsona (DDS): comprimido de 50 mg (28)
	-	Clofazimina (CFZ): cápsula de 50 mg (16)

Quadro 2. Cartelas da poliquimioterapia padrão. **Fonte:** Brasil, 2016.³⁰

Duas ou três drogas, é necessário admitir que o esquema terapêutico da hanseníase está distante do ideal. A longa duração do tratamento e os efeitos colaterais, que podem ser graves, ainda levam a uma taxa de abandono elevada. Ademais, embora considerado bastante eficaz, diversos pacientes se veem obrigados a fazer substituição de uma das drogas, em decorrência dos efeitos colaterais⁴⁰.

De fato, as três medicações costumam apresentar algum efeito colateral. A dapsona em geral é a principal culpada pela troca de esquema, geralmente devido à anemia hemolítica, a qual ocorre, em algum grau, em todos os pacientes. Outros efeitos possíveis são os gastrointestinais, metemoglobinemia, neuropatia periférica e a síndrome sulfona⁴².

A rifampicina, provavelmente por ser usada apenas uma vez ao mês, não costuma causar muitas reações adversas, mas pode levar a hepatite medicamentosa, além de sintomas digestivos. Surpreendentemente, a clofazimina, que tem como efeito colateral sempre presente a pigmentação e o ressecamento da pele, não costuma causar abandono de tratamento no nosso meio, ao contrário do que ocorre na Índia, onde a pigmentação característica acentua o estigma enfrentado pelos pacientes⁴³.

Os motivos supracitados tornam relativamente comum a necessidade de um esquema substitutivo, a fim de levar a cabo o tratamento. Outro fator para necessidade de medicamentos alternativos é a emergência de resistência bacteriana às drogas do esquema tradicional, fato já bem estabelecido quanto à dapsona⁴⁴ e à rifampicina⁴⁵; e relatado com respeito à clofazimina⁴⁶.

O Ministério da Saúde preconiza o uso de duas drogas nessa situação: a minociclina e o ofloxacino. A minociclina é uma tetraciclina tradicionalmente usada no tratamento da acne. Sua disponibilidade no nosso meio tem diminuído bastante, aparentemente devido ao desinteresse dos laboratórios farmacêuticos em continuar com sua fabricação³⁰.

O ofloxacino é uma fluoroquinolona de segunda geração, comumente usada em infecções urinárias. Age por meio da inibição de enzimas bacterianas, a DNA girase e a topoisomerase IV⁴⁷. Seus efeitos colaterais costumam ser leves, em particular dispepsia e cefaleia, mas, como as demais quinolonas, pode ter repercussões graves, como arritmias, aneurisma aórtico e ruptura de tendão⁴⁸. Há

uma tendência moderna de se diminuir ao máximo o uso de quinolonas pelo risco de tais efeitos, o que se soma ao fato de ser relativamente comum que as bactérias desenvolvam resistência a elas⁴⁹.

Fica claro, portanto, que todos os tratamentos disponíveis para hanseníase na atualidade podem dar ensejo a complicações com relativa frequência. O desenvolvimento de novas drogas capazes de reduzir o tempo de tratamento e seus eventos adversos seria bastante útil, mas, infelizmente, a falta de investimento em pesquisa, o fato de essa enfermidade se concentrar em países subdesenvolvidos e o desinteresse da indústria farmacêutica fazem com que a hanseníase continue sendo uma doença tropical negligenciada, como a dengue e a leishmaniose⁵⁰.

1.6.1 Tratamentos das reações hansênicas

Quanto ao tratamento dos quadros reacionais, mais uma vez nos vemos com recursos terapêuticos problemáticos: os corticosteroides e a talidomida. Os corticosteroides são usados sobretudo nas reações tipo 1, mas podem ajudar também na reação tipo 2. No entanto, a necessidade de altas doses e o tempo prolongado de tratamento submetem os pacientes aos diversos efeitos adversos dos corticosteroides: fácies cushingoide, osteoporose, acne, imunossupressão, diabetes, hipertensão arterial, entre outros²⁶.

A talidomida, embora bastante eficaz no tratamento da reação tipo 2, tem controle rigoroso de distribuição pelos riscos de teratogenicidade. Adicionalmente, pode causar sedação importante e, no longo prazo, acarretar neuropatia periférica que se pode confundir com a neuropatia da própria hanseníase⁵¹.

Os imunobiológicos têm surgido como opção no tratamento dos quadros reacionais, mas, até o momento, apenas casos isolados de sucesso terapêutico foram descritos. Em contrapartida, a literatura apresenta casos em que essas drogas desencadearam a hanseníase nos pacientes. Definir qual seria o imunobiológico ideal também carece de estudos mais aprofundados⁵².

1.7 Prevenção

Não existe ainda uma vacina específica para a hanseníase⁵³. O Ministério da Saúde preconiza que contactantes de pacientes hansênicos sejam imunizados com uma dose adicional de BCG, além daquela tomada na infância³⁰. No entanto, o nível de evidência de eficácia dessa conduta na prevenção da doença é baixo. Recentemente, a OMS passou a recomendar a quimioprevenção mediante o uso de dose única de rifampicina para os contactantes, com base em estudo randomizado que revelou possibilidade de redução em até 57% do risco contágio⁴¹. Tal conduta ainda não foi incorporada pelo Ministério da Saúde do Brasil.

2. JUSTIFICATIVA

A hanseníase é um problema grave de saúde pública, sobretudo no Brasil, que ainda apresenta uma das maiores taxas de incidência e de prevalência mundiais. A geração de incapacidades permanentes, a perda de capacidade laboral e a segregação social dos pacientes acometidos são fatores resultantes da dificuldade de diagnóstico precoce e de tratamento efetivo da doença, os quais põem em relevo a sua gravidade. A literatura ainda é bastante escassa quanto aos aspectos clínicos e demográficos de pacientes usuários de esquemas substitutivos no tratamento da hanseníase. Ações que auxiliem no controle da hanseníase e que ajudem na elucidação dos efeitos clínicos dos novos esquemas terapêuticos são benéficas para o controle dessa enfermidade, uma vez que ensaios clínicos randomizados são frequentemente inviáveis pelo longo tempo de duração da doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Efetuar análise comparativa entre o esquema padrão e o esquema substitutivo com ofloxacino na evolução das incapacidades físicas de pacientes com hanseníase do ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário de Brasília.

