



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM
CIÊNCIAS APLICADAS À DERMATOLOGIA**

**AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE, NOS PACIENTES ATENDIDOS NA
FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA, NO PERÍODO DE 2016 A 2022**

ALLEN DE SOUZA PESSOA

MANAUS

2024

ALLEN DE SOUZA PESSOA

**AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE, NOS PACIENTES
ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA, NO
PERÍODO DE 2016 A 2022**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, como um dos requisitos para obtenção do grau de mestre.

Orientador (a): Prof^a Dra. Carolina Chrusciak Talhari Cortez

Co-orientador (a): Prof^a Dra Valderiza Lourenço Pedrosa

MANAUS

2024

FICHA CATOLOGRÁFICA

Pessoa, Allen de Souza

Avaliação das recidivas de hanseníase, nos pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, no período de 2016 a 2022/Allen de Souza Pessoa. Manaus: 2024.

69f; 30 cm

Dissertação – PPGCAD – Doenças Aplicadas à Dermatologia. 2024.
Inclui bibliografia
Orientador: Carolina Chrusciak Talhari Cortez

1. *Mycobacterium leprae* 2. Hanseníase 3. Recidiva 4. Poliquimioterapia

I: Cortez, Carolina Chrusciak Talhari (Orientador). II: Universidade do Estado do Amazonas. III: Avaliação das recidivas de hanseníase, nos pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, no período de 2016 a 2022.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Noraney por estar sempre ao meu lado com amor e apoio incondicionais. Ao meu pai Alcenir por ter me ensinado que o caminho da educação é sempre o melhor. Aos meus amigos Raquel e Átila por viverem junto comigo cada emoção ao longo dessa trajetória. E por fim, à minha princesa Jade por todos os dias me preencher de amor e alegria, e fazendo os meus dias serem mais felizes.

.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, por me oportunizar a realização deste Mestrado;

À Universidade do Estado do Amazonas, pela possibilidade de alcançar mais uma importante etapa profissional e acadêmica;

À minha orientadora, Prof. Dra. Carolina Talhari, por fazer parte desse momento tão importante da minha vida profissional, pelo incentivo, pelo apoio, e por todos os ensinamentos ao longo dessa jornada.

À minha co-orientadora, Prof. Dra. Valderiza Pedrosa, por me guiar na construção desta pesquisa, com dedicação, entusiasmo e por todo o apoio prestado.

À equipe do setor de Epidemiologia, em especial, ao nobre colega Jamile Izan Junior, por cada dia vivido durante a pesquisa e coleta de dados, e pelo caloroso acolhimento.

À servidora Maria da Esperança Lima por toda dedicação prestada a mim e aos outros colegas mestrando durante a trajetória vivida na FUHAM.

Aos meus amigos, Átila, Ariel, Fábio, Nando, Luan, Luis e Thyago por fazerem os meus dias serem mais leves e pelas inúmeras alegrias compartilhadas.

À minha amiga Raquel Pontes, por estar comigo nos momentos mais difíceis e por sempre ser o meu anjo da guarda.

À minha mãe Nora e à minha amada Jade, por serem a família que eu amo, por todos os momentos juntos, e por serem minha grande fonte de motivação.

A Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. A Ele, dedico minha gratidão e a minha vida.

RESUMO

FUNDAMENTOS: A hanseníase é doença infectocontagiosa de evolução crônica, ocasionada pelo *Mycobacterium leprae* e *M. lepromatosis*, que afeta, principalmente, pele, nervos e mucosas. Esta doença pode ocasionar diferentes níveis de incapacidade ao longo dos anos, sendo necessária permanente investigação de características clínico-epidemiológicas e laboratoriais que permitam precoce identificação da doença.

OBJETIVOS: Identificar a frequência dos casos de recidiva de hanseníase nos pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), no período de 2016 a 2022, bem como descrever suas características clínico-epidemiológicas e laboratoriais.

METODOLOGIA: Trata-se de estudo observacional, descritivo e transversal. Foram avaliados 118 pacientes retratados por recidiva, atendidos na FUHAM, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022.

RESULTADOS: No presente estudo, a média de idade foi de 51anos, o tempo médio da alta em relação ao aparecimento da recidiva foi de 18 anos e as lesões novas descritas foram principalmente do tipo mácula e infiltração. As reações hansênicas estavam presentes em 27,1% dos pacientes, sendo a reação do tipo 1 a mais frequente. A baciloscopia foi realizada em 98,3% dos pacientes, o exame histopatológico em 67,8% dos casos e ainda foi utilizada a técnica de reação em cadeia de polimerase em 43,2% dos pacientes com identificação de 4 casos resistentes à dapsona e 1 caso resistente à ofloxacina. **CONCLUSÃO:** as características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de recidivas diagnosticados na FUHAM possuem semelhanças e divergências quando comparados a outros estudos. A falta de critérios e índices padronizados para as recidivas de hanseníase é fator limitante para avaliação e comparação entre as pesquisas realizadas em diferentes centros. Além disso, a realização de novos estudos com o intuito de diferenciar reinfecção e recidiva é de fundamental importância para o entendimento da dinâmica da transmissão da doença.

Palavras-chave: *Mycobacterium leprae*; hanseníase; recidiva; poliquimioterapia.

ABSTRACT

Background: Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* and *M. lepromatosis*, primarily affecting the skin, nerves, and mucous membranes. This disease can lead to varying degrees of disability over time, necessitating continuous investigation of clinical, epidemiological, and laboratory characteristics that allow for early disease identification. **OBJECTIVES:** To identify the frequency of leprosy relapse cases among patients treated in a reference center for dermatology in the State of Amazo, from 2016 to 2022, and to describe their clinical, epidemiological, and laboratory characteristics. **Methodology:** This is an observational, descriptive, and cross-sectional study. A total of 118 patients with relapse cases treated at FUHAM between January 2016 and December 2022 were evaluated. **Results:** The average age of the patients in this study was 51 years, with an average time from discharge to relapse appearance of 18 years. The new lesions described were primarily macules and infiltrations. Leprosy reactions were present in 27.1% of the patients, with type 1 reaction being the most common. Bacilloscopy was performed on 98.3% of the patients, histopathological examination on 67.8%, and polymerase chain reaction (PCR) was used in 43.2% of the patients, identifying 4 cases resistant to dapsone and 1 case resistant to ofloxacin. **Conclusion:** The clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of relapse cases diagnosed at FUHAM show both similarities and differences when compared to other studies. The lack of standardized criteria and indices for leprosy relapse is a limiting factor for evaluation and comparison between studies conducted at different centers. Additionally, conducting further studies aimed at differentiating reinfection from relapse is crucial for understanding the transmission dynamics of the disease.

Keywords: *Mycobacterium leprae*, leprosy, relapse, multidrug therapy.

LISTA DE GRÁFICOS, FIGURAS E TABELAS

Gráfico 1. Casos de recidiva de hanseníase diagnosticados na FUHAM no período de 2016 a 2022.....	29
Figura 1. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase detectados entre 2016 e 2022 de acordo com os bairros da cidade de Manaus.....	31
Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes com recidiva de hanseníase no período de 2016 a 2022.....	19
Tabela 2. Distribuição dos pacientes com recidiva de hanseníase segundo características clínicas no período de 2016 a 2022.....	20
Tabela 3. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase, do período de 2016 a 2022, segundo o intervalo de tempo entre a alta e o surgimento da recidiva.....	21
Tabela 4. Perfil laboratorial dos pacientes com recidiva de hanseníase no período de 2016 a 2022.....	26
Tabela 5. Perfil de resistência medicamentosa por técnica de PCR dos pacientes com recidiva de hanseníase no período de 2016 a 2022.....	27
Tabela 6. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase segundo o desfecho do retratamento no período de 2016 a 2022.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

AM: Amazonas

ALM: *American Leprosy Mission*

CAAE: Certificado de apresentação de apreciação ética

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DDS: Diaminodifenil sulfona (dapsona)

DHPS: Di-hidropteroato sintetase

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNDS: Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária

DP: Desvio padrão

FUHAM: Fundação Hospitalar Alfredo da Matta

G0: Grau de incapacidade zero

G1: Grau de incapacidade um

G2: Grau de incapacidade dois

IB: Índice baciloscópico

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

MB: Multibacilar

MH: Mal de Hansen ou hanseníase

M. leprae: Mycobacterium leprae

M. lepromatosis: Mycobacterium lepromatosis

MS: Ministério da Saúde

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PB: Paucibacilar

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PQT: Poliquimioterapia

RFP: Rifampicina

SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SES: Secretária de Estado de Saúde do Amazonas

SINAN: Sistema Nacional de Agravos de Notificação

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TCUD: Termo de compromisso de utilização de dados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia.....	4
1.2 Recidiva.....	5
1.3 Resistência medicamentosa.....	7
2 OBJETIVOS	9
2. 1 Geral.....	9
2. 2 Específicos	9
3 JUSTIFICATIVA.....	10
4. MATERIAL E MÉTODOS	11
4. 1 Caracterização do estudo.....	11
4. 2 Local e período da pesquisa.....	11
4. 3 Amostra	11
4. 4 Critérios de inclusão e exclusão	11
4. 5 Coleta de dados	12
4. 6 Análise dos dados	12
4. 7 Aspectos éticos	12
5. RESULTADOS.....	14
6. DISCUSSÃO.....	22
7. CONCLUSÕES.....	31
8. PRODUTO.....	32
9. REFERÊNCIAS.....	33
10. ANEXOS.....	42

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase (MH) é doença infectocontagiosa de evolução crônica, ocasionada pelo *Mycobacterium leprae* ou pelo *Mycobacterium lepromatosis*, que atingem principalmente, pele, nervos e mucosas.^{1,2} Pode também apresentar acometimento ocular, nasal, articular, ganglionar, visceral e da medula óssea, particularmente nos pacientes multibacilares (MB).^{1,2} Na maioria dos casos, é transmitida por meio do convívio com doentes portadores de alta carga bacilar, sem tratamento, que transmitem a doença a indivíduos geneticamente susceptíveis.^{1,2} Aproximadamente 95% dos pacientes expostos ao *M. leprae* não desenvolverão a doença, sugerindo que a imunidade do hospedeiro exerça papel importante na progressão e controle da hanseníase.³ O período de incubação da doença é variável, podendo manifestar-se entre dois a 20 anos após o contato.³

De acordo com a classificação operacional, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a hanseníase apresenta as formas paucibacilar (PB) e multibacilar (MB). A forma PB é caracterizada pela presença de uma a cinco lesões cutâneas e baciloscopia obrigatoriamente negativa, enquanto pacientes com a forma MB apresentam mais de cinco lesões de pele e/ou baciloscopia positiva.³ Essa classificação define o protocolo de tratamento a ser seguido.

Entre as doenças transmissíveis, a hanseníase é uma das principais causas de danos físicos permanentes. O diagnóstico e o tratamento precoces, antes que ocorram os danos neurais, são a forma mais eficaz de prevenir as incapacidades. Além disso, o manejo eficaz das complicações da doença, podem diminuir a possibilidade de desenvolvimento de incapacidades.⁴

A redução global do número de novos casos de hanseníase, nas últimas duas décadas, é resultado de dois acontecimentos importantes na história do combate à doença. O primeiro evento ocorreu em 1981, quando um grupo de estudo sobre Quimioterapia da Hanseníase, da OMS, recomendou o uso da poliquimioterapia (PQT) como tratamento padrão.⁴ O sucesso da PQT levou ao segundo evento, em 1991, quando a 44ª Assembleia Mundial da Saúde declarou seu compromisso em eliminar a doença,

como problema de saúde pública, até ao final de 2000, ou seja, atingir prevalência de menos de um caso por 10.000 habitantes.⁴

Face à meta estabelecida pela OMS, em adotar nova estratégia terapêutica, no Brasil, a Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária (DNDS) identificou alguns argumentos contrários à adoção, pelo país, do esquema tríplice preconizado pelo grupo de estudos da OMS, dentre os quais destacavam-se: o risco de efeitos adversos consideráveis e a eficácia não comprovada.⁵ Além disso, faltavam informações sobre a negativação baciloscópica em menor tempo, a redução da incidência da doença não conseguida pela monoterapia sulfônica, bem como redução da resistência à sulfona e a diminuição da ocorrência de recidiva da doença provocada pela persistência bacteriana.⁶

Dentre os argumentos contrários à adoção da PQT, o risco de efeitos adversos era a que mais preocupava as autoridades brasileiras.⁶ Outras questões tais como custos, disponibilidade de drogas e alterações da pigmentação da pele provocadas pelo uso prolongado da clofazimina, potencialmente estigmatizaste, também foram consideradas como impeditivos.⁶

Com finalidade de investigação operacional, a DNDS criou a Comissão Assessora para Alternativas Terapêuticas, a qual por meio de trabalhos sucessivos, acompanhou e coordenou tecnicamente os projetos experimentais em desenvolvimento na área, com destacado interesse na validação da adequação dos esquemas propostos pela OMS às peculiaridades dos serviços de saúde no Brasil.⁷

Um cenário de insatisfação e desmobilização dos profissionais de saúde que atuavam na área, a falta de padronização do tratamento nas diferentes regiões e baixa credibilidade por parte dos pacientes, motivaram de várias iniciativas, por parte do Ministério da Saúde (MS), no sentido de mudança da situação em favor à instituição da PQT.⁷

Vale ressaltar que a falta de padronização e credibilidade dos esquemas de tratamento em vigor na época estavam muito relacionadas à deficiente estratégia de implantação da mesma.⁸ Não podendo incorrer no mesmo equívoco com possibilidades de consequências mais graves e reconhecendo a valiosa contribuição dos novos esquemas recomendados pela OMS, a DNDS propõe a implantação da PQT a partir de Unidades-Piloto, que constituiriam áreas de implantação inicial, com objetivo principal de verificar a factibilidade desses esquemas nos serviços de saúde do Brasil.⁹

O acompanhamento e assessoramento das áreas de demonstração inicial em todas as fases do projeto foi um dos pilares para que avaliações sistemáticas do processo fossem realizadas em um período de cinco anos.¹⁰

A partir da aprovação pelo comitê Científico Nacional, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), OMS e *American Leprosy Mission* (ALM) das diretrizes para implantação gradual da PQT e, aproveitando-se da experiência acumulada no Hospital Estadual do Curupaiti, no Rio de Janeiro, no então Centro de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Mata, em Manaus, e no Distrito Federal, foi elaborado, em janeiro de 1986, o protocolo da PQT no Brasil a ser aplicado durante o ano de 1987 nas “áreas de demonstração inicial”.¹⁰

Com a aceitação dos esquemas de PQT/OMS pelos pacientes e expansão de serviços de saúde que administravam o novo tratamento e não havendo mais razões que justificassem a existência de outra modalidade de tratamento para o mesmo tipo de doença na mesma unidade sanitária, em 1991, a Coordenação Nacional do Programa adotou a PQT/OMS como o único tratamento para os doentes de hanseníase do país.¹¹

As intercorrências clínicas atribuídas as drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos padronizados pela OMS para o tratamento da hanseníase foram observadas em baixa frequência e, na maioria dos casos, o esquema padrão foi adaptado permitindo a continuidade do tratamento.^{12,13-15}

A situação atual do Brasil sugere que a PQT reduziu as fontes de infecção e preveniu o surgimento de casos novos na comunidade em proporções significativamente diferentes que no período de monoterapia sulfônica ou do tratamento DNDS (rifampicina 600 mg/dia durante seis meses e dapsona 100 mg/dia até cinco anos após a negativação bacilar). No entanto, a doença continua endêmica na maioria das regiões do país, permanecendo como importante problema de saúde.⁷ No Brasil, a PQT foi efetivamente implantada em 1991.⁶ Após duas décadas de sua implantação e da ampliação do seu uso nos serviços de saúde primários, é possível comprovar, por meio de dados epidemiológicos, a importância desse tratamento no declínio da taxa de detecção de novos casos da doença.⁷

1.1. Epidemiologia

Em 2022, foram notificados 174.087 novos casos de hanseníase em todo o mundo, correspondendo a uma taxa de detecção de 21,8 por milhão de habitantes.¹⁶