3.2 Objetivos específicos:

1. Avaliar diferenças demográficas e clínicas entre os pacientes que utilizaram esquema substitutivo com ofloxacino e o esquema de tratamento padrão;

2. Efetuar análise comparativa entre pacientes usuários de esquema substitutivo e usuários dos esquemas padrões quanto à necessidade de corticoterapia sistêmica, analisando variáveis como frequência e intensidade das reações, bem como a necessidade de corticoterapia, em particular dose e duração do tratamento;

3. Avaliar o grau de incapacidade desenvolvido ao fim do tratamento, tendo como referência a escala padrão do Ministério da Saúde, que vai de 0 (zero) a 2 (dois);
e

4. Tecer sugestões para o manejo dos pacientes hansênicos quanto ao uso do ofloxacino, visando redução das incapacidades.

4. METODOLOGIA

4.1 Local do estudo:

Os pacientes foram recrutados no Hospital Universitário de Brasília – HUB, que é um hospital terciário onde casos suspeitos de hanseníase e pacientes com sequelas da doença são encaminhados para procedimentos de diagnóstico e tratamento. Os pacientes foram avaliados durante consultas clínicas de seguimento e dados complementares foram aferidos no respectivo registro clínico.

4.2 Delineamento:

Trata-se de um estudo de coorte longitudinal prospectivo cujo desfecho primário foi definido como presença ou não de melhora na medida do grau de incapacidade ao fim do tratamento, característica dependente diretamente do bom controle das reações hansênicas. As informações foram coletadas por meio de ficha padronizada (anexo II).

4.3 População estudada:

Foram incluídos, de forma consecutiva, todos os pacientes com diagnóstico de hanseníase tratados no HUB no período de 01/07/2018 a 01/07/2019. Cabe salientar que foram incluídos tanto pacientes em início de tratamento, como pacientes que já estavam em tratamento. O uso de ofloxacino foi considerado independentemente de sua duração ao longo do tratamento. O diagnóstico de hanseníase seguiu os critérios do Ministério da Saúde do Brasil e da Organização Mundial da Saúde, tendo como parâmetro clínico lesões cutâneas com alteração de sensibilidade, espessamento neural, déficits motores ou sensitivos e, laboratorialmente, a positividade da baciloscopia.

4.4 Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes menores de 18 anos e pertencentes a comunidades indígenas. Também foram excluídos pacientes que utilizaram outro esquema substitutivo além de ofloxacino.

4.5 Fator de risco principal:

Como análise do principal fator de risco, foram alocados no grupo dos casos pacientes tratados para hanseníase e que utilizaram, por qualquer motivo, esquema substitutivo contendo ofloxacino, independentemente do tempo de uso. A comparação se deu por pacientes (controles) tratados para hanseníase e que não utilizaram esquema substitutivo contendo ofloxacino.

4.6 Avaliação do desfecho primário:

O desfecho primário consistiu na melhora do grau de incapacidade 0 (zero) a 2 (dois), ao fim do tratamento proposto. Pacientes que iniciaram o tratamento com grau de incapacidade zero e que mantiveram essa classificação também foram considerados como melhora. Foram considerados os critérios de avaliação de incapacidade padronizados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

4.7 Desfechos alternativos:

Os desfechos alternativos utilizados, relacionados ao fim do tratamento, foram índice baciloscópico, baciloscopia qualitativa, presença ou não de reações persistentes, dose em uso/acumulada de prednisona e de talidomida e presença de deformidades motoras.

4.8 Fatores de risco adicionais:

Como fatores adicionais de risco que possivelmente influenciam nos desfechos primário e alternativos foram medidas características como sexo, idade, peso, tempo de tratamento, drogas utilizadas, dose acumulada de prednisona e de talidomida por quilograma de peso e adesão às doses supervisionadas.

4.9 Tamanho amostral:

Pela ausência de dados prévios referentes ao efeito dos esquemas substitutivos no controle de episódios reacionais nos pacientes hansênicos e pela factibilidade da avaliação, objetivamos a análise de todos os componentes da população alvo (pacientes com diagnóstico de hanseníase tratados no HUB no período de 01/07/2018 a 01/07/2019). Tal estratégia torna confiável a predição dos efeitos do esquema substitutivo contendo ofloxacino na população de pacientes hansênicos tratados no HUB. Dados para a população do Distrito Federal ou brasileira dependem de extrapolação e análise da validação externa e não fazem parte do presente escopo. No entanto, o HUB é responsável pelo atendimento de mais de 50% dos casos de hanseníase do Distrito Federal.

4.10 Análise estatística:

Para efeito de análise empregamos nível de significância de 5% e um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foi utilizado o programa RStudio (RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>) com os pacotes *epitools* e *logbin*.

Em relação às variáveis expressas em média \pm desvio padrão, empregamos o teste t-Student para aquelas variáveis que apresentaram distribuição gaussiana em ambos os grupos. Nos casos em que não se observou a normalidade nos dois grupos, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis expressas em frequência, a comparação entre as formas foi feita pelo uso do teste de qui-quadrado ou pela sua versão exata quando mais de 20% das caselas apresentaram frequência esperada inferior a 5. Análise multivariada por regressão logística e regressão log-binomial para estimativa dos riscos relativos foram utilizadas para corrigir possíveis confundidores em relação ao desfecho principal medido. O pacote *epitools* foi utilizado para cálculo dos riscos relativos relacionados ao desfecho principal.