Durante a pandemia ocasionada pela doença do coronavírus 19 (COVID-19), houve, globalmente, diminuição de 37% e 30%, no número de novos casos, em 2020 e 2021, respectivamente, em relação ao ano de 2019, ano que antecedeu a pandemia. Além disso, houve uma redução de 27% e 24% da prevalência de hanseníase também em relação ao ano de 2019.^{17,18,19} Essa redução resultou das medidas recomendadas para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2, como isolamento, distanciamento social e restrições à circulação de pessoas, criaram novas barreiras ao acesso aos cuidados de saúde, além das existentes. Ainda, o medo da infecção por SARS-CoV-2, reduziu a disponibilidade dos serviços devido à reestruturação da prestação dos cuidados de saúde e à redução do pessoal ativo, limitando ou mesmo encerrando algumas atividades no período.²⁰

A OMS emitiu orientações provisórias para diversos programas, como o da hanseníase, em 1 de Abril de 2020, a qual recomendou o adiamento das atividades de atendimento, da vigilância ativa e campanhas comunitárias.²¹

No Brasil, é importante destacar que a pandemia da COVID-19, provocada pelo coronavírus SARS-CoV2 trouxe limitações no diagnóstico da hanseníase. De acordo com o DATASUS, em 2019, antes do início da pandemia, foram notificados 36.262 casos da doença, enquanto no período entre 2020 e 2021, o número de casos notificados foram de 23.775 e 24.957 respectivamente. Já em 2022, com o recrudescimento da pandemia e com o retorno da rotina dos serviços de saúde, 25.487 casos foram notificados, evidenciando aumento em relação aos anos anteriores de “isolamento social”.²²

No estado do Amazonas, em 2022, foram notificados 461 novos casos de hanseníase, um aumento de aproximadamente 32% e 9% em relação aos anos de 2020 (313 casos) e 2021 (422 casos) respectivamente.²²

Na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), na cidade de Manaus, foram diagnosticados 144 novos casos de hanseníase em 2016, 131 casos em 2017, 119 casos em 2018 e 137 casos em 2019. Com o advento da pandemia da COVID-19, esse número

caiu para 84 novos casos em diagnosticados em 2020, 79 casos em 2021 e 76 casos em 2022.²²

1.2 Recidiva

Os casos de recidiva em hanseníase são raros em pacientes tratados regularmente com os esquemas poliquimioterápicos recomendados. Geralmente, as recidivas ocorrem em período superior a cinco anos após a cura.²³

O diagnóstico diferencial entre reação e recidiva deverá ser baseado na associação de exames clínicos e laboratoriais, especialmente, a baciloscopia nos casos MB. Os casos que não responderem ao tratamento proposto para os estados reacionais deverão ser encaminhados aos serviços de referência (municipal, regional, estadual ou nacional) para confirmação de recidiva.²³

A Portaria nº 3.125, define como caso de recidiva paucibacilar – paciente que, após a alta por cura, apresentar dor no trajeto de nervos, novas áreas com alteração de sensibilidade, lesões novas e/ou exacerbação de lesões anteriores que não respondem ao tratamento com corticosteroide, por pelo menos 90 (noventa) dias; pacientes com surtos reacionais tardios, em geral, após cinco anos após a alta e recidiva multibacilar – pacientes que, após a alta por cura, apresentar lesões cutâneas e/ou exacerbação de lesões antigas, novas alterações neurológicas que não respondem ao tratamento com talidomida e/ou corticosteroide nas doses e prazos recomendados, baciloscopia positiva e quadro compatível com pacientes virgens de tratamento; pacientes com surtos reacionais tardios, em geral, cinco anos após a alta; aumento do índice baciloscópico em 2+, em qualquer local de coleta, comparando-se com um exame anterior do paciente após a alta da PQT (se houver) sendo os dois coletados na ausência de estado reacional ativo.²³

Na hanseníase, os conceitos de “cura” e “recidiva” estão intimamente ligados ao esquema proposto para tratamento dos casos PB ou MB. De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde/Brasil, a alta por cura da doença é dada após a administração do número de doses preconizadas pela PQT, sendo seis doses administradas em até nove meses nos casos PB e 12 doses administradas em até 18 meses nos casos MB. Recidiva consiste no indivíduo que, após completar com êxito o tratamento PQT, apresente novos sinais e sintomas da doença.²⁴

Apesar de não existirem dúvidas quanto à eficácia da PQT, alguns casos de recidiva podem ocorrer após a alta medicamentosa. Embora seja considerado como evento raro, a recidiva consiste em importante indicador de eficiência terapêutica.²⁴ Segundo a OMS, estudo realizado grande número de pacientes, após término de tratamento, revelou que as taxas de recidivas são muito baixas, com risco cumulativo menor que 1% durante follow-up de nove anos. Esse percentual, porém, não tem sido relatado em outros estudos.²⁵ Atualmente, o Brasil apresenta o índice mais alto (4% em 2008), notificado no mundo, de recidiva. No entanto, esse percentual não indica a real magnitude da ocorrência de recidiva, uma vez que são poucos os estudos realizados no Brasil.²⁴

De acordo com dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação da Secretaria de Vigilância em Saúde/MS (SINAN/SVS), o Brasil registrou, em 2007, taxa de 3,8% de recidiva, enquanto a média mundial foi 1%. Apesar dos casos de recidiva em hanseníase serem considerados raros, há necessidade de estudos detalhando os critérios clínico-epidemiológicos desses casos.²⁶

Embora os critérios para o diagnóstico de recidiva não estejam bem definidos, podendo variar de acordo com o autor ou lugar, a ocorrência de sinais de atividade clínica da doença, após alta por cura, é condição fundamental para que ocorra a suspeição.²⁴ Do ponto de vista laboratorial, a baciloscopia de raspado intradérmico, exame histopatológico e inoculação em coxim plantar de camundongos são métodos que podem contribuir para a confirmação do diagnóstico clínico de recidiva.²⁴

Os fatores que predisõem as recidivas podem ser variados.²⁴ Alto índice bacilar no momento do diagnóstico, tratamento inadequado ou irregular, monoterapia, especialmente com dapsona, são fatores que frequentemente estão associados aos casos confirmados de recidiva.²⁷ Além disso, outros fatores que podem contribuir para a ocorrência de recidivas são as características inerentes ao *M. leprae*, como a carga bacteriana tornar-se pouco ativa e voltar a se multiplicar após o término do tratamento (bacilos persistentes). Fatores relacionados à cinética das drogas e alterações que possam levar a menor absorção, podendo ser necessário estender o tempo de tratamento em pacientes nessas condições são também associados à recidiva.²⁸

A reexposição do paciente a altas cargas bacilares (reinfecção) e a resistência primária não podem ser descartadas, principalmente em áreas endêmicas da doença.^{28,29}

Além desses fatores, alterações genéticas (mutações de base única) em genes relacionados à resistência a drogas podem tornar os bacilos resistentes.²⁸

1.3 Resistência medicamentosa

A emergência da resistência aos medicamentos específicos para o tratamento da hanseníase também é foco de estudos relacionados à ocorrência de recidiva.²¹ As recidivas associadas à resistência medicamentosa têm sido relatadas desde o início da década de 1960, principalmente relacionadas ao uso prolongado de dapsona (DDS).²⁸ Relatos de resistência à rifampicina (RFP) são menos comuns, embora não menos importantes, uma vez que a RFP é a principal droga do esquema PQT, com elevado efeito bactericida.²⁸ Os frequentes relatos de resistência DDS e RFP, após tratamento em regime de monoterapia, fizeram com que a OMS preconizasse o esquema PQT, com objetivo principal de atuar na prevenção da seleção de cepas resistentes.²⁴

A emergência de organismos resistentes a drogas é sempre motivo de preocupação e ameaça para qualquer programa de controle de doenças infecciosas, e na hanseníase não é diferente.²⁴ Por tratar-se de doença crônica, a detecção de bacilos resistentes configura potencial risco para o controle da hanseníase.²⁴

O seguimento de pacientes por períodos prolongados é necessário para detecção precoce das recidivas, pois esses doentes são, potencialmente, fonte de novas infecções.²⁴ O acompanhamento de pacientes em áreas de alta endemicidade é particularmente importante, pois não se pode descartar a possibilidade de reinfecção, principalmente se a rotina de exame dos contatos não for adequada.²⁴

Quando a PQT foi introduzida no Brasil, havia número limitado de ferramentas para controle de eficácia terapêutica. Além das técnicas convencionalmente utilizadas como apoio diagnóstico, como baciloscopia e histopatologia, existem técnicas mais sensíveis e rápidas, como a reação em cadeia de polimerase em tempo real (qPCR). Essas técnicas são utilizadas para quantificar bacilos presentes em lesões, para o sequenciamento de DNA bacilar com o intuito de verificar a presença de mutações associadas à resistência a drogas, e ainda estudar os genótipos dos bacilos presentes em lesões e assim relacioná-los a padrões de transmissão.^{30,31}

Nesse sentido, a detecção molecular de resistência em micobactérias tem sido baseada na observação de mutações em genes que codificam regiões envolvidas no alvo de ação das drogas ou de sua ativação.²⁴

As diferentes técnicas de biologia molecular têm demonstrado que o mecanismo de resistência do *M. leprae* à DDS está associado a mutações no gene *folP1*, que codifica a produção da enzima di-hidropteroato sintetase (DHPS).^{32,33} Algumas cepas mutantes são decorrentes de mutações espontâneas que ocorrem na cópia cromossomal do *folP*, enquanto outras parecem ser resultado de translocação.^{32,33} Na maioria dos casos, os organismos resistentes produzem a DHPS de forma alterada, as quais continuam a catalisar a reação de condensação em di-hidropteroato, mas são refratárias à inibição pelas sulfonamidas.^{32,33} Uma perspectiva importante para novos estudos é o desenvolvimento e validação de métodos rápidos para detecção de cepas de *M. leprae* viáveis e resistentes às drogas do esquema PQT.²⁴

Apesar da eficácia comprovada dos esquemas PQT/OMS, a vigilância da resistência medicamentosa deve ser realizada. Para tanto, as unidades de referência devem encaminhar coleta de material de casos multibacilares com recidiva confirmada aos centros de referência nacionais que realizam essa vigilância.²³

Pesquisas sobre fatores associados à recidiva em hanseníase ainda são relativamente escassas no Brasil.³⁴ A maioria enfatiza aspectos clínico/laboratoriais e terapêuticos como possíveis fatores associados e não fazem menção aos aspectos socioeconômicos e àqueles ligados ao serviço de saúde. Esses estudos relacionam-se a determinantes como: condição de contato intradomiciliar, persistência bacilar (índice baciloscópico - IB $\geq$ 2+), intervalo entre o primeiro tratamento e a recidiva, forma clínica, duração/tipo do tratamento PQT e episódios reacionais.³⁴

Embora o país registre importante decréscimo nos índices que avaliam a magnitude da hanseníase, a doença ainda constitui importante problema de saúde pública, o que exige que os programas de vigilância atuem de forma resolutiva e contínua.²⁴

O presente estudo tem por objetivo analisar fatores associados à recidiva em hanseníase.

2 OBJETIVOS

2. 1 Geral

Identificar a frequência de recidiva da hanseníase, em pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), no período de 2016 a 2022.

2. 2 Específicos

1. Apresentar as características clinico-epidemiológicas dos casos classificados como recidiva de hanseníase, como sexo, idade, forma clínica, classificação operacional e as datas do diagnóstico, alta e recidiva de hanseníase.
2. Apresentar as características laboratoriais dos casos classificados como recidiva de hanseníase com relação aos exames de baciloscopia, histopatologia e reação em cadeia de polimerase.
3. Fornecer dados para auxiliar o diagnóstico precoce dos casos de recidiva de hanseníase.

3 JUSTIFICATIVA

A Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FHUAM) é referência para o atendimento de doenças dermatológicas no estado do Amazonas.

Sabendo-se que a hanseníase é uma doença que pode ocasionar grande morbidade e vários níveis de incapacidade ao longo dos anos, é necessário que o conhecimento sobre suas características clínico-epidemiológicas e laboratoriais seja cada vez mais investigado pelos diversos centros nacionais e internacionais.

A recidiva de hanseníase é outro aspecto que impacta diretamente o controle da doença, uma vez que o seu diagnóstico reflete possíveis falhas no sistema de saúde, além de ser um desafio diagnóstico. A falta de critérios adotados em escala mundial e a dificuldade em diferenciá-la das reações hansênicas também justificam a realização de estudos voltados para o conhecimento dessa população.

É interessante salientar que este presente estudo pode identificar, na realidade, importantes aspectos dos casos de recidiva que possam, eventualmente, corroborar na detecção precoce desses pacientes.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Caracterização do estudo

Trata-se de estudo observacional, descritivo e transversal.

3.2 Local e período da pesquisa

Foi utilizado o banco de dados disponibilizado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES-AM), no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022, dos casos classificados como recidiva de hanseníase, diagnosticados na FUHAM. Informações para o estudo também foram coletadas nos prontuários dos pacientes da FUHAM. A pesquisa foi realizada entre os meses de outubro de 2023 a outubro de 2024.

3.3 Amostra

Foi utilizado o banco de dados disponibilizado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES-AM), no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022, dos casos classificados como recidiva de hanseníase, diagnosticados na FUHAM, bem como informações coletadas nos prontuários da instituição. A amostra contou com um universo de 119 pacientes diagnosticados como recidiva de hanseníase, sendo um excluído por possuir menos de 18 anos, totalizando 118 pacientes avaliados.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram inclusos pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 18 anos, que apresentaram recidiva de hanseníase e que foram atendidos na FUHAM. Um único paciente foi excluído do estudo por ser menor de idade.

3. 5 Coleta de dados

Foi utilizado o banco de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SES-AM), no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022 e informações obtidas diretamente nos prontuários dos pacientes da FUHAM. Foi elaborado um banco de dados no programa Excel com as seguintes variáveis: sexo, etnia autodeclarada, idade, procedência (bairro/cidade), escolaridade e ocupação. Além disso, dados clínicos do momento da recidiva de hanseníase também foram coletados como: data do diagnóstico da recidiva e da alta, classificação operacional, classificação clínica, tipo de lesão elementar predominante, grau de incapacidade, acometimento de troncos nervosos, presença de reações hansênicas e tempo decorrido desde o último tratamento até o surgimento da recidiva. Aspectos laboratoriais relacionados à baciloscopia, histopatologia e resistência medicamentosa por método de técnica de reação de polimerase em cadeia também foram investigados.

Os dados serão inseridos em fichas clínicas elaboradas para o presente projeto (Anexo 1).

3. 6 Análise dos dados

A amostra será avaliada, por meio de análise estatística descritiva das distribuições de frequência absoluta e relativa dos dados contidos no banco de dados.

As tabelas serão confeccionadas por meio dos programas Excel e Word 2016.

3. 7 Aspectos éticos

Os procedimentos adotados nesse estudo não trouxeram riscos adicionais à saúde dos participantes, uma vez que os exames laboratoriais já foram realizados durante a rotina de diagnóstico de hanseníase empregada pela FUHAM. Esse estudo pode

evidenciar, na verdade, importantes aspectos de casos de recidiva que possam, eventualmente, corroborar na detecção precoce desses pacientes.

Por se tratar da avaliação de dados contidos nos prontuários e no banco de dados da unidade de saúde, não se faz necessário o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE). Foi, portanto, requerido a dispensa do mesmo (Anexo 2). O Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) (Anexo 3) foi empregado.

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FUHAM em 19 de outubro de 2023, tendo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 74316023.8.0000.0002 (Anexo 4).

5 RESULTADOS

No período de junho a outubro de 2024, foram analisados 118 casos notificados como recidiva de hanseníase, na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta. Esses pacientes foram notificados no SINAN, entre os anos de 2016 e 2022, e eram procedentes de diferentes municípios do estado do Amazonas. A distribuição da frequência desses casos de recidiva, ao longo do período estudado, é demonstrada no Gráfico 1.

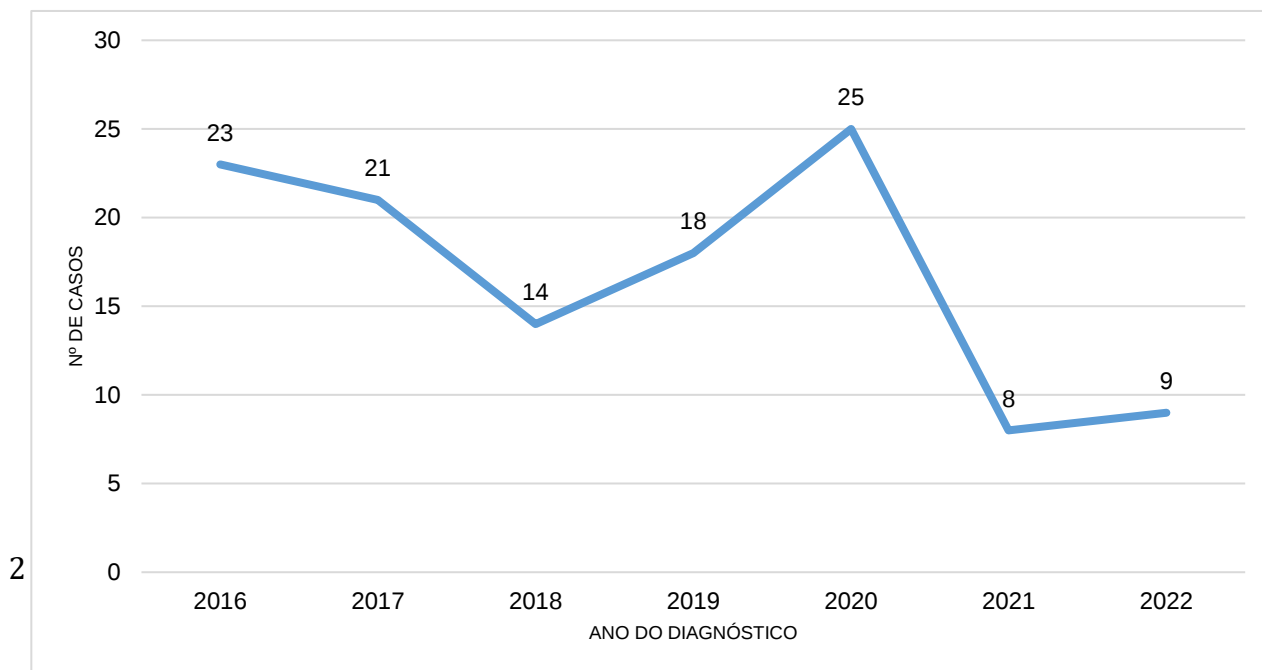


Gráfico 1. Casos de recidiva de hanseníase diagnosticados na FUHAM no período de 2016 a 2022

Dentre o total de pacientes notificados, foi excluído um caso, por apresentar idade inferior a 18 anos.

Durante o período estudado, a taxa de recidiva foi 0,1% para pacientes paucibacilares e 3,4% para os multibacilares.

Dentre os pacientes inseridos no estudo, 88 (75%) eram do sexo masculino e 30 (25%) do sexo feminino.

A faixa etária variou entre 21 a 80 anos, com média de 51 anos (desvio padrão = 13). Vinte e oito pacientes (23,7%) apresentavam idade igual ou inferior a 40 anos no momento da recidiva, 57 (48,3%) tinham entre 41 e 59 anos, e 33 (28%) apresentavam 60 ou mais anos.

Em relação à raça, 91 (77,1%) pacientes autodeclararam-se pardos, 12 (10,2%), pretos, 9 (7,6%), brancos e, em 6 (5,1%) pacientes, essa informação não se encontrava disponível.

No que se refere à escolaridade, 37 (31,3%) pacientes cursaram o ensino infantil, 22 (18,6%) frequentaram o ensino fundamental, 32 (27,1%) o ensino médio, 7 (5,9%) completaram o ensino superior, e 11 (9,3%) eram analfabetos (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes com recidiva de hanseníase, no período de 2016 a 2022.

	n	%
Sexo		
Masculino	88	74,5
Feminino	30	25,5
Idade (em anos)*		
18 a 40 anos	28	23,7
41 a 59 anos	57	48,3
≥ 60 anos	33	28
Raça		
Branca	9	7,6
Parda	91	77,1
Preta	12	10,2
Não informado ou declarado	6	5,1
Escolaridade		
Analfabetismo	11	9,3
Ensino infantil	37	31,3
Ensino fundamental	22	18,6
Ensino médio	32	27,1
Ensino superior	7	5,9
Não informado	9	7,6
Total	118	100
*Média: 51 anos DP: ± 13		

Quanto à procedência, observou-se que 88 (74,6%) dos pacientes eram procedentes da cidade de Manaus, enquanto 29 (24,6%) eram oriundos de outros municípios do estado do Amazonas. Um (0,8%) paciente era procedente do município de Alenquer, no estado do Pará.

A distribuição, por bairro de residência, dos casos de recidiva de hanseníase procedentes do município de Manaus está apresentada na Figura 2.

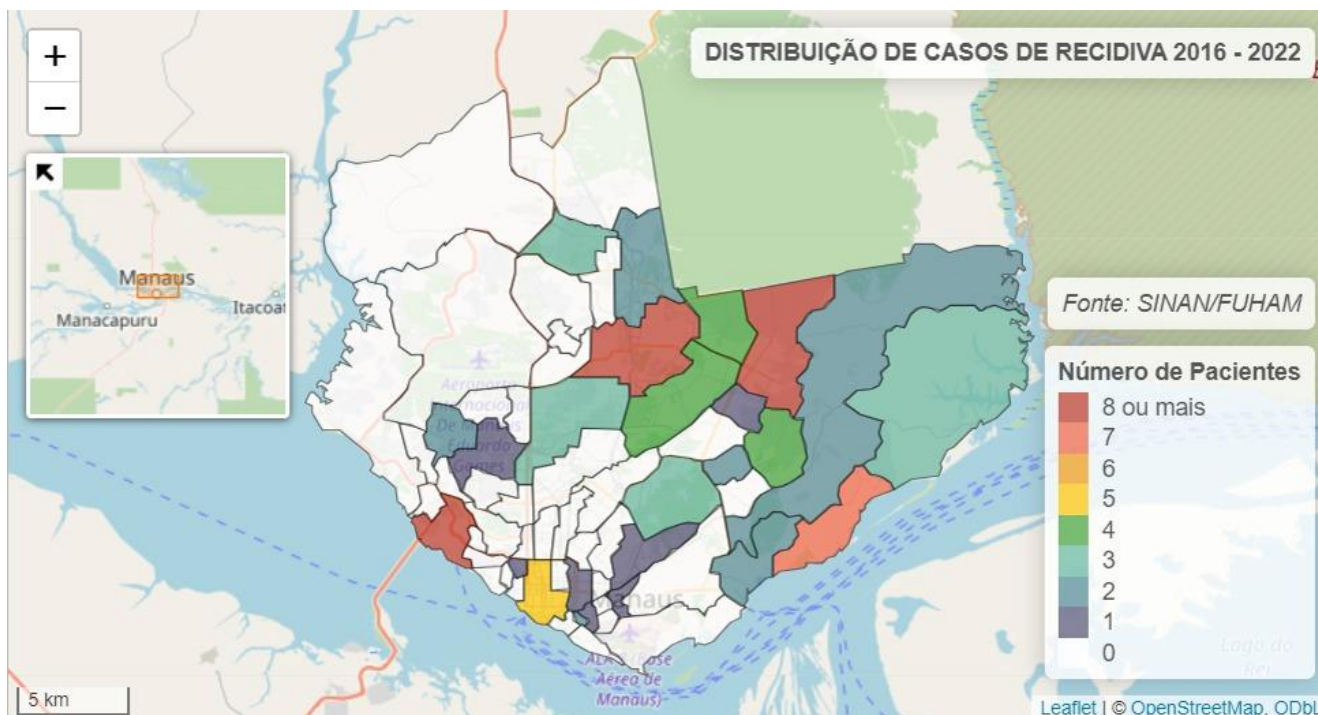


Figura 2. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase, diagnosticados entre 2016 e 2022, de acordo com os bairros da cidade de Manaus.

Os bairros com o maior número de casos de recidiva de hanseníase foram: Colônia Antônio Aleixo, Jorge Teixeira, Compensa e Cidade Nova.

Em relação à classificação operacional da hanseníase, 115 (97,5%) dos pacientes foram classificados como MB, no momento da recidiva, e três (2,5%) foram classificados como PB. Os pacientes também foram categorizados quanto à forma clínica da doença no momento do diagnóstico da recidiva (Tabela 2). Três pacientes (2,5%) tinham hanseníase indeterminada, 2 (1,7%) manifestaram a forma tuberculóide, 61 (51,7%) a forma dimorfa e 37 (31,4%) pacientes, a virchowiana. Além disso, quinze (12,7%) pacientes apresentaram a forma neural pura da hanseníase.

No momento do diagnóstico da recidiva, também foi verificado que tipo de acometimento clínico ou lesão elementar foi predominante. Foi verificado que 42 (35,6%) casos apresentaram a mácula como lesão predominante, 7 (5,9%) pacientes apresentaram a placa como maior parte das lesões, 21 (17,8%), os nódulos e 24 (20,4%) apresentaram predominantemente a infiltração. Por outro lado, 15 (12,7%) pacientes

apresentaram o acometimento neural sem lesões cutâneas como forma principal de acometimento clínico.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes com recidiva de hanseníase, segundo as características clínicas, no período de 2016 a 2022.

	n	%
Classificação operacional		
Paucibacilar	3	2,5
Multibacilar	115	97,5
Forma clínica		
Indeterminada	3	2,5
Tuberculoide	2	1,7
Dimorfa	61	51,7
Virchowiana	37	31,4
Neural pura	15	12,7
Tipo de lesão predominante		
Mácula	42	35,6
Pápula	7	5,9
Placa	21	17,8
Nódulo	9	7,6
Infiltração	24	20,4
Acometimento neural sem lesões cutâneas	15	12,7
Espessamento neural		
Sim	93	78,8
Não	19	16,1
Não avaliado ou informado	6	5,1
Grau de incapacidade		
G0	23	19,5
G1	49	41,5
G2	40	33,9
Não avaliado ou informado	6	5,1
Estado reacional		
Ausente	86	72,9
Tipo 1	22	18,6
Tipo 2	4	3,4
Tipos 1 e 2	6	5,1
Total	118	100

A avaliação da presença de espessamento de tronco nervoso, durante o exame físico desses pacientes, foi avaliada e 93 (78,8%) apresentavam pelo menos um tronco nervoso espessado. Não foi observado espessamento de tronco nervoso em 19 (16,1%) pacientes e em 6 (5,1%) pacientes, essa informação não se encontrava disponível.

A avaliação do grau de incapacidade, durante o episódio de recidiva de hanseníase, revelou que 23 (19,5%) pacientes tinham grau zero, 49 (41,5%) pacientes apresentavam grau I e 40 (33,9%) pacientes, grau II. Em 6 (5,1%) casos os pacientes não foram avaliados quanto ao grau de incapacidade ou essa informação não se encontrava disponível.

Na maioria dos pacientes (72,9%) não foi relatado estado reacional antes, durante ou após o diagnóstico de recidiva. Em vinte e dois casos (18,6%), foi diagnosticada reação hansênica do tipo 1, quatro (3,4%) pacientes apresentaram reação do tipo 2 e, em seis (5,1%) pacientes, foram diagnosticados os dois tipos de reação concomitantemente (Tabela 2).

Em relação ao tempo determinado entre a alta do tratamento anterior e o diagnóstico de recidiva de hanseníase, constatou-se que 9 (7,6%) pacientes apresentaram recidiva em até cinco anos após a alta, 24 (20,24%) recidivaram entre seis e dez anos, 47 (39,8%) recidivaram entre 11 e 20 anos, e 38 (32,2%) apresentaram recidiva da doença após mais de 20 anos da alta do tratamento anterior (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase, do período de 2016 a 2022, segundo o intervalo de tempo entre a alta e o surgimento da recidiva.

	n	%
Intervalo de tempo		
≤ 5 anos	9	7,6
6 a 10 anos	24	20,4
11 a 20 anos	47	39,8
Acima de 20 anos	38	32,2
Total	118	100
*Média: 18 anos DP: ± 9 / Mediana: 18 anos		

Em relação à baciloscopia, 116 pacientes realizaram o exame. Em dois casos, esse exame não foi realizado ou o resultado do exame não estava disponível nos prontuários dos pacientes. Este presente estudo identificou 64 (54,2%) pacientes com baciloscopia

apresentando resultado positivo, com 42 (35,1%) apresentando índice baciloscópico (IB) menor que 4, e 22 (18,6%) com IB maior ou igual a 4 (Tabela 4).

Tabela 4. Perfil laboratorial dos pacientes com recidiva de hanseníase no período de 2016 a 2022.

	n	%
Baciloscopia no retratamento		
Sim	116	98,3
Não	2	1,7
Índice baciloscópico (IB) no retratamento		
Negativo	52	44,1
< 4	42	35,6
≥ 4	22	18,6
Não realizado	2	1,7
Exame histopatológico		
Sim	80	67,8
Não	38	32,2
Total	118	100
Resultado do exame histopatológico*		
Hanseníase indeterminada	5	6,25
Hanseníase tuberculoide	3	3,75
Hanseníase borderline tuberculoide	7	8,75
Hanseníase borderline borderline	2	2,5
Hanseníase borderline virchowiana	13	16,25
Hanseníase virchowiana	32	40
Reação hansênica tipo 1	2	2,5
Fenômeno de Lúcio	1	1,25
Descritivo / Inconclusivo / Negativo para MH	15	18,75
Total	80	100
*Pacientes que realizaram o exame		

O exame histopatológico foi realizado em 80 (67,8%) pacientes (Tabela 4). Foi realizado diagnóstico histopatológico de hanseníase virchowiana em 32 pacientes, o que corresponde a 40% do total de pacientes que foram submetidos ao exame. Além disso,

13 (16,25%) tiveram o diagnóstico de hanseníase borderline virchowiana. Resultados inconclusivos, descritivos ou prejudicados por artefato de técnica foram identificados em 15 (18,75%) pacientes que realizaram a histopatologia na FUHAM.

O exame para detectar a resistência medicamentosa à hanseníase, realizado por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR), para detecção de genes de resistência no DNA do *Mycobacterium leprae*, foi realizado em 51 (43,2%) dos pacientes. Dentre esses, 5 (9,8%) exames foram positivos para mutações em genes que conferem resistência medicamentosa. Dos cinco exames que positivaram, quatro foram positivos para mutações associadas ao gene *folP1*, que confere resistência à dapsona e um foi positivo para mutação associada ao gene *gyrA*, o qual confere resistência à ofloxacina (Tabela 5).

Tabela 5. Perfil de resistência medicamentosa, por meio da realização do exame PCR, nos pacientes com recidiva de hanseníase, no período de 2016 a 2022.

	n	%
PCR para análise de resistência medicamentosa		
Sim	51	43,2
Não	67	56,8
Total	118	100
Resultado do exame de PCR		
Positivo	5	9,8
Gene <i>folP1</i> (dapsona)	4	7,8
Gene <i>rpoB</i> (rifampicina)	0	0
Gene <i>gyrA</i> (ofloxacina)	1	2
Negativo (todos os genes)	46	88,2
Total*	51	100
*pacientes que realizaram o exame		

Em relação ao desfecho do retratamento, 100 (84,8%) pacientes receberam alta por cura, 12 (10,2%) foram transferidos para outro município para continuidade do tratamento, três (2,5%) abandonaram o tratamento e três (2,5%) pacientes receberam alta por óbito (Tabela 6).

Tabela 6. Distribuição dos casos de recidiva de hanseníase, segundo o desfecho do retratamento, no período de 2016 a 2022.

	n	%
Desfecho do retratamento		
Alta por cura	100	84,8
Transferência para outro município	12	10,2
Abandono	3	2,5
Óbito	3	2,5
Total	118	100

6 DISCUSSÃO

A avaliação da frequência dos casos novos de hanseníase e das recidiva da doença, notificados entre os anos de 2016 a 2022, evidenciou queda no número de diagnósticos nos dois aspectos, entre 2020 e o início do ano de 2022 (gráfico 1) decorrentes das medidas recomendadas para reduzir a transmissão do SARS-CoV-2, como isolamento, distanciamento social e restrições à circulação de pessoas, que criaram novas barreiras ao acesso aos cuidados de saúde, além das existentes.^{17,18,19} Ainda, o medo da infecção por SARS-CoV-2, reduziu a disponibilidade dos serviços devido à reestruturação da prestação dos cuidados de saúde e à redução do pessoal ativo, limitando ou mesmo encerrando algumas atividades no período.²⁰

No presente estudo, nos casos caracterizados como recidiva de hanseníase, houve predominância entre indivíduos do sexo masculino (74,5%). A maioria dos pacientes (72%) apresentava idade abaixo de 60 anos, variando entre 21 e 59 anos (média de 51 anos), fase da vida em que as pessoas são produtivas economicamente. Esses dados corroboram os encontrados em outros estudos.^{25, 27, 35, 36}

Dentre o total de pacientes, a maioria (77,1%) autodeclarou-se parda, 10,2% dos casos foram diagnosticados em pessoas pretas e 7,6% em brancos. Em estudo realizado no Mato Grosso, as recidivas de hanseníase também predominaram dentre as pessoas pardas.³⁴ De acordo com o último censo realizado no Brasil, em 2022, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a maioria das pessoas, autodeclarou-se parda.³⁷

São escassos os trabalhos que relatam o nível de escolaridade dos casos de recidivas de hanseníase. No presente estudo, 10% dos pacientes eram analfabetos, o que representa praticamente o dobro da taxa nacional, que é de 5,4%, segundo dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua do IBGE (PNAD/IBGE), publicada em 2023.³⁸ Dentre o total de casos, aproximadamente 60% não cursaram o ensino médio. Apenas 5,9% referiram ter curso de nível superior. Isso demonstra o baixo índice de escolaridade nos pacientes com esse tipo de morbidade.