A regressão logística foi executada pela função *glm* do programa RStudio e a inclusão das variáveis seguiu critérios de relevância clínica para o desfecho e significância na análise bivariada do desfecho principal fixada em $p < 0,1$. Na regressão log-binomial para estimativa dos riscos relativos utilizou-se a função *logbin* do programa e variáveis numéricas foram categorizadas para valores acima ou abaixo da média ou mediana aferida. A inclusão das variáveis seguiu critérios de relevância clínica para o desfecho e significância na análise bivariada do desfecho principal fixada em $p < 0,1$.

4.11 Comitê de ética em pesquisa

A pesquisa respeita as regras estabelecidas pela Declaração de Helsinque, bem como pela sua revisão, em 2013. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília com o número de protocolo registrado: CAAE: 09256919.0.0000.5558 (**Anexo I**).

5. RESULTADOS:

5.1 Características clínicas e populacionais

Foram incluídos no estudo 98 pacientes. Destes, 49 pacientes utilizaram o antibiótico ofloxacino em algum momento do tratamento da hanseníase e 49 utilizaram esquema de tratamento padrão. A **Tabela 1** mostra as características demográficas dos pacientes incluídos. Dentre os pacientes que utilizaram ofloxacino, a maioria era do sexo feminino (61,22%), enquanto no grupo de tratamento padrão apenas 26,53% dos pacientes era do sexo feminino ($p = 0,001$). A idade média dos pacientes, o número mediano de contatos avaliados, o grau de incapacidade antes do tratamento e o índice baciloscópico antes do tratamento foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

	PQT- OFLOXACINO	PQT- PADRÃO	p- valor
Sexo			
Masculino n (%)	19 (38,78)	36 (73,47)	0,001
Feminino n (%)	30 (61,22)	13 (26,53)	
Idade média (DP)	48,27(15,56)	46,20(17,24)	0,536
Contatos avaliados mediana (IIQ)	2 (3)	2 (3)	0,642
Grau de incapacidade antes do tratamento			0,052
0 n (%)	13 (26,53)	12 (25,53)	
1 n (%)	23 (46,94)	31 (65,96)	
2 n (%)	13 (26,53)	4 (8,51)	
IB antes do tratamento média (DP)	1,33 (1,91)	1,50 (1,94)	0,670

Legendas: n = número, PQT = poliquimioterapia, DP = desvio padrão, IIQ = intervalo interquartil.

A maioria dos pacientes, em ambos os grupos de tratamento, apresentou a forma virchoviana da doença segundo a classificação de Ridley e Joplin. A classificação basal da doença foi semelhante entre os grupos ($p = 0,885$) (**Tabela 2**).

Tabela 2. Formas clínicas segundo a classificação de Ridley e Joplin, além de pacientes que apresentavam apenas manifestações neurológicas.

	PQT- OFLOXACINO n (%)	PQT-PADRÃO n (%)	p-valor
Forma			0,885
V	15 (32,60)	18 (40,91)	
DV	5 (10,87)	5 (11,36)	
DD	8 (17,39)	9 (20,45)	
DT	1(2,17)	0	
T	4 (8,70)	4 (9,09)	
I	5 (10,87)	2 (4,55)	
Neural	8 (17,39)	6 (13,64)	

Legendas: V = virchoviana, DV = dimorfa-virchoviana, DD = dimorfa-dimorfa, DT = dimorfa-tuberculoide, TT = tuberculoide-tuberculoide, I = indeterminada.

O número de consultas médicas e fisioterápicas realizadas durante o tratamento foi maior nos pacientes que utilizaram esquema substitutivo com ofloxacino ($p = 0,005$ e $0,007$, respectivamente) (**Tabela 3**). O número de consultas de enfermagem foi semelhante entre os grupos (**Tabela 3**).

Tabela 3. Número de consultas necessárias durante o tratamento dos pacientes avaliados.

	PQT- OFLOXACINO	PQT-PADRÃO	
	mediana (IIQ)	mediana (IIQ)	p-valor
Número de consultas			
Médicas	12 (21)	5 (22)	0,005
Enfermagem	10 (14)	7 (9)	0,111
Fisioterapia	2 (5)	1(1)	0,007

Legendas: IIQ = intervalo interquartil.

A frequência de ocorrência de efeitos adversos ou de suspensão foi maior no grupo que utilizou ofloxacino ($p < 0,001$). A ocorrência e os tipos de reação hanseniana, bem como as medicações utilizadas para o estado reacional não diferiu entre os grupos. O grau de incapacidade após o tratamento também foi semelhante entre os grupos. Observa-se que todos os pacientes realizaram avaliação neurológica simplificada após o tratamento. A maioria dos pacientes em ambos os grupos terminou o tratamento com grau 1 de incapacidade (**Tabela 4**).

Tabela 4. Característica relacionadas ao tratamento e às incapacidades geradas pela hanseníase.

	PQT- OFLOXACINO	PQT-PADRÃO	
	n (%)	n (%)	p-valor
Suspensão	42 (85,71)	1 (2,04)	<0,001
Efeitos adversos	46 (93,88)	14 (28,57)	<0,001
Reações	27(55,10)	19(38,78)	0,157
Tipo			
Tipo 1	13(46,43)	8 (42,11)	0,405
Tipo 2	6 (22,22)	6 (31,58)	
Tipos 1 e 2	8 (29,63)	5 (26,32)	
Grau de Incapacidade pós-tratamento			0,082
0	13(6,12)	13(26,53)	
1	24 (48,98)	32 (65,31)	
2	12 (24,49)	4 (8,16)	
Prednisona	32 (65,31)	21 (42,86)	0,087
Talidomida	1(2,04)	0	
Prednisona e Talidomida	6 (12,24)	11(22,45)	
Aposentadoria	10 (20,41)	8 (16,33)	0,794
Passe livre	9 (18,37)	7(14,20)	0,587
Neurólise	7 (14,20)	3 (6,12)	0,317

5.2 Análise univariada

Na análise univariada, o tratamento por esquema substitutivo contendo ofloxacino não influenciou a presença de melhora da incapacidade física (RR = 1,21; IC 95% = 0,68 – 2,18; p = 0,515). Os pacientes que apresentaram grau de incapacidade classificado como 1 ou 2 apresentaram menor porcentagem de melhora da incapacidade física após o tratamento (RR = 0,04; IC95% = 0,01 – 0,16; p < 0,001 e RR = 0,26; IC95% = 0,11 – 0,61; p < 0,001 respectivamente) (**Tabela 5**).