As taxas de recidiva encontradas, durante o período estudado, foram 0,1% em pacientes PB e 3,4% em MB. A taxa de recidiva entre todos os pacientes incluídos no estudo foi 3,5%, o qual aproxima-se da taxa brasileira, considerada, atualmente, a mais

alta do mundo.^{23, 24} A média mundial de taxa de recidiva é aproximadamente 1%.²⁴ A taxa verificada no presente estudo é semelhante a encontrada no estudo realizado por Pena e colaboradores (2024).³⁹ Estudo realizado em Minas Gerais mostrou taxa mais alta, 11,89%.⁴⁰ Segundo Nascimento e colaboradores (2002), as baixas taxas encontradas podem estar relacionadas ao curto tempo de seguimento ou à perda de seguimento dos pacientes em muitos estudos.^{41,42,43} Em adição, dois trabalhos internacionais, realizados por pesquisadores do Reino Unido e de Trinidad e Tobago, apresentaram maiores taxas de recidiva para as formas PB, o que difere do presente estudo.^{44,45}

Os casos de recidiva de hanseníase, no Amazonas, são avaliados pela FUHAM, centro de referência em hanseníase no estado. No presente estudo, a maioria (74,6%) dos casos era procedente da capital do Amazonas, Manaus. A distribuição dos casos de recidiva de hanseníase, diagnosticados entre 2016 e 2022, de acordo com os bairros da cidade de Manaus, evidenciou que os bairros com o maior número de casos foram os da periferia da cidade, como Colônia Antônio Aleixo, Jorge Teixeira, Compensa e Cidade Nova (Figura 1).

No âmbito dos bairros da cidade de Manaus, é interessante destacar o quantitativo do número de casos de recidiva de hanseníase do bairro Colônia Antônio Aleixo devido ao seu contexto histórico.

O bairro Colônia Antônio Aleixo se formou na década de 1930, durante o governo do presidente Getúlio Vargas, que ordenou ao então ministro Tancredo Neves, a construção de um complexo com 16 pavilhões que deveriam abrigar os nordestinos trazidos para reativar os seringais da Amazônia. Os arigós, como eram conhecidos, ficavam alojados no local enquanto aguardavam para serem transferidos até os seringais, no interior do Estado.

Após a partida dos nordestinos, o local ficou abandonado até ser ocupado novamente, desta vez, por portadores de hanseníase, uma vez que, a região era isolada do restante da cidade.

Dessa forma, o Hospital-Colônia iniciou suas atividades com a segregação de hansenianos na Colônia, em 08 de fevereiro de 1942, sob a denominação de Leprosário do Aleixo de acordo com o Diário Oficial do Estado do Amazonas nº 13948 de 06 de fevereiro de 1942, num ato do Presidente da República Getúlio Vargas e Ministro Gustavo

Capanema, tendo como Presidente da Sociedade Amazonense de Proteção aos Lázaros e Defesa a Lepra a Sra. D. Eunice Weaver.

Ainda na década de 1940, o doutor Menandro Tapajós, numa viagem a Minas Gerais, convidou o médico mineiro Antônio Aleixo para iniciar um trabalho pioneiro no leprosário. Assim, o tratamento dos portadores de hanseníase começou com apenas seis pacientes, e por volta de 1942, os doentes que eram tratados no antigo leprosário de Paricatuba foram trazidos, em grande parte para a nova colônia, que ganhou o nome do seu fundador e patrono, Antônio Aleixo.

O atendimento era inovador e permitia, devido às descobertas de novos medicamentos, uma maior sobrevida aos portadores da enfermidade. Mas a Colônia Antônio Aleixo permanecia ainda isolada do resto da cidade, sob o estigma da lepra. Era evitada pelos demais moradores de Manaus e ainda não recebia um tratamento de infraestrutura adequado por parte das autoridades públicas.

Conhecido popularmente como leprosário, o bairro abrigou durante três décadas estritamente os portadores de hanseníase. Com o passar do tempo, começou a servir de moradia também aos parentes dos doentes, que aos poucos foram se integrando à comunidade.

As políticas de tratamento e combate à hanseníase foram avançando e no ano de 1976, durante o governo do presidente Ernesto Geisel, autoridades se reuniram para discutir a possível desativação do leprosário. Na década de 70, a colônia abrigava cerca de dois mil pacientes em tratamento.

Durante a gestão do prefeito Jorge Teixeira de Oliveira, a colônia foi declarada aberta, permitindo o livre fluxo de pacientes até a cidade, assim como a instalação, na área, dos familiares dos mesmos. Uma área em torno do leprosário foi loteada e distribuída às famílias dos pacientes, numa tentativa de integrá-los à sociedade.

Similar aos estudos realizados em outras cidades brasileiras, em relação à classificação operacional, houve predomínio da forma MB (97,5%) entre os pacientes diagnosticados no Amazonas, no momento do diagnóstico da recidiva de hanseníase.^{35, 46, 47} No entanto, destaca-se o percentual expressivo de pacientes MB, no presente estudo, o que difere de outros trabalhos, onde esse percentual variou entre 65 e 82%.^{35, 46, 47} Resultado semelhante foi encontrado por Nascimento e colaboradores, em 2022, no estado de Minas Gerais, com 96% dos casos de recidiva classificados como MB.⁴⁰

O esquema terapêutico mais usado no retratamento foi a PQT-U padrão, com duração de 6 meses nos 3 (2,5%) pacientes paucibacilares do estudo (PQT/PB) e 12 meses em 95 (80,5%) pacientes multibacilares (PQT/MB). O tratamento foi estendido para 24 doses em 20 (17%) pacientes devido à persistência dos sintomas. Nos pacientes que apresentaram resistência à dapsona, o esquema PQT-U/MB padrão foi substituído pelo esquema alternativo com ofloxacina em 4 pacientes, assim que a resistência medicamentosa foi evidenciada. O esquema de tratamento PQT-U/MB foi o escolhido apesar de 44% das baciloscopias realizadas apresentarem resultado negativo, evidenciando assim que o tratamento escolhido foi baseado no número de lesões clínicas e no acometimento de troncos nervosos.

No presente estudo, os pacientes foram classificados quanto à forma clínica da doença, no momento do diagnóstico da recidiva (Tabela 2). Três pacientes (2,5%) tinham hanseníase indeterminada, dois (1,7%) manifestaram a forma tuberculoide, 61 (51,7%) a forma *borderline* e 37 (31,4%) pacientes, a virchowiana. Além disso, quinze (12,7%) pacientes apresentaram a forma neural pura da hanseníase.

As formas clínicas mais frequentemente notificadas foram a *borderline* e a virchowiana. No entanto, não houve positividade da baciloscopia em todos os casos. A ausência de bacilos na baciloscopia foi mais expressiva entre os pacientes com a forma *borderline*, na qual 30 pacientes (49,2%) apresentaram resultado negativo nesse exame. Apenas três (8,1%) dos 37 pacientes com a forma virchowiana apresentaram baciloscopia negativa. Devem ser consideradas, nesse cenário, possíveis falhas técnicas na realização de alguma das etapas do exame (coleta, coloração e leitura), bem como dificuldade na caracterização clínica dos doentes. As formas *borderline* e virchowiana também foram as mais encontradas em outros estudos nacionais e internacionais.^{40,48,49,50} Já Gelber e colaboradores (2004) encontraram predomínio da forma virchowiana nos casos de recidiva em pacientes MB. Verificaram também que os casos *borderlines* demonstraram tendência ao polo virchowiano.²⁵

De acordo com as fichas de notificação dos pacientes, a presença de mácula foi a apresentação clínica mais comum das recidivas de hanseníase nos pacientes multibacilares (40/115), assim como nos pacientes paucibacilares (2/3). O segundo tipo de lesão mais comum nos pacientes multibacilares foram as lesões infiltradas (24/115), já nos paucibacilares, foi a placa (1/3). Esses achados também foram verificados em outros

estudos.^{46,47} No entanto, o resultado apresentado no presente estudo, difere de outros, nos quais foi observado que, em casos de recidiva, em pacientes MB, as lesões predominantes eram nódulos e pápulas.^{51,52} No presente trabalho, 13,5% dos casos apresentaram predominantemente lesões do tipo papulonodulares, resultado muito aproximado do encontrado em estudo realizado em Recife, no qual 10,3% dos casos apresentaram predomínio desse tipo de lesão.⁴⁶

No diagnóstico da forma neural pura da hanseníase, como recidiva de hanseníase, devem ser identificados novos troncos nervosos espessados e sensíveis, com a área correspondente ao nervo apresentando perda de sensibilidade e insidioso aparecimento de déficit motor.²⁷ No presente estudo, 15 (12,7%) pacientes apresentaram esse diagnóstico, manifestando-se, na maioria dos casos, como parestesias e em poucos casos, como parestesia. Em todos os casos não foram evidenciadas lesões dermatológicas. Sendo assim, o reaparecimento de comprometimento neural configura importante dado clínico na suspeita diagnóstica da ocorrência de recidiva de hanseníase.^{27, 45, 53}

Foi verificado espessamento de pelo menos um tronco nervoso em 93 (78,8%) pacientes, número superior ao encontrado em outros trabalhos. Em estudo realizado no estado do Piauí, aproximadamente 18% (10/56) dos pacientes apresentaram espessamento de pelo menos um tronco nervo, enquanto em outra pesquisa, realizada no estado do Espírito Santo, foi evidenciado espessamento neural em 41% (43/104) dos casos.^{47, 50}

Nos estudos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de casos de recidiva de hanseníase, poucos dados sobre as formas neurais puras estão disponíveis. É interessante observar que, na ficha de notificação/investigação de hanseníase do SINAN e na ficha de investigação de intercorrências após alta por cura de hanseníase, no item forma clínica, não está disponibilizada a forma neural pura para registro dos casos, o que pode contribuir para a escassez de registros nos bancos de dados que utilizam informações do SINAN para pesquisas em hanseníase.

Vale ressaltar que a hanseníase neural pura é de difícil avaliação, tanto no diagnóstico inicial quanto nas recidivas, exigindo equipe multidisciplinar constituída de dermatologista, ortopedista, neurologista e fisioterapeuta, para correto diagnóstico diferencial com outras morbidades.⁵³ Possivelmente, o presente achado deve-se ao fato de a FUHAM possuir sistema bem estruturado de assistência ao paciente com hanseníase

e gerência de prevenção de incapacidades, além de equipe multidisciplinar para avaliação dos casos.

O grau de incapacidade também foi avaliado nos pacientes inseridos no estudo. A maior proporção dos casos de recidiva apresentava grau 1 de incapacidade (43,2%), seguido de grau 2 (34,8%) e, em menor quantidade, grau 0 (22%). Os presentes resultados divergem com os da literatura, os quais evidenciam que o grau zero é o mais prevelante nos casos diagnosticados como recidiva de hanseníase.^{35, 40, 47} Além da estruturação da FUHAM acima mencionada, a qual confere melhor assistência diagnóstica, esse alto percentual de pacientes apresentando graus 1 e 2 de incapacidade pode estar relacionado com alguns fatores, como o diagnóstico tardio tanto do primeiro diagnóstico de hanseníase quanto da recidiva, bem como fatores socioeconômicos e sociodemográficos, além da presença de episódios reacionais.

Os estados reacionais ou reações hansênicas são reações do sistema imunológico que o paciente com hanseníase pode apresentar ao *M. leprae*. Esses fenômenos imunológicos podem ocorrer tanto nos casos PB, como nos MB e, quando se manifestam após a poliquimioterapia, podem se confundir com casos de recidiva.^{54,55,56} Pacientes que apresentam episódios reacionais apresentam maior probabilidade de serem tratados como recidiva, inferindo a necessidade de maior atenção ao diagnóstico diferencial entre ambas. Nos pacientes PB, a recidiva pode ser confundida com reação reversa tardia, já que o patógeno não pode ser isolado nesses casos.^{54, 57, 58} Em vários trabalhos, essa dificuldade no diagnóstico diferencial entre a recidiva de hanseníase e a reação reversa tardia, nos casos PB, é destacada.^{56, 59, 60} Já entre os pacientes MB, também é frequente a reação reversa ser confundida com recidiva, mas a confirmação diagnóstica seria possível com a utilização da baciloscopia e por outros métodos laboratoriais, como o exame histopatológico e exames de biologia molecular, como a reação de polimerase em cadeia para identificação do DNA do *M. leprae*.⁴⁶

Dentre os 118 pacientes incluídos no presente estudo, 32 (27,1%) apresentaram algum tipo de reação hansênica, sendo a reação do tipo 1 a mais frequente. Brito e coautores (2005) identificaram episódios reacionais em aproximadamente 34% dos pacientes retratados.⁴⁶ Ferreira e colaboradores identificaram quadros reacionais em 30% dos pacientes no contexto do retratamento, número que se aproxima dos trabalhos mencionados anteriormente.⁴⁹ Já Diniz e coautores (2009) relataram que 23,1% dos

pacientes desenvolveram reações hansênicas em seu estudo, realizado no estado do Espírito Santo.⁵⁰

As reações hansênicas, sobretudo se crônicas ou subentrantes, podem trazer muitas dúvidas quanto à presença de doença em atividade.⁶¹

Segundo o Ministério da Saúde (2010), as recidivas geralmente ocorrem em um período superior a cinco anos após a cura.⁵³ Em nossa pesquisa, o tempo médio transcorrido entre a alta por cura e o surgimento da recidiva de MH, neste trabalho, foi de 18 anos (mediana de 18 anos), evidenciando alinhamento com vários outros trabalhos da literatura, que geralmente defendem que esse período seja de no mínimo 5 anos.^{39, 62, 63}

Las Aguas (1997) refere que as recidivas em geral não ocorrem antes dos seis anos após a alta, e em sua experiência pessoal elas ocorreram mais frequentemente entre seis e 10 anos.⁶⁴ Resultado semelhante foi encontrado por Penna e coautores (2024), que obteve uma média de 9,8 anos no tempo de intervalo entre alta e recidiva, sendo a maioria (68%) necessitando do retratamento antes dos 10 anos.³⁹ Em consonância com estes achados, outros dois estudos controlados sobre recidiva em pacientes multibacilares, concluíram que as recidivas ocorrem cerca de 5 a 7 anos após o término do tratamento.^{52, 65}

No nosso estudo, 109 (92,4%) dos pacientes apresentaram recidiva após 5 anos de terem recebido alta, com 72% do total de casos apresentando recidiva após os 10 anos. Além disso, quase um terço dos casos (32,2%) apresentaram esse tempo ainda maior, manifestando quadro de recidiva após os 20 anos do término do tratamento anterior. Somente 22,1% dos casos necessitaram de retratamento entre 6 e 10 anos após a alta. Estes resultados, que evidenciam períodos ainda mais longos entre alta e recidiva, divergem dos apresentados por Las Aguas (1997) e Penna et.al (2024). Contudo, Balagon et al. (2009) demonstrou que a maioria (56,5%) dos casos do seu estudo apresentou recidiva somente após os 10 anos.^{39, 62, 65}

O tempo mínimo após o término da poliquimioterapia para se considerar recidiva é outro ponto de divergência, com muitos autores considerando que esse diagnóstico pode ser realizado em qualquer momento após a alta do tratamento.^{42,43,66,67} Entretanto, outros autores defendem um intervalo mínimo de 3 anos, quando as reações também são mais prováveis.^{50,51} Como o *M. leprae* possui um longo período de incubação, não parece apropriado chamar de recidiva a manifestação de sintomas observada pouco tempo após

o tratamento.^{27, 68} Nesses casos, é mais provável que o tratamento tenha falhado ou sido insuficiente.²⁷

Certos fatores podem influenciar o intervalo de tempo até a recidiva, como a forma clínica, o esquema terapêutico, a presença de episódios reacionais, o tratamento irregular e carga bacilar.^{34, 58, 69, 70}

É de fundamental importância que o suporte laboratorial para o diagnóstico dos quadros de recidiva de MH esteja presente e que a pesquisa de resistência medicamentosa seja ainda mais difundida.⁷¹

Em nossa pesquisa, 116 (98,3%) pacientes realizaram a baciloscopia, procedimento que é rotina na FUHAM para os casos de hanseníase, tanto para os diagnósticos novos quanto para as recidivas. Em 52 (44,1%) pacientes a baciloscopia foi negativa. Além disso, 42 (35,6%) casos apresentaram índice baciloscópico menor que 4, e em 22 (18,5%) pacientes foi encontrado IB maior ou igual a 4. Uma limitação da nossa pesquisa foi a falta de dados sobre os resultados dos exames baciloscópicos no momento do primeiro diagnóstico, bem como do momento da alta por cura do tratamento inicial, o que impossibilita avaliar se houve ou não elevação do IB para os casos que apresentaram baciloscopia positiva no retratamento.