Tabela 5. Análise univariada e representação do risco relativo para o desfecho melhora do grau de incapacidade física.

Fator de risco	RR	IC95%	p-valor
PQT-Ofloxacino	1,21	0,68 – 2,18	0,515
Sexo Masculino	0,64	0,36 – 1,15	0,137
Suspensão do tratamento	1,20	0,67 – 2,14	0,541
Efeito adverso	1,33	0,71 – 2,51	0,368
Reação hansênica	0,82	0,45 – 1,48	0,500
GIF 1 Inicial*	0,04	0,01 – 0,16	<0,001
GIF 2 Inicial*	0,26	0,11 – 0,61	<0,001
Associação de Prednisona e Talidomida+	0,24	0,06 – 0,91	0,010
Neurólise	0,60	0,17 – 2,17	0,497

* Somado apenas com pacientes com GIF 0. GIF 0 mantido foi também considerado melhora. + Comparado apenas com pacientes que não utilizaram qualquer medicamento para reação. Legendas: RR = Risco relativo, IC = Intervalo de confiança, PQT = Poliquimioterapia, GIF = Grau de incapacidade física.

5.3 Análise multivariada:

No modelo de regressão logística as variáveis sexo feminino, idade, número de consultas da enfermagem, número de consultas da fisioterapia, GIF 1 pré-tratamento, GIF 2 pré-tratamento, uso de prednisona, uso de talidomida, uso de prednisona + talidomida, número de doses supervisionadas de ofloxacino e uso de esquema substitutivo contendo ofloxacino foram incluídos. Apenas as variáveis GIF 1 pré-tratamento ($p = 0,003$) e GIF 2 pré-tratamento ($0,004$) influenciaram o desfecho melhora da incapacidade física após tratamento.

No modelo de regressão log-binomial para estimativa dos riscos relativos e na regressão logística para avaliação da razão de chances foram incluídas as variáveis maior do que 4 consultas na fisioterapia, grau de incapacidade zero antes do tratamento e uso de esquema substitutivo contendo ofloxacino. Nesta etapa foi incluído menor número de variáveis para melhor execução do modelo e melhor comparabilidade de ambos os modelos. Nestes modelos nenhuma das citadas variáveis influenciou o desfecho melhora do grau de incapacidade.

Tabela 6. Razão de chances (*odds ratio*) da análise multivariada.

Fator de risco	OR	IC 95%	p-valor
PQT-Ofloxacino	1,15	0,45 – 2,92	0,769
Mais de 4 consultas de fisioterapia	0.541	0,15 – 1,64	0,297
GIF 0 antes	2,13	0,80 – 5,61	0,125

OR = Razão de chances.

5.4 Limitações do estudo

Por haver sido realizado em serviço terciário, a amostra de pacientes tende a englobar pacientes mais graves, frequentemente já com sequelas. Adicionalmente, muitos dos pacientes foram encaminhados justamente por haver apresentado intolerância à poliquimioterapia condicional.

Pacientes hansênicos frequentemente persistem apresentando reações mesmo por anos após a conclusão do tratamento, o que poderia suscitar alteração do grau de incapacidade após a conclusão do estudo, que seguiu os pacientes apenas durante o tratamento. Por fim, a mensuração da intensidade das reações é bastante subjetiva. Adotamos o número de consultas como medida indireta da gravidade, mas é critério sujeito a fatores extrínsecos, como motivos pessoais ou imprevistos que levem o paciente a não comparecer à consulta médica.

6. DISCUSSÃO

O diagnóstico e o tratamento da hanseníase ainda apresentam lacunas importantes. O diagnóstico tardio, principal causa da evolução para incapacidades físicas, resulta de múltiplos fatores: treinamento deficitário dos médicos, em particular no nível primário, para a identificação precoce dos casos; carência de exames laboratoriais sensíveis o bastante e passíveis de uso em larga escala; insuficiência de profissionais treinados para a realização da baciloscopia; e, nos serviços particulares, a pouca experiência de contato com pacientes hanseníacos, o que leva a seu negligenciamento como hipótese diagnóstica.

Por sua vez, o tratamento é longo e, em geral, apresenta efeitos adversos, os quais variam muito em intensidade e frequência⁴⁰. Adicionalmente, cepas resistentes já foram identificadas para todas as drogas dos esquemas padrão e substitutivo⁴⁵, o que, aliado ao fato de não existir investimento em pesquisa para novos tratamentos, suscita a possibilidade de, num futuro próximo, surgirem casos multirresistentes, que não respondam a nenhum tratamento disponível. Fenômeno semelhante ocorreu com a tuberculose, doença em que os casos multirresistentes invariavelmente evoluíam para óbito, até o recente advento do esquema BPaL (bedaquilina, pretomanida e linezolida)⁵⁴. É importante registrar que, ao contrário da hanseníase, a tuberculose não consta no rol de doenças negligenciadas estabelecido pela OMS, permitindo inferir que investimentos em pesquisa para esta são seguramente maiores do que para aquela⁵⁵.