Semelhante a resultados encontrados por Premalatha e colaboradores (2016), muitos dos casos MB apresentaram baciloscopia negativa. Em adição, os índices bacilares positivos correlacionaram-se mais com o polo virchowiano (MHBV ou MHV).⁷¹

Um estudo realizado nas Filipinas com pacientes multibacilares demonstrou que o risco de recidiva era maior nos casos que apresentavam IB maior ou igual a 4, quando comparados àqueles com carga bacilar menor.⁶² Outro importante achado foi encontrado por Penna e colaboradores (2024), que demonstrou em sua pesquisa uma associação estatisticamente significativa entre baciloscopia e a taxa de recidiva de hanseníase.³⁹ Além disso, as recidivas foram associadas a índices baciloscópicos mais elevados no momento do diagnóstico de MH, acarretando maior necessidade de monitoramento desses pacientes.

Cerca de um terço dos pacientes tiveram alta do primeiro tratamento há mais de 20 anos, outros quase 40%, há mais de 10 anos, o que gerou limitações na nossa pesquisa quanto ao registro dos resultados do exame baciloscópico ao longo do acompanhamento desses pacientes.

Um outro importante exame complementar no contexto das recidivas de hanseníase é a realização do exame histopatológico. Do total de casos, 80 (67,8%) realizaram o exame histopatológico para o diagnóstico de recidiva neste presente estudo. Esses resultados não são encontrados em outros trabalhos, como os realizados por Brito e coautores (2005) que realizou este exame em apenas 14,1% dos casos, e por Ferreira e colaboradores (2012) que teve um percentual de 49,1% do exame realizado.^{46, 49} Ainda segundo Brito e coautores (2005) o motivo que explica a baixa frequência desse exame seria a indisponibilidade insumos materiais, estruturais, além de recursos humanos para a sua realização.⁴⁶

Dos 80 exames histopatológicos realizados, quase metade (46,25%) dos casos tiveram o diagnóstico de hanseníase virchowiana ou borderline virchowiana feitos pela equipe de dermatopatologia da FUHAM.

Vale ressaltar que o exame histopatológico faz parte dos critérios diagnósticos de recidiva de MH em diversos estudos.^{45, 58, 63, 69, 73}

Além da baciloscopia e da histopatologia, outra técnica utilizada nos pacientes desta pesquisa foi a reação de polimerase em cadeia, não para a confirmação diagnóstica de recidiva, mas para a detecção de resistência medicamentosa das cepas de *M. leprae*, realizada em 51 (43,2%) pacientes. Em nosso estudo, dos 51 casos em que foi investigado o perfil de resistência, foram encontrados 4 casos de resistência à dapsona e 1 caso de resistência à ofloxacina.

A resistência medicamentosa é causa de falência terapêutica. No Brasil, aponta-se uma frequência em torno de 10% de resistência à dapsona entre as recidivas, semelhante ao descrito no mundo.^{23, 29} Em nossa pesquisa, foi verificado um percentual de 7,8% de resistência a este fármaco.

A efetividade das ações de controle da hanseníase podem ser avaliadas pela proporção de doentes que recebem alta por cura.⁴⁶ Neste presente estudo, 100 (84,8%) pacientes receberam alta por cura, o que demonstra um desfecho favorável para a maioria dos pacientes, destacando-se a efetividade do acompanhamento realizado na FUHAM.

A falta de critérios e índices padronizados para avaliar a recaída nos diferentes serviços de saúde dificulta a comparação do número de casos. Muitos autores adotaram a definição de recidiva da OMS.^{59, 62, 69} Além disso, Bona e colaboradores (2015), adotaram

seus próprios critérios, em que apenas o índice bacilar positivo é considerado para o diagnóstico.⁴⁷

É importante destacar que são necessários novos estudos com o intuito de diferenciar reinfecção e recidiva. Esta distinção, a nível molecular, depende do sequenciamento e da análise do genoma completo do *M. leprae*, não podendo se excluir a possibilidade de que, em áreas hiperendêmicas de hanseníase, uma proporção ainda desconhecida de casos relatados de recidivas possam, na realidade, corresponderem a casos de infecção por outras cepas.⁴³

Como limitação do presente estudo, não conseguimos identificar a frequência de reforço da vacina BCG nos casos relacionados à recidiva de hanseníase pela indisponibilidade de informação nos prontuários e nas fichas de notificação do SINAN, reiterando que essa informação, se disponível nestas ferramentas, poderia estar presente no banco de dados das instituições para fomentar pesquisas futuras.

7 CONCLUSÕES

O conhecimento das características clínico-epidemiológicas e laboratoriais dos casos de recidiva de hanseníase é necessário para nortear a formulação de critérios que possam definir com melhor clareza o diagnóstico da recidiva de hanseníase. Investimento nos vários aspectos laboratoriais, incluindo exames consagrados como a baciloscopia e a histopatologia, que em vários estudos foram realizados aquém do preconizado por falta de insumos, podem ajudar no aumento do número de confirmações diagnósticas da recidiva desta doença, bem como na distinção entre os episódios reacionais, uma vez que em centros de referência com equipe capacitada, a utilidade desses exames merece destaque, como apresentado na presente pesquisa. Em adição, o futuro aponta para a necessidade de reforço de investimento nas técnicas de biologia molecular, que já é realizado em diversos centros, tanto no Brasil como no exterior, com a pesquisa da resistência medicamentosa, para ajustes no esquema terapêutico, e com o sequenciamento do genoma para diferenciação entre reinfecção e recidiva. Portanto, o acompanhamento longitudinal dos pacientes mesmo após a alta de um episódio de recidiva, é de extrema relevância, bem como a busca ativa dos contactantes, pois os casos de recidiva podem surgir mesmo após décadas após a alta por cura. Dessa forma, com

essas medidas pode-se minimizar o surgimento de incapacidades que são causadoras de morbidade significativa para esses pacientes.

8 PRODUTO

Foi elaborada nota técnica com a descrição do número de recidivas e características clínicas e epidemiológicas das recidivas notificadas no período do estudo.

Dados do presente estudo foram utilizados na elaboração do artigo “Late relapses in leprosy patients in Brazil: 10-year post-trial of uniform multidrug therapy (U-MDT/CT-BR)”, publicado no jornal científico internacional “The Brazilian Journal of Infectious Diseases”, em abril de 2024. Esse trabalho foi resultado da cooperação com a Universidade de Brasília (Núcleo de Medicina Tropical), Fundação Oswaldo Cruz (Escola de Governo, Fiocruz Brasília), Universidade Federal de Goiás (Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública) e Universidade Federal Fluminense (Departamento de Epidemiologia e Bioestatística) (Anexo 5).

9 REFERÊNCIAS

- 1- Pfaltzagraff RE, Bryceson A. Clinical Leprosy. In: Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Leprosy. 2. ed. Churchill Livingstone: New York and Edinburg; 1979. p.15-30.
- 2- Talhari S, Penna GO, Gonçalves HS, Oliveira MLW. Aspectos Gerais da Hanseníase, Agente Etiológico, Transmissão, Patogenia, Classificação, Manifestação Clínica, Diagnóstico. In: Talhari S, Penna GO, Gonçalves HS, Oliveira MLW. Hanseníase. 5. ed. Di Livros: Rio de Janeiro; 2015. p.1-94-172.
- 3- World Health Organization. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Leprosy. [S. l.]: WHO, c2018. Disponível em:<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 01 dez. 2022.
- 4- World Health Organization. Global strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (Plan period: 2006-2010). Geneva; 2005.
- 5- World Health Organization. Study Group on Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva; 1982. (WHO-Technical Report Series, 675)
- 6- Ministério da Saúde (BR). Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Controle da Hanseníase em Serviços Básicos de Saúde. 4º Congresso Brasileiro de Hansenologia; 1982. Porto Alegre; Rio Grande do Sul, Brasil.
- 7- Andrade V. Implementação da PQT/OMS no Brasil. Hansen 2. Int 2006; 31(1): 23-31.
- 8- Ministério da Saúde (BR). Relatório de Consultoria sobre Avaliação do Programa de Controle de Hanseníase no Brasil. Brasília: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde/Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária; 1985.

- 9- Ministério da Saúde (BR). Proposta para implantação de esquemas Multidrogas OMS. Brasília: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde/Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária; 1985.
- 10- Ministério da Saúde (BR). Manual de Normas e Procedimentos para Implantação de esquemas Multidrogas OMS. Brasília: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde/Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária; 1986.
- 11- Ministério da Saúde (BR). Relatório do Grupo Técnico: Instruções Normativas, Regulamentação Referente a Portaria Ministerial n. 862/GM de 07/08/92. (mimeo). Brasília: Fundação Nacional de Saúde/Centro Nacional de Epidemiologia/Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária; 1992.
- 12- Andrade VLG, Marques AB, Cunha LHV, Avelaira JCR. Feasibility of Multidrug Therapy (MDT) in Hansen's Disease in urban population - Curupaiti State Hospital. *International Journal of Leprosy* 1987; 55(3):435-40.
- 13- Biot MPN. Multidrogaterapia hansênica - resultado no acompanhamento de 480 pacientes no município de São Gonçalo, após 7 anos [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 1993.
- 14- Brasil MTLRF, Opromolla DVA, Marziliak MLC, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *International Journal of Leprosy* 1996; 64(2):97-104.
- 15- Gallo MEN, Garcia CC, Nery JAC. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen int* 1995; 20(2):5–8.
- 16- World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2022: new paradigm – control to elimination. *Wkly Epidemiol Rec*, 2023; 98(37): 409–430.

- 17- Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. *Wkly Epidemiol Rec*, 2020; 95(36): 417–440.
- 18- Global leprosy (Hansen disease) update, 2020: impact of COVID-19 on global leprosy control. *Wkly Epidemiol Rec*, 2021; 96(36): 421–444.
- 19- Global leprosy (Hansen disease) update, 2021: moving towards interruption of transmission. *Wkly Epidemiol Rec*, 2022; 97(36): 429–450.
- 20- De Barros, B., Lambert, S. M., Negera, E., De Arquer, G. R., Sales, A. M., Darlong, J., ... & Walker, S. L. (2021). An assessment of the reported impact of the COVID-19 pandemic on leprosy services using an online survey of practitioners in leprosy referral centres. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 115(12), 1456-1461.
- 21- World Health Organization. COVID-19: WHO issues interim guidance for implementation of NTD programmes. Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/news/COVID19-WHO-interim-guidance-implementation-NTD-programmes/en/ [accessed 1 September 2020].
- 22- Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.
- 23- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria Nº 3.125, de 7 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 07 out 2010.
- 24- Diório, S. M., Rosa, P. S., Belone, A. D. F. F., Sartori, B. G. C., Trino, L. M., Baptista, I. M. F. D., ... & Ura, S. (2009). Recidivas associadas à resistência a drogas na hanseníase. *Hansenologia Internationalis: hanseníase e outras doenças infecciosas*, 34(1), 37-42.

- 25- Gelber RH, Balagon MVF, Cellona RV. The relapse rate in MB. leprosy patients treated with 2-years of WHO-MDT is not low. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis* 2004; 72(4): 493-500.
- 26- Gallo, M. E. N., Grossi, M. A. F., Sena, A. S. Avaliação de critérios clínico-epidemiológicos de casos de hanseníase notificados como recidiva no período de 2007 a 2009. *Hansen Int.* 2010; 35(2) Suppl. 1
- 27- Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol* 21. *Venereol Leprol.* 2009; 75(2): 126-35.
- 28- Recidiva e resistência em hanseníase. *Rev Saúde Pública*, 2011;45(3):631-3. Informes Técnicos Institucionais. Instituto Lauro de Souza Lima, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde.
- 29- Rosa PS. A questão da recidiva associada à resistência medicamentosa em hanseníase. *Hansen Int.* 2011; 36(1), p. 7.-8
- 30- Jensen RW, Rivest J, Li W, Vissa V. DNA fingerprinting of *Mycobacterium leprae* strains using variable number tandem repeat (VNTR) - fragment length analysis (FLA). *J Vis Exp.* 2011 Jul 15;(53):e3104.
- 31- Li W, Matsuoka M, Kai M, Thapa P, Khadge S, Hagge DA, Brennan PJ, Vissa V. Real-Time PCR and High-Resolution Melt Analysis for Rapid Detection of *Mycobacterium leprae* Drug Resistance Mutations and Strain Types. *J Clin Microbiol.*
- 32- Kai M, Matsuoka M, Nakata N, Maeda S, Gidoh M, Maeda Y. 16. Diaminodiphenylsulfone resistance of *Mycobacterium leprae* to mutation in the dihydropteroate synthase gene. *FEMS Microbiol Lett.* 1999; 177(2): 231-5.

- 33- Honoré N, Cole ST. Molecular basis of rifampin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Antimicrob agents chemother* 1993; 37: 414-8.
- 34- Ferreira, S. M. B., Ignotti, E., & Gamba, M. A. (2011). Fatores associados à recidiva em hanseníase em Mato Grosso. *Revista de Saúde Pública*, 45, 756-764.
- 35- Ferreira SB, Ignotti E, Gamba MA. Recidivas de casos de hanseníase no Estado de Mato Grosso. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(4): 1-7.
- 36- Shen J, Liu M, Zhang J, Su W, Ding G. Relapse in MB leprosy patients treated with 24 months of MDT in South West China: a short report. *Lepr Rev* 2006; 77: 219- 24.
- 37- Brasil, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022: pela primeira vez, desde 1991, a maior parte da população do Brasil se declara parda. 2024 [cited 2024 Aug 7]. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38719-censo-2022-pela-primeira-vez-desde-1991-a-maior-parte-da-populacao-do-brasil-se-declara-parda> [accessado em 20 de nov. 2024].).
- 38- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Educação (PNAD) 2023. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102068_informativo.pdf
- 39- Penna, G. O., Pontes, M. A. D. A., Talhari, S., Goncalves, H. D. S., Talhari, C., Pessoa, A. D. S., ... & Penna, M. L. F. (2024). Late relapses in leprosy patients in Brazil: 10-year post-trial of uniform multidrug therapy (U-MDT/CT-BR). *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 28(2), 103745.
- 40- do Nascimento, A. C. M., dos Santos, D. F., Antunes, D. E., Gonçalves, M. A., de Oliveira Santana, M. A., de Carvalho Dornelas, B., ... & Goulart, I. M. B. (2022). Leprosy relapse: a retrospective study on epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects at a Brazilian referral center. *International Journal of Infectious Diseases*, 118, 44-51.