Embora a poliquimioterapia padrão apresente alta efetividade e raros casos de resistência, muitas vezes, sobretudo em decorrência dos efeitos colaterais, faz-se necessária a utilização de esquema substitutivo. Neste estudo, reuniram-se, no prazo de 1 ano, 49 casos de pacientes que precisaram usar esquema substitutivo, contendo ofloxacino. Esse número relativamente elevado resulta, provavelmente, do fato de tratar-se de serviço terciário, centro de referência para casos de hanseníase de difícil controle, diagnóstico inconclusivo ou aparente falha terapêutica. Tais pacientes frequentemente apresentaram intolerância a alguma das medicações convencionais, mais comumente à dapsona, sobretudo em decorrência de anemia hemolítica.

A razão entre casos do sexo masculino e feminino foi de 1,28, número praticamente idêntico ao registrado pelo boletim epidemiológico mais recente do

Ministério da Saúde do Brasil, referente ao período 2012-2016, que evidenciou um discreto predomínio masculino no número de casos novos (55,6%) no país, com uma razão masculino/feminino de 1,32 para o total de casos nacionais e de 1,30 para o Distrito Federal⁵⁶. No entanto, quando se analisam apenas os pacientes que usaram ofloxacino, há uma inversão significativa dessa proporção, que passa a ser de 1,57 a favor das mulheres. Com efeito, a situação epidemiológica quanto ao gênero na hanseníase apresenta certa divergência na literatura, embora a maioria dos autores corrobore a preponderância de casos masculinos, com possível predomínio feminino na África⁵⁷. Pouco se sabe ao certo quais mecanismos influenciariam na divergência quanto ao sexo, mas à semelhança do que ocorre na paracoccidiodomicose, poderia haver algum papel hormonal⁵⁸. De maneira instigante, Price V.G. defende tratar-se na verdade de maiores dificuldades que as mulheres enfrentam no acesso ao serviço médico, ao que se soma sofrerem maior estigmatização quando doentes⁵⁹. Tal percepção parece vir de encontro ao apresentado no nosso serviço, uma vez que pacientes do sexo feminino procuram com muito maior frequência o serviço médico, sobretudo dermatológico.

Infelizmente, não há na literatura estudos que mostrem a frequência de necessidade de substituição do esquema, seja por falência terapêutica, seja por intolerância. No nosso serviço, a totalidade dos casos que necessitaram de esquema substitutivo ocorreu devido a intolerância a uma das drogas do esquema padrão, mais comumente anemia hemolítica pela dapsona. Uma hipótese para o fato de predominarem mulheres em uso de esquema substitutivo poderia ser a ocorrência de dificuldades metabólicas e menor peso corporal das mulheres, o que levaria a maior taxa de efeitos adversos à PQT padrão e, conseqüentemente, maior chance de substituição do tratamento. Adicionalmente, não se pode descartar, em nosso meio, a possibilidade de as mulheres serem mais cuidadosas com o próprio tratamento, mantendo seguimento mais regular, o que permitiria a detecção da necessidade de substituição. Em contrapartida, aventa-se a possibilidade que a maior resistência dos homens a procurar atendimento médico os predisponha a um diagnóstico mais tardio e, conseqüentemente, maior probabilidade de apresentar sequelas neurológicas.

As variáveis suspensão do esquema poliquimioterápico e presença de efeitos adversos foram significativamente maiores, durante análise univariada, nos grupos que utilizaram terapia substitutiva. Acredita-se que este não seja um efeito da

substituição pelo ofloxacino, mas sim a causa da substituição para ofloxacino. Nestes casos, pacientes que tiveram efeitos colaterais e que suspenderam o esquema terapêutico tiveram uma droga da PQT padrão substituída por ofloxacino. Cabe salientar que não houve no estudo caso de paciente que necessitou interromper o uso de ofloxacino.

Pacientes classificados como GIF 1 e GIF 2 e aqueles que utilizaram a associação de prednisona e talidomida para controle das reações tiveram uma associação negativa com o desfecho melhora da incapacidade física após o tratamento com PQT. Estes dados mostram que pacientes que iniciam o tratamento já com grau de incapacidade, ou seja, cujo diagnóstico foi tardio, terão menor chance de melhora da incapacidade física durante o tratamento. Cabe aqui lembrar que, neste estudo, os pacientes que iniciaram com GIF 0 e terminaram com a mesma avaliação foram considerados como apresentando melhora da incapacidade física, em vez de mera ausência de piora. Da mesma forma, reações reentrantes foram causa evidente da não melhora do grau de incapacidade na análise univariada. As reações hansênicas são as principais responsáveis pelo surgimento de incapacidades e devem, portanto, ser prontamente controladas.

Tanto na análise univariada quanto na multivariada, o esquema terapêutico não demonstrou influência na melhora do GIF dos pacientes avaliados. Estes resultados demonstram que, em nossa amostra, provavelmente, os esquemas padrão e substitutivo são igualmente efetivos para alcançar a cura e não influenciam no grau de reações hansênicas ou no manejo das incapacidades físicas. Os resultados indicam ainda que os principais fatores que mudariam a história natural da incapacidade na hanseníase seria o adequado manejo das reações hansênicas e o diagnóstico precoce.

A análise comparativa das doses de corticoides e seu tempo de uso entre os grupos revelou-se inviável, haja vista a complexidade dos esquemas de desmame e a inconsistência das informações prestadas pelos pacientes nesse quesito.

Em recente revisão sistemática da literatura acompanhada por metanálise, de Paula et al identificaram maior risco de pacientes do sexo masculino apresentarem incapacidade física (OR 1,66). Adicionalmente, casos multibacilares demonstraram risco quatro vezes maior de desenvolver incapacidade (OR 4,32). Pacientes com a

forma virchoviana em particular revelaram risco 5 a 12 vezes maior de incapacidade, em comparação com as demais formas clínicas. Conforme esperado, histórico de quadros reacionais também aumentou o risco de sequelas, mas em menor grau que o número de bacilos (OR 2,43)²⁷. No entanto, esse estudo revelou um impacto significativamente maior da forma clínica em comparação com a história de quadros reacionais. Infelizmente, o estudo não analisou a frequência de uso de esquemas substitutivos. Adicionalmente, não avaliou o tempo até o diagnóstico, variável de muito difícil aferição, tendo em vista o longo período de incubação da hanseníase.

7. CONCLUSÃO:

O presente estudo comparou, de forma inédita, aspectos clínicos do uso do ofloxacino para o tratamento da hanseníase e seu impacto sobre o grau de incapacidade final dos pacientes, em relação a pacientes do esquema padrão.

Foram descritas características clínicas e demográficas dos pacientes que utilizaram esquema substitutivo com ofloxacino em comparação com aqueles que fizeram uso do esquema tradicional.

Foi possível observar que o esquema de tratamento não influenciou no manejo das reações hansênicas, inclusive no manejo da corticoterapia sistêmica.

Não foi possível incluir nas variáveis que influenciam o desfecho as doses utilizadas para o tratamento das reações hansênicas, devido à dificuldade de aferir de forma confiável esses dados

O grau de incapacidade ao fim do tratamento foi influenciado pelo grau de incapacidade basal antes do tratamento e pelo manejo das reações hansênicas, a exemplo do uso associado de corticoides e talidomida.

Pode-se concluir que não há diferença significativa na evolução clínica da hanseníase quanto à intensidade das incapacidades físicas entre o esquema poliquimioterápico padrão e o alternativo com ofloxacino.

Nosso estudo corrobora o entendimento de que diagnóstico e tratamento precoces são as principais formas de evitar piora do grau de incapacidade física dos pacientes acometidos pela hanseníase.

A literatura médica abordando os esquemas substitutivos ainda é bastante escassa. Seria interessante a elaboração de mais estudos com o objetivo de quantificar a frequência com que o uso do tratamento substitutivo se faz necessária, seja por falha terapêutica, seja por intolerância.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robbins G, Mushrif Tripathy V, Misra VN, et al. Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One*. 2009;4(5):1-8. doi:10.1371/journal.pone.0005669
2. Matheson CD, Vernon KK, Lahti A, Fratpietro R, Spigelman M, Gibson S, et al. Molecular exploration of the first-century Tomb of the Shroud in Akeldama, Jerusalem. *PLoS One* 2009;4(12):e8319.
3. Monot M, Honore N, Garnier T, Araoz R, Coppee JY, Lacroix C, et al. On the origin of leprosy. *Science* 2005;308(5724):1040–2.
4. Reibel F, Cambau E, Aubry A. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy. *Med Mal Infect*. 2015;45(9):383-393. doi:10.1016/j.medmal.2015.09.002
5. Hansen GHA. On the etiology of leprosy. *Chirurgical Review* 1875;55:459–89.
6. White C, Franco-Paredes C. Leprosy in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):80-94. doi:10.1128/CMR.00079-13
7. Shepard CC. Acid-fast bacilli in nasal excretions in leprosy, and results of inoculation of mice. *Am J Hyg* 1960;71:147–57.
8. Kirchheimer WF, Storrs EE. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1971;39(3):693–702.
9. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol* 2008;130(6):856–64.
10. Monot M, Honore N, Garnier T, Zidane N, Sherafi D, Paniz-Mondolfi A, et al. Comparative genomic and phylogeographic analysis of *Mycobacterium leprae*. *Nat Genet* 2009;41(12):1282–9.
11. Singh P, Benjak A, Schuenemann VJ, Herbig A, Avanzi C, Busso P, et al. Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of *Mycobacterium lepromatosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(14):4459–64.
12. World Health Organization. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy-free world. *Wkly Epidemiol Rep*. 2019;94(35):389-412.

- <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf>.
13. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):338–81.
 14. Da Silva Rocha A, Cunha M, Diniz LM, Salgado C, Aires MA, Nery JA, et al. Drug and multidrug resistance among Mycobacterium lep-rae isolates from Brazilian relapsed leprosy patients. *J Clin Microbiol* 2012;50(6):1912–7.
 15. WHO. *Estratégia Mundial de Eliminação Da Lepra 2016-2020*; 2016. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208824/9789290225201-pt.pdf?sequence=17>.
 16. Ramos-e-Silva M, Rebello PF. Leprosy. Recognition and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:203-211.
 17. Jacobson RR, Krahenbuhl JL. Leprosy. *Lancet* 1999;353(9153):655–60.
 18. Sansarricq H. *La lèpre*. Ellipses; 2015.
 19. Sehgal VN, Srivastava G. Indeterminate leprosy. A passing phase in the evolution of leprosy. *Lepr Rev*. 1987;58:291-299.
 20. Talhari C, Talhari S, Penna GO. Clinical aspects of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):26-37. doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.002
 21. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34(3):255–73.
 22. Languillon J. Clinical and developmental aspects of tuberculoid leprosy. *Acta Leprol*. 1986;4:197-199.
 23. Rollier R, Rollier B. Clinical and developmental aspects of lepromatous leprosy. *Acta Leprol*. 1986;4:193-195.
 24. Mahé A. Leprosy differential diagnosis in 1996. *Acta Leprol*. 1996;10: 69-77.
 25. Sehgal VN. Reactions in leprosy. Clinical aspects. *Int J Dermatol*. 1987;26:278-285.
 26. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):795-803. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.034
 27. de Paula HL, de Souza CDF, Silva SR, et al. Risk Factors for Physical Disability in Patients With Leprosy. *JAMA Dermatology*. 2019;155(10):1120-1128.