- 41- Butlin CR , Pahan D , Maug AKJ , Withington S , Nicholls P , Alam K , et al .
Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh- preliminary results.
Lepr Rev 2016;87:171–82 .
- 42- Prabu R , Manickam P , Mahalingam VN , Jayasree P , Selvaraj V , Mehendale SM
. Re- lapse and deformity in 2177 leprosy patients released from treatment with MDT
between 2005 and 2010 in South India: A retrospective cohort study. Lepr Rev
2015;86:345–55 .
- 43- Stefani MMA, Avanzi C, Bühner-Sékula S, Benjak A, Loiseau C, Singh P, et al.
Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in
recurrent leprosy cases. PLoS Negl Trop Dis 2017;11. doi: 10.1371/journal.pntd.0
0 05598 .
- 44- Abdul KS. An analysis of relapsed leprosy cases. Indian J Dermatol Venereol
Leprol. 2000 May-Jun;66(3):126-8. PMID: 20877052.
- 45- Suite M. Relapse rates following leprosy multidrug therapy. West Indian Med J.
2000 Sep;49(3):210-1. PMID: 11076211.
- 46- Brito, M. D. F. D. M., Ximenes, R. A. A., & Gallo, M. E. N. (2005). Retreatment of
leprosy relapse. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80, 255-260.
- 47- Bona, S. H., Silva, L. O. B. D. V., Costa, U. A., Holanda, A. O. D. N., & Campelo,
V. (2015). Recidivas de hanseníase em Centros de Referência de Teresina, Piauí,
2001-2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24, 731-738.
- 48- Pandian TD, Sithambaram M, Bharathi R, Ramu G. A study of relapse in non
lepromatous and intermediate groups of leprosy. Indian J Lepr. 1985 Jan-
Mar;57(1):149-58.

- 49- Ferreira, S. M. B., Ignotti, E., & Gamba, M. A. (2012). Características clínico-laboratoriais no retratamento por recidiva em hanseníase. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 15, 573-581.
- 50- Diniz, L. M., Moreira, M. V., Puppim, M. A., & Oliveira, M. L. W. D. R. D. (2009). Estudo retrospectivo de recidiva da hanseníase no Estado do Espírito Santo. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42, 420-424.
- 51- Gebre S, Paul S, Peter B. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr Rev*. 2000; 71: 325-31.
- 52- Marchoux chemotherapy group. Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampicin-containing combined regimens. *Int J Lepr Other Mycobact*. 1992; 60: 525-35.
- 53- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.125, de 07 de outubro de 2010. Aprova as diretrizes para vigilância, atenção e controle da hanseníase. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, (DF), 2010.
- 54- Gallo MEN, Oliveira MLW. Recidivas e reinfecção em hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30(3):351-7.
- 55- Linder K, Zia M, Kern WV, Pfau RKM, Wagner D. Relapses vs. reactions in multibacillary leprosy: proposal of new relapse criteria. *Trop Med Int Health*. 2008;13(3):295-309
- 56- Walters MFR. Distinguishing between relapse and late reversal reaction in multidrug (MDT) – treated BT leprosy. *Lepr Rev*. 2001;72(3):337-44.
- 57- Ximenes RAA, Gallo MEN, Brito MFM. Retreatment in Leprosy: a case-control study. *Rev Saude Publica*. 2007;41(4):632-7. DOI:10.1590/S0034-89102006005000037

- 58- Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV, Ganapati RR, Antia NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev.* 2005;76(3):241-52.
- 59- Lobo D. Treatment failures with multidrug therapy. *Lepr Rev.* 1992; 63: 93-8.
- 60- Becx-bleuminck M. Relapse among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience of the ALERT - Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr Other Mycobact.* 1992; 60: 525-35.
- 61- Oliveira MLWDR. Cura da hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco. [Tese de Doutorado] Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.1996. p.113.
- 62- Balagon, M. F., Cellona, R. V., Dela Cruz, E., Burgos, J. A., Abalos, R. M., Walsh, G. P., ... & Walsh, D. S. (2009). Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(5), 895.
- 63- Cellona RV, Balagon MVF, Dela Cruz E, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term efficacy of 2-year WHO multiple drug therapy (MDT) in multibacillary (MB) leprosy patients. *Int J Leprosy* 2003; 71(4): 308-19.
- 64- Las Aguas, JT. Recaidas en Hanseniasis: Experiencia personal. *Hansen Int.* 1997;22:5-9.
- 65- Jamet P, Baohong J. The Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long term follow-up multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Lepr Other Mycobact.*1995; 63: 195-201.
- 66- Guerrero-Guerrero MI , Muvdi-Arenas S , León-Franco CI . Relapses in multibacillary leprosy patients: a retrospective cohort of 11 years in Colombia. *Lepr Rev* 2012;83:247–60 .

- 67- Sena IVDO, Da Silva Machado R, Mendes de Brito BA, Evangelista de Araújo TM, Freitas da Silva GR, Leite Rangel Andrade EM. Relapsed Cases Of Leprosy In A Hyperendemic City In Northeast Brazil. *Int Arch Med* 2017;10. doi: 10.3823/2411 .
- 68- Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N. Mycobacterium leprae and leprosy: a compendium. *Microbiol Immunol* 2001;45:729–36. doi: 10.1111/j.1348-0421.2001.tb01308.x .
- 69- Girdhar BK, Girdhar A, Kumar A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Lepr Rev* 2000; 71: 144-53.
- 70- Opromola DVA. Ação terapêutica das drogas anti-hansênicas e evidências de persistência microbiana nos casos paucibacilares. Editorial. *Hansen Int* 2004; 29(1): 1-3.
- 71- Bhatia AS, Katoch K, Narayanan RB, Ramu G, Mukherjee A, Lavania RK. Clinical and histopathological correlation in the classification of leprosy. *Intl J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; 61: 433-8.
- 72- Premalatha P, Renuka I, Meghana A, Devi S, Charyulu P, Sampoorna G. Utility of bacillary index in slit skin smears in correlation with clinical and histopathological alterations in Hansen's disease: An attempt to revive a simple useful procedure. *Ann Med Health Sci Res* 2016;6:181. doi: 10.4103/2141-9248.183936 .
- 73- Rodriguez G, Pinto R, Laverde C, Sarmiento M, Riveros A, Valderrama J et al. Recidivas postratamiento de la lepra multibacilar. *Biomédica* 2004; 24: 133-9.

10 ANEXOS

ANEXO 1

AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE NOS PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA NO PERÍODO DE 2016 A 2022

Nome: _____

Sexo: () F () M

Cor/Etnia: _____

Telefone: _____

Procedência (Cidade/Bairro): _____

Ocupação: _____ Renda familiar: _____

Quantidade de pessoas que moram no domicílio: _____

Comorbidades: _____

Transporte próprio para ida às consultas: () SIM () NÃO

Moradia: () Própria () Alugada

Etilismo: () SIM () NÃO

Tabagismo: () SIM () NÃO

AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE NOS PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA NO PERÍODO DE 2016 A 2022

Data do diagnóstico de hanseníase: _____ Idade ao diagnóstico: _____
Classificação operacional ao diagnóstico: () PB () MB
Forma clínica ao diagnóstico: () I () T () D () VV
Baciloscopia: () Positiva () Negativa
Grau de incapacidade: () 0 () 1 () 2 () 3 () Não avaliado/informado
Data do início do tratamento de hanseníase: _____
Tratamento utilizado no diagnóstico: _____
Data do término do tratamento: _____
Tempo de tratamento: _____
Episódios reacionais durante o tratamento: () SIM () NÃO
() Tipo 1 () Tipo 2 () Tipo 1 e 2 () Neurites
Irregularidade no tratamento da hanseníase: () SIM () NÃO
Doses de BCG administradas: () 0 () 1 () 2

Data do diagnóstico de recidiva de hanseníase: _____
Idade à recidiva: _____
Classificação operacional à recidiva: () PB () MB
Forma clínica à recidiva: () I () T () D () VV
Baciloscopia: () Positiva () Negativa
Grau de incapacidade: () 0 () 1 () 2 () 3 () Não avaliado/informado
Data do início do tratamento da recidiva de hanseníase: _____
Tratamento utilizado na recidiva: _____
Data do término do tratamento da recidiva: _____
Tempo de tratamento da recidiva: _____
Episódios reacionais durante o tratamento: () SIM () NÃO
() Tipo 1 () Tipo 2 () Tipo 1 e 2 () Neurites
Investigação de resistência bacteriana: () SIM () NÃO
Irregularidade no tratamento da recidiva de hanseníase: () SIM () NÃO

ANEXO 2

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

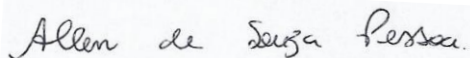
Eu, Allen de Souza Pessoa, responsável pela pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE, NOS PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA, NO PERÍODO DE 2016 A 2022”, por este termo, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE), conforme justificativa exposta abaixo.

Justificativa: Trata-se de estudo transversal, descritivo, no qual a fonte dos dados será o banco de dados do SINAM e o prontuário de paciente atendidos na FUHAM, com diagnóstico de recidiva da hanseníase, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022. Por ser estudo retrospectivo não será possível coletar a anuência do TCLE de cada indivíduo participante. Reitero que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

Asseguro ainda o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante (se for o caso); asseguro a confidencialidade e não utilização das informações obtidas para o estudo proposto em prejuízo dos participantes diretos e indiretos; os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo.

Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) de todos os participantes, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

Manaus, 10 de agosto de 2023.



Allen de Souza Pessoa

ANEXO 3

Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

Nós, abaixo assinados, pesquisadoras envolvidas no projeto de título “AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE, NOS PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA, NO PERÍODO DE 2016 A 2022”, nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados pessoais coletados nos prontuários dos pacientes e banco de dados do SINAM, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e as Resoluções CNS 466/12 e CNS 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Informamos que os dados a serem coletados dizem respeito a pacientes diagnosticados com recidiva de hanseníase, na FUHAM, no período de janeiro de 20 questão ocorridos no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022.

Uma via deste documento fica com os pesquisadores e a outra com o representante da Instituição.

Manaus, 10 de agosto de 2023.

Envolvidos na manipulação e coleta dos dados:

	Nome completo	CPF	Assinatura
1	Allen de Souza Pessoa	00461908212	<i>Allen de Souza Pessoa</i>
2	Carolina Chrusciak Talhari Cortez	63308380200	<i>Carolina C. Talhari Cortez</i>
3	Valderiza Lourenço Pedroza	20076991253	<i>Valderiza L. Pedroza</i>

ANEXO 4

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS RECIDIVAS DE HANSENÍASE, NOS PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR ALFREDO DA MATTA, NO PERÍODO DE 2016 A 2022

Pesquisador: ALLEN DE SOUZA PESSOA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74316023.8.0000.0002

Instituição Proponente: Fundação Alfredo da Matta

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.435.174

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores, "trata-se de estudo observacional, descritivo e transversal. As fontes de informações para pesquisa serão o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e prontuários de pacientes da FUHAM (ver item Detalhamento das Informações Básicas do Projeto).

A equipe da pesquisa foi informada apenas nas Informações Básicas do Projeto e segundo o documento, contará com:

- a) ALLEN DE SOUZA PESSOA (responsável principal);
- b) Carolina Chrusciak Talhari Cortez;
- c) Valderiza Lourenço Pedrosa

A amostra (cerca de 150) será escolhida dentro do período de janeiro de 2016 a dezembro de 2022 (6 anos).

Crerios de Inclusão:

- a) ambos os sexos;
- b) idade igual ou superior a 18 anos;

Endereço: Rua Codaças, nº 24, Sala 14, 1º Andar
Bairro: Cachoeirinha **CEP:** 69.065-130
UF: AM **Município:** MANAUS
Telefone: (92)3632-5872 **Fax:** (92)3632-5802 **E-mail:** cep@fuam.am.gov.br

Continuação do Parecer: 6.435.174

- c) recidiva;
- d) atendidos na FUHAM
- e) 2016-2022

Critério de Exclusão:

Serão excluídos todos aqueles que apresentaram aspectos confundidores como reação hansênica tipo 1 ou tipo 2, no período avaliado ou com dados incompletos no histórico clínico ou laboratorial.

Os pesquisadores apresentaram hipóteses descritas assim: "Avaliação clínico-epidemiológica do perfil de pacientes que apresentaram recidiva de hanseníase entre o período de 2016 a 2022 em um centro especializado (Fundação Hospitalar Alfredo da Matta) em hanseníase como medida de reforço em saúde pública e monitoramento dos casos em questão, com a perspectiva de preparar o serviço para os novos casos".

Coleta dos dados

Serão coletadas e analisadas as variáveis de sexo, idade, raça autodeclarada, escolaridade, naturalidade, classificação clínica ao diagnóstico inicial e esquema terapêutico utilizado e HÁBITOS DE VIDA (GRIFO NOSSO) (ver item Detalhamento das Informações Básicas do Projeto). Informações detalhadas dos demais dados foram apresentadas no Anexo 1 do Projeto Detalhado (ProjetoFinal_Allen).

Análise dos dados

Os dados serão inseridos em ficha clínica elaborada para o presente projeto.

Metodologia de Análise dos Dados

Os pesquisadores pretendem fazer análise estatística descritiva das distribuições de frequência absoluta e relativa. Eles pretendem utilizar o chamado Teste G para os anos de 2017-2023.

Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar
Bairro: Cachoeirinha CEP: 69.065-130
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3632-5872 Fax: (92)3632-5802 E-mail: cep@fuam.am.gov.br

Continuação do Parecer: 6.435.174

Ainda em relação ao Teste G, os pesquisadores detalham que "O teste G será utilizado para independência dos grupos trabalhados, onde também poderia indicar que variações tendem a ocorrer apenas por variação amostral, mas que em presença de significância podem refletir nas ações de saúde pública, identificação de novos casos por rastreio ou outras variantes também próprias à epidemiologia ou sociodemografia da doença."

Para avaliação da totalidade dos dados, os pesquisadores pretendem utilizar o teste "qui-quadrado de aderência", pois segundo os autores da pesquisa "Na avaliação do teste qui-quadrado de aderência é válido a partir do princípio em que demonstra ausência de proporções que seriam esperadas iguais em p-valor significativo." Por fim, os autores informam utilizarão o Excel e o Word para a elaboração das tabelas com os dados.

CRONOGRAMA

O cronograma das Informações Básicas do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2214516) e o do Projeto Detalhado (ProjetoFinal_Allen) contém prazos exequíveis. Pede atenção à Coleta dos dados que tinha previsão para início em 15/09/2023 e término em 31/12/2023.

Por fim, os pesquisadores optaram por não manter sigilo da íntegra do projeto de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos foram assim definidos pelos pesquisadores:

- a) objetivo primário: Identificar a frequência de recidiva da hanseníase, em pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), no período de 2016 a 2022.
- b) objetivos secundários:

1. Identificar a frequência dos casos de recidiva nos pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), no período de 2016 a 2022;
2. Apresentar as características clínico-epidemiológicas dos casos classificados como recidiva de hanseníase, como sexo, idade, forma clínica, classificação operacional e as datas do diagnóstico, alta e recidiva de hanseníase.

Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar
Bairro: Cachoeirinha CEP: 69.065-130
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3632-5872 Fax: (92)3632-5802 E-mail: cep@fuam.am.gov.br

Continuação do Parecer: 6.435.174

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Nas Informações Básicas do Projeto, os pesquisadores informaram que "A pesquisa não apresenta risco ao paciente". Contudo, apesar de aparentemente incipiente, os autores apresentaram na sequência as cautelas que terão com os dados coletados: "Os dados serão protegidos de forma confidencial, sem divulgação de nomes ou identidade dos participantes."

Procurou-se mais informações sobre possíveis riscos tanto nas Informações Básicas do Projeto quanto no Projeto Detalhado, mas não foram encontradas informações adicionais além destas já citadas.

Benefícios:

Os pesquisadores apresentaram assim os benefícios apenas nas Informações Básicas do Projeto: "A pesquisa traz benefícios para a população amazonense e brasileira por contribuir para a melhoria da organização dos serviços de saúde e boas práticas em hanseníase, bem como no conhecimento do perfil dos pacientes que estão adoecendo mais em hanseníase e com apresentação de recidivas."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é interessante, pois Identificar o perfil clínico epidemiológico dos casos de recidiva de hanseníase nos pacientes atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta poderá ajudar nas ações de prevenção de recidivas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a) Cronograma: ficar atendo à proposta de realizar a pesquisa entre outubro e dezembro de 2023;
- b) Solicitação de Dispensa do TCLE: de acordo;
- c) Folha de rosto: de acordo

Recomendações:

Observar o ajuste das demais etapas previstas no cronograma, visto que a coleta de dados estava

Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar
Bairro: Cachoeirinha CEP: 69.065-130
UF: AM Município: MANAUS
Telefone: (92)3632-5872 Fax: (92)3632-5802 E-mail: cep@fuam.am.gov.br

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.435.174

prevista para iniciar em 15/09/2023 e o início da pesquisa só pode ocorrer após a aprovação do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há problemas que impeça a aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acompanha o parecer da relatoria pela aprovação. Atentar o item recomendações.