doi:10.1001/jamadermatol.2019.1768

28. Flageul B. Le diagnostic de la lèpre. *Rev Fr Lab* 2011;431:37–42.
29. Torres P, Camarena JJ, Gomez JR, Nogueira JM, Gimeno V, Navarro JC, et al. Comparison of PCR mediated amplification of DNA and the classical methods for detection of *Mycobacterium leprae* in different types of clinical samples in leprosy patients and contacts.
30. Brasil. *Diretrizes Para Vigilância, Atenção e Eliminação Da Hanseníase Como Problema de Saúde Pública.*; 2016.
<https://pt.scribd.com/document/323388710/Diretrizes-para-vigilancia-atencao-e-eliminacao-da-hanseniose-como-problema-de-saude-publica-2016>.
31. Iwata M. Clinical aspects of leprosy neuropathy. *Brain Nerve*. 2011;63: 157-164.
32. Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev*. 2000;71:S146-S153. [Suppl].
33. Gabino JA, Naafs B. Primary neural leprosy. In: Nunzi E, Massone C, eds. *Leprosy: A practical guide*. Italia: Springer Verlag; 2012.
34. Duthie MS, Raychaudhuri R, Tutterrow YL, Misquith A, Bowman J, Casey A, et al. A rapid ELISA for the diagnosis of MB leprosy based on complementary detection of antibodies against a novel protein-glycolipid conjugate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;79(2):23.
35. Muhammad Aamir, Asma Sadaf, Sehroon Khan, Shagufta Perveen and Afsar Khan*, “Recent Advancement in the Diagnosis and Treatment of Leprosy” *CT in MC* (2018) 18: 1550. No Title.
36. Martinez AN, Talhari C, Moraes MO, Talhari S. PCR-based techniques for leprosy diagnosis: from the laboratory to the clinic. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(4):e2655.
37. WHO. Expert Committee on Leprosy. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2012;968:1–61.
38. OMS. Chimiothérapie pour les programmes de lutte antilépreuse, rapport d’un groupe d’étude. *Série de rapports techniques*, no675; 1982.
39. OMS. Polychimiothérapie contre la lèpre. Développement et mise en oeuvre depuis 25 ans. *WHO/CDS/CPE/CEE/2004*; 2006. p. 46.
40. Kar HK, Gupta R. Treatment of leprosy. *Clin Dermatol*. 2015;33(1):55-65.

- doi:10.1016/j.clindermatol.2014.07.007
41. WHO. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. 2017;1:87.
 42. Colman MD. Dapsone: mode of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol.* 1993;129:507-513.
 43. Gautam VP. Treatment of leprosy in India. *J Postgrad Med.* 2009;55: 220-224.
 44. Williams DL, Spring L, Harris E, Roche P, Gillis TP. Dihydropteroatesynthase of *Mycobacterium leprae* and dapsone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(6):1530–7.
 45. Honore N, Cole ST. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37(3):414–8.
 46. Kar HK, Bhatia VN, Hari Krishnan S. Combined clofazimine and dapsone-resistant leprosy, a case report. *Int J Lepr.* 1986;54:389-391.
 47. Naveed S, Hamid F. Analysis of ofloxacin using UV Spectrophotometer. *J Prev Infect Control.* 2015;1(1):1-4. doi:10.21767/2471-9668.10007
 48. Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: A nationwide cohort study in Korea. *BMJ Open.* 2018;8(9). doi:10.1136/bmjopen-2017-020974
 49. Marchant J. When antibiotics turn toxic. *Nature.* 2018;555(7697):431-433. doi:10.1038/d41586-018-03267-5
 50. World Health Organization. *4th WHO NTDs Report - Integrating NTDs into Global Health and Development.*; 2017. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd.2018.18>.
 51. Saúde M da. *Orientação Para o Uso Controlado.*; 2014.
 52. Santos JRS, Vendramini DL, Nery JA da C, Avelleira JCR. Etanercept in erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):575-577. doi:10.1590/abd1806-4841.20175471
 53. Duthie MS, Pena MT, Ebenezer GJ, et al. LepVax, a defined subunit vaccine that provides effective pre-exposure and post-exposure prophylaxis of *M. leprae* infection. *npj Vaccines.* 2018;3(1). doi:10.1038/s41541-018-0050-z
 54. Burki T. BPaL approved for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(10):1063-1064. doi:10.1016/S1473-3099(19)30489-X

55. The Neglected Tropical Diseases: A challenge we could rise to - will we? O'Brien S, Harris E, Rea, Lord, Mp DD. The Neglected Tropical Diseases: A challenge we could rise to - will we? *All-Party Parliam Gr Malar Neglected Trop Dis*. 2008:1-15.
www.appmg-malaria.org.uk.
56. Ministério da Saúde B. Caracterização da situação epidemiológica da hanseníase e diferenças por sexo, Brasil, 2012-2016. *Bol epidemiológico*. 2018;49(4):1-12.
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/31/2018-004-Hanseniase-publicacao.pdf>.
57. Liu YY, Yu MW, Ning Y, Wang H. A study on gender differences in newly detected leprosy cases in Sichuan, China, 2000–2015. *Int J Dermatol*. 2018;57(12):1492-1499.
doi:10.1111/ijd.14148
58. Fava Netto C. Imunologia Da Paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1976;18(1):42-53.
59. Price VG. Factors preventing early case detection for women affected by leprosy: a review of the literature. *Glob Health Action*. 2017;10(00):1360550.
doi:10.1080/16549716.2017.1360550

ANEXO I

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DO ESQUEMA SUBSTITUTIVO CONTENDO OFLOXACINO NO MANEJO DA CORTICOTERAPIA EM ESTADOS REACIONAIS HANSÊNICOS

Pesquisador: EDSON ZUZA DE OLIVEIRA FILHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09256919.0.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.239.847

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo que se propõe a avaliar se o oxofloxacino, componente de esquema alternativo para tratamento da hanseníase, se correlaciona com uma incidência alterada de estados reacionais e/ou uso de corticosteróides no manejo deles.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal é determinar se o esquema alternativo implica resposta diferente por parte dos pacientes, com alterações na incidência de estados reacionais, e na prescrição, dosagem e duração de tratamento com corticosteróides.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são dados como mínimos pelo proponente, mormente a divulgação de dados sigilosos de prontuários, que ele se compromete a evitar pelo zelo na coleta e manuseio deles.

O benefício apontado é a identificação de fatores clínicos predisponentes a uma falha ou menor êxito do tratamento, e que possam suscitar melhora da conduta de manejo da doença de base e dos estados reacionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa se encontra bem delimitada e não há objeções de cunho ético.

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.239.847

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados e a dispensa de TCLE se encontra bem fundamentada.

Entretanto, nota-se que o cronograma foi corrigido apenas no arquivo separado. No corpo do projeto, ele continua sem datas específicas.

Assinale-se ainda que o tamanho amostral se encontra discordante entre o documento Projeto.doc, em que é dado como a população total de pacientes com hanseníase tratados no HUB de 2000 a 2017; e o documento de Informações Básicas do Projeto, em que é dado como 200 pacientes distribuídos igualmente num grupo com tratamento padrão e noutro com o esquema alternativo.

Recomendações:

Recomendo a harmonização dos documentos quanto ao cronograma e o tamanho amostral.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Em vista da discrepância entre tamanhos amostrais, recomendo ao pesquisador que atenda o que está listado em comentários, considerações e recomendações sobre a pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na 3ª Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-2019. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado. Sugere-se ao pesquisador que atenda o que está listado em comentários, considerações e em recomendações sobre a pesquisa.

De acordo com a Resolução 486/2012-CONEP/CNS, itens X.1. - 3.b. e XI. -2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP -FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de 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_1199861.pdf	06/03/2019 16:13:52		Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1918 E-mail: cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 3.239.847

Cronograma	CRONOGRAMA.docx	08/03/2019 18:13:34	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	ENCAMINHAMENTO.pdf	05/03/2019 01:02:38	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	RESPONSABILIDADE.pdf	05/03/2019 01:01:43	Ciro Martins Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSADOTERMO.pdf	05/03/2019 00:59:03	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	CONCORDANCIAHUB.jpg	10/02/2019 00:18:54	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	COPARTICIPANTE.pdf	10/02/2019 00:16:27	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	RESUMO.docx	10/02/2019 00:15:27	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	CURRCIRO.pdf	10/02/2019 00:14:38	Ciro Martins Gomes	Aceito
Outros	CURREDSON.pdf	10/02/2019 00:13:01	Ciro Martins Gomes	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	10/02/2019 00:11:10	Ciro Martins Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	10/02/2019 00:10:51	Ciro Martins Gomes	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	23/01/2019 09:29:08	EDSON ZUZA DE OLIVEIRA FILHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASÍLIA, 02 de Abril de 2019

Assinado por:
Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1918 E-mail: ceptm@unb.br

ANEXO II

FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

Obs: Esta ficha refere-se a apenas um tratamento. Preencher uma ficha nova para cada tratamento do paciente e após grampear juntas as do mesmo paciente. (ex: paciente com 2 tratamentos deve ter 2 fichas).

1. Nome: _____
2. Registro: _____
3. Número do estudo: _____; 3.1 Número de consultas: _____
4. Sexo: () masculino () feminino
5. Idade (na data da avaliação): _____
6. Naturalidade: _____
7. Classificação da hanseníase:
- 7.1. Operacional: multibacilar () paucibacilar ()
- 7.2. Classificação de Ridley e Jopling: I () TT () BT () BB () BV () VV ()
8. Valor das baciloscopias

Índice baciloscópico	Data

- 8.1 Baciloscopia pré-tratamento: _____
- 8.2 Baciloscopia pós-tratamento: _____
9. Tratamento para hanseníase:
- 9.1 Poliquimioterapia: () paucibacilar () multibacilar

Droga	Sim	Não	Início do uso	Término do uso	Houve suspensão?	Houve reintrodução?	Total de doses supervisionadas
Dapsona							
Rifampicina							
Clofazimina							
Ofloxacino							
Minociclina							
Moxifloxacino							
Claritromicina							

10 Eventos adversos (exclui quadros reacionais)

Evento adverso	Provável agente causal	Necessitou substituição?	Medicamento substituto
Anemia			
Elevação de transaminases			
Piora da função renal			
Epigastralgia			
Náuseas e vômitos			
Outros*			

* _____

11 Cura após tratamento: () sim () não

12 Recidiva após tratamento: () sim () não

12.1 Tempo até surgimento de recidiva: _____

13 Estados reacionais durante o tratamento: () sim () não

13.1 Qual: () reação tipo 1 () reação tipo 2 () ambas

13.2 Estados reacionais na primeira metade do tratamento: () sim () não

13.3 Qual: () reação tipo 1 () reação tipo 2 () ambas

13.4 Estados reacionais na segunda metade do tratamento: () sim () não

13.5 Qual: () reação tipo 1 () reação tipo 2 () ambas

13.6 Estados reacionais após o tratamento: () sim () não

13.7 Qual: () reação tipo 1 () reação tipo 2 () ambas

14 Grau de incapacidade antes do tratamento: _____

15 Grau de incapacidade na primeira metade do tratamento: _____

16 Grau de incapacidade na segunda metade do tratamento: _____

17 Grau de incapacidade após o tratamento: _____

18 Tratamento das reações

Droga utilizada	Durante primeira metade do tratamento (sim/não)	Dose média e duração na primeira metade do tratamento	Durante segunda metade do tratamento (sim/não)	Dose média e duração na segunda metade do tratamento	Após tratamento (sim/não)	Dose média e duração após tratamento
Prednisona						
Talidomida						

19 Outras sequelas (mal perfurante, osteomielite, cegueira, etc): _____

20 Contactantes avaliados: () sim () não

21 Número de contactantes avaliados: _____

22 Número de contactantes doentes (com hanseníase): _____

23 Número de contactantes vacinados com BCG: _____

24 Número de cicatrizes de BCG do paciente: _____

25 Aposentadoria em decorrência da hanseníase: () sim () não

26 Passe Livre adquirido em decorrência da hanseníase: () sim () não

27 Realizou cirurgia de descompressão neural: () sim () não