Encaminhar relatórios parciais(abril 2024) e final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2214516.pdf	16/09/2023 22:34:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoFinal_Allen.pdf	16/09/2023 22:32:52	ALLEN DE SOUZA PESSOA	Aceito
Outros	TCUD.pdf	16/09/2023 22:32:33	ALLEN DE SOUZA PESSOA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	16/09/2023 22:30:49	ALLEN DE SOUZA PESSOA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Assinada.pdf	16/09/2023 22:30:20	ALLEN DE SOUZA PESSOA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 19 de Outubro de 2023

Assinado por:

Camila Gurgel dos Santos da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar

Bairro: Cachoeirinha

CEP: 69.065-130

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3632-5872

Fax: (92)3632-5802

E-mail: cep@fuam.am.gov.br



The Brazilian Journal of INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original Article

Late relapses in leprosy patients in Brazil: 10-year post-trial of uniform multidrug therapy (U-MDT/CT-BR)



Gerson Oliveira Penna ^{a,b,*}, Maria Araci de Andrade Pontes ^c,
Sinésio Talhari ^d, Heitor de Sá Gonçalves ^c, Carolina Talhari ^d,
Allen de Souza Pessoa ^e, Valderiza Pedroza ^d, Samira Bühner-Sékula ^f,
Mariane Martins de Araujo Stefani ^f, Maria Lucia Fernandes Penna ^g

^a Universidade de Brasília, Núcleo de Medicina Tropical, Brasília, DF, Brazil

^b Fundação Oswaldo Cruz, Escola de Governo Fiocruz Brasília, Brasília, DF, Brazil

^c Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia, Fortaleza, CE, Brazil

^d Fundação Hospitalar de Dermatologia Tropical e Venereologia Alfredo da Matta, Manaus, AM, Brazil

^e Universidade do Estado do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia, Manaus, AM, Brazil

^f Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia, GO, Brazil

^g Universidade Federal Fluminense, Departamento de Epidemiologia e Bioestatística, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 February 2024

Accepted 16 April 2024

Available online 30 April 2024

Keywords:

Leprosy

Relapse

Clinical trial

Uniform multidrug therapy

ABSTRACT

Background: Leprosy is a neglected dermato-neurologic, infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* or *M. lepromatosis*. Leprosy is treatable and curable by multidrug therapy/MDT, consisting of 12 months rifampicin, dapsone and clofazimine for multibacillary/MB patients and for 6 months for paucibacillary/PB patients. The relapse rate is considered a crucial treatment outcome. A randomized Controlled Clinical Trial (U-MDT/CT-BR) conducted from 2007–2012 compared clinical outcomes in MB patients after 12 months regular MDT/R-MDT and 6 months uniform MDT/U-MDT in two highly endemic Brazilian areas. **Objectives:** To estimate the 10 years relapse rate of MB patients treated with 6 months U-MDT.

Methods: The statistical analyses treated the data as a case-control study, sampled from the cohort generated for the randomized trial. Analyses estimated univariate odds ratio and applied logistic regression for multivariate analysis, controlling the confounding variables.

Results: The overall relapse rate was 4.08 % 4.95 % (16 out of 323) in the U-MDT group and 3.10 % (9 out of 290) in the regular/R-MDT group. The difference in relapse proportion between U-MDT and R-MDT groups was 1.85 %, not statistically significant (Odds Ratio = 1.63, 95 % CI 0.71 to 3.74). However, misdiagnosis of relapses, may have introduced bias, underestimating the force of the association represented by the odds ratio.

* Corresponding author.

E-mail address: gpenna@gpenna.net (G.O. Penna).

<https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.103745>

1413-8670/© 2024 Sociedade Brasileira de Infectologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Conclusions: The relapse estimate of 10 years follow-up study of the first randomized, controlled study on U-MDT/CT-BR was similar to the R-MDT group, supporting strong evidence that 6 months U-MDT for MB patients is an acceptable option to be adopted by leprosy endemic countries worldwide.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT00669643.

© 2024 Sociedade Brasileira de Infectologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Introduction

Mycobacterium leprae is a highly infectious microorganism with low virulence, resulting in only a small proportion of infected individuals manifesting disease. The clinical manifestations of leprosy encompass a broad spectrum of dermato-neurologic manifestations, reflecting the interaction between the bacilli and the host's immune response.¹ Leprosy control programs primarily rely on early diagnosis and treatment, aiming to eliminate infectious sources and to interrupt *M. leprae* transmission chain. In 1997, the World Health Organization (WHO) proposed an operational classification system based on the number of skin lesions as a proxy for bacteriological load. Two Multidrug Therapy (MDT) regimens for leprosy were proposed: twelve months of daily dapsone plus clofazimine and monthly rifampicin doses for multibacillary/MB patients (> 5 skin lesions),² while daily dapsone and monthly rifampicin doses³⁻⁵ regimen was employed for paucibacillary/PB patients (≤5 skin lesions). After the WHO recommendation in 2021, Brazil officially adopted a unified treatment with dapsone, clofazimine and rifampicin to all leprosy cases, regardless of being classified as a MB or a PB patient, however lasting six months for PB patients and 12 months for MB patients. In leprosy, the relapse rate has been considered a crucial treatment outcome.⁶ The duration of treatment for leprosy and tuberculosis has always been a controversial topic.⁶

The multidrug therapy for leprosy recommended by the WHO reduced the duration of treatment, resulting in a decline of disease prevalence, however without an impact on incidence, as many countries continue to report high detection rates. Globally the COVID-19 pandemic caused an important impact on the notifications of new leprosy cases and on the detection rate, with a significant reduction from 202,475 cases in 2019 to 140,594 cases in 2021. Compared to 2021 data, in 2022 174,087 new leprosy cases were reported representing an increase of 23.8%, still around 15% lower than the total rate recorded in 2019.^{7,8}

Since the implementation of MDT in the early 1980s, no new standard treatment scheme has been proposed for leprosy. In many endemic countries, leprosy remains an uncontrolled infectious disease and the effectiveness of diagnosis, treatment, and control programs remains challenging.⁹

In theory the duration of treatment plays a pivotal role in preventing relapse in leprosy and the use of three antibiotic drugs is important to prevent the selection of resistant bacilli.¹⁰

A randomized Controlled Clinical Trial (U-MDT/CT-BR) was conducted from 2007–2012 in two highly endemic Brazilian areas to compare clinical outcomes in MB patients after 12 months regular MDT/R-MDT and 6 months uniform MDT/U-MDT.¹¹ The aim of the current study was to analyse the relapse

rates of MB leprosy patients, 10 years after the completion of the uniform 6 months drug regimen (U-MDT/CT-BR)¹¹ compared to the regular 12 months MDT regimen. This study was based on well-documented medical registers of the U-MDT/CT-BR trial's participants in two highly endemic leprosy settings in Brazil.

Methods

The complete methods, details and results of the U-MDT/CT-BR randomized Controlled Clinical Trial were described previously¹¹ and in this study only pertinent information is reported. In brief, the U-MDT/CT-BR trial was conducted in two healthcare units, designed by the Brazilian Ministry of Health as National Reference Centres for Leprosy: Dona Libânia Dermatology Centre, located in Fortaleza, Ceará state, Northeast Brazil and Alfredo da Matta Foundation located in Manaus, Amazonas state, North Brazil. Both centres are responsible to treat all relapse cases in each town, as well as complex cases referred by the local general physicians in primary health units. This attribute allowed us the strategy to link the reported relapse cases to the 613 leprosy patients originally enrolled in the U-MDT/CT-BR Controlled Clinical Trial, since trial's participants also had a general registration file in each unity, in which the participation in the trial was flagged. Initially, a search and analysis of SINAN (National System of Notifiable Diseases) data was carried out to identify all the relapses that had occurred in the two participating centers between 2017 and 2022, in which a total of 393 leprosy relapses were identified. Among these, 25 patients were identified as participants of the U-MDT/CT-BR trial. The clinical and laboratory data of these patients were obtained from the individual Case Report Forms (CRFs) and from the medical records and compared with the data from study patients who did not relapse.

The statistical analyses treated the data as a case-control study sampled from the cohort generated in the randomized trial, estimating univariate odds ratio, and applying logistic regression for multivariate analysis, controlling the confounding variables.

The definition of relapses (CASES) was MB leprosy patients enrolled at U-MDT/CT-BR trial that attended any of the two recruiting centres after the completion of MDT due to the reappearance of signs and symptoms, not related to leprosy reactions, and/or symptomatic patients that had an increase in the Bacillary Index (BI), compared to the last BI reported after treatment completion. CONTROLS were defined as: MB leprosy patients enrolled at U-MDT/CT-BR trial who did not attend any of the enrolling centres and those who were assisted for causes other than relapses.

Originally, to evaluate the Bacilloscopic Index (BI) trend over time, from 180 days after the onset of treatment to the end of the follow-up of the clinical trial (5 years), we have previously fixed a multilevel linear model with mixed effects, i.e., a random intercept model.¹¹ According to this model, the average BI (aBI) was the independent variable, and the dependent variables were time (in days), initial aBI (iBI) continuous and categorized as high (iBI ≥ 4) and low (iBI < 4), study arm (U-MDT = 1 and R-MDT = 0), relapse (present or not) and three interaction variables combining BI level, study arm and relapse time (days). For this analysis, time zero was considered from 180 days after the onset of treatment i.e., the time in which MB patients were randomized into R-MDT (12 months) or U-MDT (6 months) study arms. For clarity, the categorized initial BI/iBI is referred as iniBIlevel (≥ 4 or < 4), in contrast with initial BI (iBI) and average BI (aBI) which refer to continuous measure of initial and follow-up BI, the average BI of all sites of smear collection. For clarity, as for each patient, multiple BI measures were taken during the study and as each BI measure is composed of different BIs in different body areas/collection sites, the categorized initial BI/iBI is referred as iniBIlevel (≥ 4 or < 4), whereas initial BI (iBI) refers to the measure of initial BI in all sites and the average BI (aBI) refers to the average BI in all sites of smear collection.

Ethics considerations

This study was performed under the international (Helsinki) and Brazilian research regulations and was approved by the National Ethics Commission of Research (CONEP) of the Ministry of Health, protocol number 12949/2007. Written informed consent was required from all the patients prior to their inclusion in the study. For patients aged six to 17 years, written parental consent was mandatory. Data confidentiality was strictly guaranteed. Patients were free to leave the study, if they desired, and opt for the R-MDT regimen outside the study.

Results

The recruiting phase of the U-MDT/CT-BR trial took place from 2007 to 2012, and each patient was actively followed up for 5 years. In 2017, an official trial publication reported four

relapse cases.¹¹ In the current 10 years U-MDT follow-up study, 21 additional relapse cases linked to the trial are reported. Therefore, this study describes the association of the total number of relapses (21 new cases identified, plus the 4 cases already reported)¹¹ with other variables, and the comparison of relapse rates in the U-MDT (6 doses) and the R-MDT (12 doses) regimens.

The total number of 25 relapse cases identified amongst the original 613 MB leprosy patients who were randomly assigned to different study arms (U-MDT and R-MDT) in the U-MDT/CT-BR trial, represents an overall relapse proportion of 4.08 %. According to this data, the separate analysis of the study arms showed that the relapse proportion was 4.95 % (16 out of 323) in the U-MDT group and 3.10 % (9 out of 290) in the R-MDT group. The difference in relapse proportion between U-MDT and R-MDT study arms was < 2 % (1.85 %) and did not reach statistical significance (Odds Ratio = 1.63, 95 % CI 0.71 to 3.74).

Table 1 presents a breakdown analysis of leprosy relapse cases categorized by gender and initial BI level (≥ 4 , < 4). The occurrence of leprosy relapse was not associated with initial BI level nor gender. Table 2 displays the t-test results for the initial BI (iBI) and age, categorized according to the occurrence of relapse, with a very small and significant p-value for iBI, while age was not associated to relapse. In the univariate analyses, the only statistically significant variable was related to the initial BI (Fig. 1).

To mitigate the potential impact of confounding variables and to ensure the accuracy of the findings, we performed a logistic regression analysis with relapse as the dependent variable. The independent variables considered in the regression model were gender, age, initial BI, initial BI level, and treatment groups (R-MDT and U-MDT). This comprehensive approach enabled us to estimate the Odds Ratios for relapse while effectively controlling for the influence of other variables. The results of the logistic regression analysis show that the odds of leprosy relapse in the U-MDT and the R-MDT treatment groups observed in the univariate analysis (Odds = 1.63, data not shown) is close to the odds estimated by the multivariable analyses (Odds = 1.7), (Table 3) indicating a small influence of confounding variables.

The mean time of relapse since the first visit was 9.8 years (median 9.40 years) in the 6-month U-MDT and 9.91 years (median 9.7 years) in the 12-month R-MDT group and 68 % of all relapses were registered before 10 years of follow-up.

Table 1 – Distribution of relapses by initial BI level and sex.

		Mean no relapse group	Mean relapse group	Odds Ratio	95 % IC
IniBIlevel	< 4	306	8	2.30	0.97-5.42
	Column%	52.04 %	32.00 %		
	≥ 4	282	17		
	Column%	47.96 %	68.00 %		
Gender	Totals	588	25	1.36	0.60-3.09
	Male	395	15		
	Column%	67.18 %	60.00 %		
	Female	193	10		
	Column%	32.82 %	40.00 %		
	Totals	588	25		

IniBIlevel, initial bacilloscopic index level categorized as ≥ 4 and < 4 .

Table 2 – Initial BI and age t-test results for continuous variables according to relapse occurrence.

Variable	Mean relapse group	Mean no relapse group	t-value	df	p
iBI	3.62	2.43	2.96	611	0.0000
Age	40.45	35.19	1.78	611	0.08

iBI, Initial Bacilloscopic Index; df, Degree of Freedom.

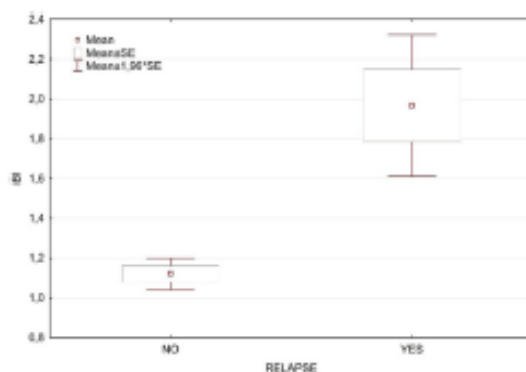
**Fig. 1 – Box plot distributions of the initial BI (iBI) in the two groups defined by the occurrence of leprosy relapse.**

Fig. 2 shows among relapse cases, the linear adjusted average Bacilloscopic Index (aBI) as a function of time. This figure illustrates the need for a multilevel model for analysis, as we are dealing with multiple BI measures (average BI/aBI) of the same patient overtime. This analysis approach considers the aBI time trend of each patient instead of considering the aBI of all patients in each time point, according to treatment duration. The full mixed effects model adjusted for the aBI trend considered the following independent variables: treatment group, aBI level, initial aBI, relapse and time, plus three interaction variables – time and relapse; time and group; iBI level and time.

This analysis among leprosy relapse cases showed no statistical significance for the regression coefficient of the bacilloscopic index of treatment groups U-MDT compared to R-MDT and for interaction variables that included treatment group ("group X time" and "group X initial aBI"). The full model among relapses allowed us to estimate treatment effect on aBI value, on time trend of aBI value and on different effect according to initial aBI (Table 4). The likelihood ratio test of this model and simple linear regression showed a p-value < 0.00001 with a higher likelihood for the multilevel model.

Discussion

For leprosy treatment, the relapse rate has always been considered a crucial MDT outcome measure.⁶ This is a 10-year follow-up study of MB patients after a randomized Controlled Clinical Trial (U-MDT/CT-BR) of 6 months uniform MDT which was compared to 12 months regular MDT leprosy treatment. The 10 years follow-up data of MB patients showed that the difference in the relapse frequency between the U-MDT and R-MDT groups was 1.8 % ($p > 0.05$). It is important to highlight that the most important point of our study is the lack of significant statistical differences in relapse rates between the two treatment groups, indicating no programmatic relevance for leprosy control programs.

From 2017 to 2022 the two recruiting centers, which are in charge of the diagnosis and management of overall local leprosy relapses, reported a total of 393 relapses among MB patients. From these, 25 relapses were diagnosed in patients that have participated in the U-MDT/CT-BR trial, while the remaining 368 relapses referred to patients outside the trial that received the regular MDT (at least 12 doses for MB leprosy). The current study also showed that among U-MDT/CT-BR trial participants the occurrence of leprosy relapse was not associated with gender, nor age, nor treatment duration (6 or 12 months). The analyses performed showed that the only statistically significant association observed was between leprosy relapse rate and the average Bacilloscopic Index (aBI), confirming the prognostic importance of the BI in leprosy.

The analysis of the average BI (aBI) data trend was performed using the same data set employed for the 2017 publication, i.e., data from the trial period (5 years after treatment completion), with the inclusion of relapse as a covariate.¹¹ On the regression model of aBI trend, the coefficient of relapse was significant, pointing out that the aBI trend in an earlier period has prognostic value for future occurrence of relapses. One possible interpretation of this result is that this association of relapse and aBI trend may be related to low compliance with longer treatment regimens, however this hypothesis deserves further investigation using a larger data bank.

Table 3 – Odds Ratio of relapse estimated by logistic multivariable regression.

	Odds Ratio	Lower CL 95.0 %	Upper CL 95.0 %	p-value
iBi	2.11	1.28	3.49	0.00
Age	0.98	0.95	1.00	0.08
Sex	0.50	0.21	1.18	0.12
inBIlevel	0.19	0.03	1.19	0.08
Study arms	1.70	0.73	3.97	0.22

iBI, Initial Bacilloscopic Index; inBIlevel, Initial Bacilloscopic Index Level; Study arms, U-MDT; R-MDT; CL, Confidence Limit.

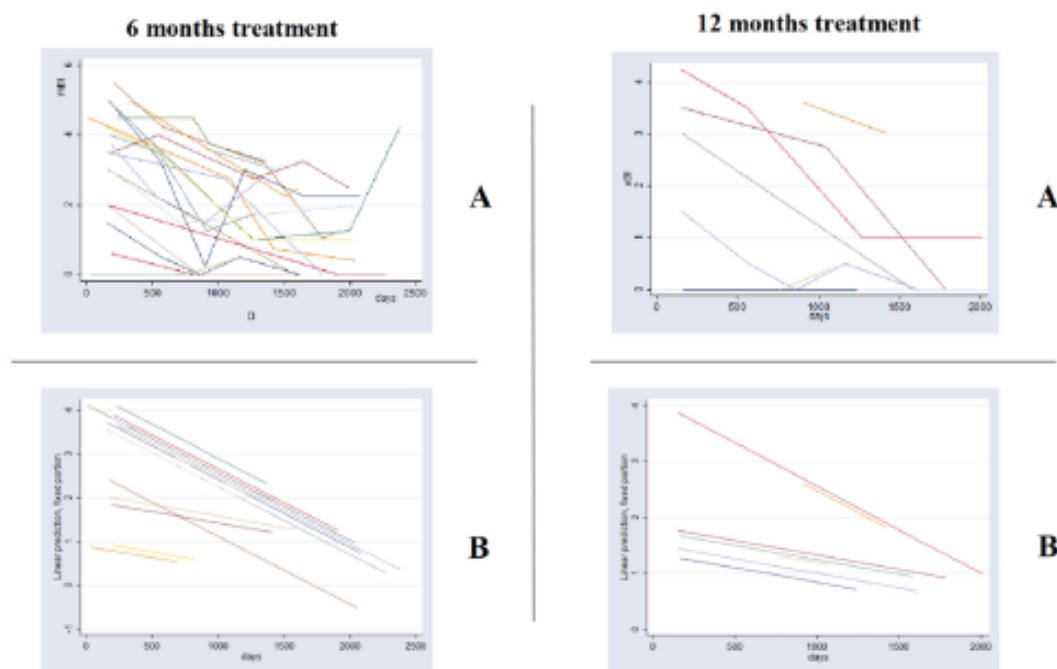


Fig. 2 – Graph of average Bacilloscopic Index (aBI) vs. time in each treatment group (6 months U-MDT and 12 months R-MDT) of patients with relapse: (A) As was observed and (B) The predicted values by statistical model presented in Table 4.

Our analyses showed that the mean time of relapse occurrence in MB patients was less than 10 years since the first visit: 9.8 years in the 6-month treatment (U-MDT) and 9.91 years in the 12-month treatment group (R-MDT). In fact, almost 70% of all relapses in MB patients were registered before 10 years of follow-up. A study conducted in the Philippines showed the results of relapses after 24 months treatment reporting a cumulative risk of relapse of 6.6%, and a mean time of occurrence of 10.5 years after the cure release.³⁶ The current study showed a smaller relapse proportion, suggesting that the compliance to treatment seems to be lower when the proposed treatment is too long.

It should be pointed out that, despite the differences in the duration of treatment, relapses were associated with higher initial BI (iBI), indicating that high BI patients at diagnosis are indeed the ones that need to be closely monitored for the

occurrence of relapses. However, the great majority of the 6-month treatment MB patients did not relapse during the 10 years period.

The U-MDT/CT-BR has recruited 613 MB patients and the final results were based on the analysis of all 439 MB patients that complied to the five years follow up period.¹¹ In the current manuscript with 10 years follow up data, the multivariate analysis of Bilevel ≥ 4 and < 4 was not significant, and the impact of BI on relapses is indicated in Fig. 1.

Our study shows that in the 10 years follow-up, the overall relapse rate among MB patients of the U-MDT/CT-BR trial was 4.08%. During the peak of MDT campaigns, the WHO reported relapse rates to range between 6.5 and 30 per 1000 person-years for PB leprosy and 80 per 1000 person-years for MB leprosy.¹² These data indicate the large variation of relapse rates reported in leprosy literature. The incidence rate of relapse is

Table 4 – Relapse cases: multilevel linear model with mixed effects of bacilloscopic index decrease – fixed parameters.

aBI	Coef.	Std. Err.	z	p > z	[95 % Conf. Interval]	Interval]
days	-0.0006	0.0001	-7.8700	0.0000	-0.0007	-0.0004
iBilevel	1.6314	0.1337	12.2100	0.0000	1.3694	1.8933
Relapse	0.5556	0.2210	2.5100	0.0120	0.1225	0.9887
Study arm	-0.0337	0.0950	-0.3500	0.7230	-0.2198	0.1524
iBI	0.3232	0.0299	10.8000	0.0000	0.2646	0.3819
Relapse*days	0.0001	0.0002	0.5500	0.5810	-0.0002	0.0004
iBilevel*days	-0.0010	0.0001	-12.9300	0.0000	-0.0012	-0.0009
Study arm*days	0.0001	0.0001	0.7800	0.4370	-0.0001	0.0002
_cons	0.2655	0.0911	2.9100	0.0040	0.0869	0.4441

Coef., Coefficient; Std. Err., Standard Error; z, Z-score; P > z, p-value for the Z-score; [95 % Conf. Interval], 95 % Confidence Interval.

difficult to interpret, as it does not discriminate different risk according to the time since treatment completion. An incidence rate of relapses of 80 per 1000 person-years (or 8 per 100 py) as reported¹² is equal to an absolute risk of 55% in 10 years. Comparisons of leprosy relapse rates with other studies are also problematic because of the different definitions of relapse adopted, as in some studies, leprosy reactions were included among relapse cases.¹³ As detailed in methods, in our study, all leprosy reactions were excluded from the relapse definition.

Our study estimated the relapse rate among MB patients that participated in the U-MDT/CT-BR trial. A recent leprosy study in Brazil showed a relapse risk of 11.9%, but the denominator of the risk was the number of cases reported in the same period as the relapses.¹⁴ However, the real population of treated leprosy cases that were at risk of relapse is not this one, an assumption that introduced a real bias. Considering this measure, i.e., the proportion of relapses among cases beginning leprosy treatment in a period, may be unreliable because the proportion of relapses may change according to the variation of the numerator or the denominator, therefore this calculation does not represent an epidemiologic measure. In this context, the temporal trend of the relapse ratio does not reflect the relapse risk temporal trend.¹⁵

While the overall relapse rate among MB patients of the U-MDT/CT-BR was 4.08% in 10 years follow-up, a Brazilian study estimated the relapse incidence density in a cohort of MB patients (bacilloscopic index/BI >0), diagnosed between September 1997 and June 2017, and treated with twelve doses of MB-MDT. Ten relapse cases were reported in a cohort of 713 patients followed-up for an average of 12.1 years, showing an incidence rate of 1.16 relapse cases per 1000 person-years and the cumulative risk was 2.5% in 20 years.¹⁷ This study among a similar number of MB patients described less than half the number of relapses as observed in our study. The possible reasons for this difference may be related to the type of follow-up (active × passive) and to different criteria adopted to define a relapse case. On the other hand, note that the relapse rate of 4.08% described here was slightly higher than reported in other studies and this could be related to the adoption of BI as an additional criterion for relapse, as it is known that BI takes many years to fall. Thus, if our study had not included the increase in BI as a criterion for relapse, it is possible that the real number of relapses could have been fewer than reported.¹⁸

The first three relapse cases observed among participants of U-MDT/CT-BR trial were analysed by *M. leprae* whole genome sequencing and by the identification of single nucleotide polymorphisms/SNPs in strains' sequences obtained from paired biopsies of the skin lesions observed in the first and second disease episode.¹⁹ The SNPs analyses showed that in one case, instead of relapse, there was clear evidence of reinfection with an unrelated *M. leprae* strain, identified by different set of SNPs identified. In the other two cases described, according to the SNPs analyses, relapse of the original infection appeared more probable.¹⁹ In this sequencing study, no mutation responsible for resistance to rifampicin, dapsone or ofloxacin was found, therefore drug resistance was excluded as a possible cause of disease recurrence. Relapses are usually due to the growing of persistent bacilli, not to resistance to the MDT drugs. Since on the molecular level, the

distinction of reinfection and relapse depends on whole genome *M. leprae* sequencing and analyses, we cannot exclude the possibility that in leprosy hyper endemic areas, a yet unknown proportion of reported cases of relapses may indeed correspond to cases of reinfection.

We acknowledge that the main limitation of our study was not estimating the real relapse risk or rate, once it is not possible to confirm that patients that were not diagnosed as relapses are indeed cured and alive. However, treating data as case-control allowed us to calculate the Odds Ratio that estimate the relative risk. Another potential limitation to be considered is the misdiagnosis of relapses, by the inclusion of leprosy reactions as relapses (cases) by physicians in charge of patients' management after the trial conclusion. This may have introduced a small bias (due to few cases misclassified in the total number of no relapse cases), underestimating force the association, represented by the odds ratio. It is also important to acknowledge that some patients that were enrolled in the trial may have moved from their original living cities, so that we may have missed relapses detected in other health centers, but this risk should be equal to both study arms. Also, including other possible cases of relapses that moved away would not allow us to maintain a standardized criteria for the definition of relapses, in order to avoid misdiagnosis or over diagnosis.

The relevance of our findings to leprosy control programs is the demonstration that unifying the duration of MDT treatment to all leprosy patients (MB and PB) to six months was not associated with harm or failure of treatment for MB disease, as no statistically significant difference of relapse proportion was observed when relapses rates were compared to the 12-month R-MDT. In other words, our results of 10-years follow-up of MB patients under 6-months and 12-months MDT showed that, there was no association between relapse rates and treatment duration. It should be highlighted that the shortened treatment strategy for MB patients to 6-months can also promote an important decrease of treatment adverse effects and reduce the number of follow-up visits to half. A lower patient load at the primary health unity can improve the relationship of the patient with the health service and increase compliance to treatment, resulting in a reduction of relapses, as low treatment compliance is strongly associated to relapse.²⁰⁻²⁴ Results from studies performed in Bangladesh, using the same period of follow up as used in our study, showed concordant results.²⁵ This study performed in Brazil, together with results of studies performed China, India and Bangladesh corroborate our findings.^{11,23-26}

Conclusion

The reported relapse rate of 10 years follow-up study of MB leprosy patients that participated in the first randomized and Controlled Clinical Trial U-MDT/CT-BR strongly supports the evidence that 6 months treatment with U-MDT for MB patients can be adopted as a shorter regimen promoting greater adherence, with a consequent lower rate of treatment abandonment, less chance of developing antimicrobial resistance and fewer adverse effects. Thus, the U-MDT, with 6 instead of 12 doses of treatment, can have wide applicability

in a disease with a limited therapeutic arsenal, which is still a public health problem in leprosy endemic countries, including Brazil.

Funding

U-MDT/CT-BR Leprosy Controlled Clinical Trial $\pm$ Brazil was funded by the Department of Science and Technology (DECIT) of Brazilian Ministry of Health and the Brazilian Council for Research (CNPq process #403293/2005-7). MMAS is a PVN-II Research Fellow from FAPEAM/Amazonas ("Programa de Apoio à Formação em Ciências Dermatológicas – PRODERM-RH, FUHAM, Manaus, Amazonas grant #010/2023). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors themselves received no specific funding for this work.

Authors' contributions

Gerson Oliveira Penna: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; statistical analysis; writing of the manuscript; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; critical review of the literature; final approval of the final version of the manuscript.

Maria Araci de Andrade Pontes: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; statistical analysis; writing of the manuscript; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; critical review of the literature; final approval of the final version of the manuscript.

Sinésio Talhari: Study concept and design; writing of the manuscript; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; final approval of the final version of the manuscript.

Heitor de Sá Gonçalves: Study concept and design; writing of the manuscript; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; final approval of the final version of the manuscript.

Carolina Talhari: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; final approval of the final version of the manuscript.

Allen de Souza Pessoa: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; final approval of the final version of the manuscript.

Valderiza Pedroza: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research

guidance; final approval of the final version of the manuscript.

Samira Bühner-Sékula: Writing of the manuscript; analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; final approval of the final version of the manuscript.

Mariane Martins de Araujo Stefani: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; statistical analysis; writing of the manuscript; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; critical review of the literature; final approval of the final version of the manuscript.

Maria Lucia Fernandes Penna: Study concept and design; data collection, analysis and interpretation of data; statistical analysis; writing of the manuscript; data collection, analysis and interpretation; effective participation in the research guidance; intellectual participation in the propaedeutic and/or therapeutic conduct of the studied cases; critical review of the literature; final approval of the final version of the manuscript.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgement

The authors of this manuscript express their deepest gratitude for the careful review and suggestions of the entire text by Professor Celina Maria Turchi. The authors also express their gratitude for the careful support of Rafael Santos Gonçalves de Assis Moraes for technical support.

REFERENCES

1. Fine PE. Leprosy: the epidemiology of a slow bacterium. *Epidemiol Rev.* 1982;4:161-88.
2. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1966;34:332-55-73.
3. WHO - World Health Organization. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Tech Rep Ser. 1982;675:1-33.
4. WHO Expert Committee on Leprosy. World Health Organ. Tech Rep Ser. 1988;768:1-51.
5. WHO - World Health Organization. Leprosy elimination. WHO Seventh Expert Committee. Geneva: WHO; 1997. p. 43.
6. Gelber RH, Grosset J. The chemotherapy of leprosy: an interpretive history. *Lepr Rev.* 2012;83:221-40.
7. da Paz WS, Souza MDR, Tavares DDS, de Jesus AR, Dos Santos AD, do Carmo RF, de Souza CDF, Bezerra-Santos M. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of leprosy in Brazil: an ecological and population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;9:100181.
8. WHO - World Health Organization 2023. - WER. 2023;98:409-30.

9. Lockwood DN, Suneetha S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ.* 2005;83:230–5.
10. Guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of leprosy. World Health Organization, 2017.
11. Penna GO, Bühner-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MMA, Rodrigues LC, Araújo MG, et al. Uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): results of an open label, randomized and controlled clinical trial, among multibacillary patients. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005725.
12. Risk of relapse in leprosy. The leprosy unit, WHO. *Indian J Lepr.* 1995;67:13–26.
13. Prabu R, Manickam P, Mahalingam VN, Jayasree P, Selvaraj V, Mehendale SM. Relapse and deformity among 2177 leprosy patients released from treatment with MDT between 2005 and 2010 in South India: a retrospective cohort study. *Lepr Rev.* 2015;86:345–55.
14. Nascimento ACMD, Dos Santos DF, Antunes DE, Gonçalves MA, Santana MAO, Dornelas BC, et al. Leprosy relapse: a retrospective study on epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects at a Brazilian referral center. *Int J Infect Dis.* 2022;118:44–51.
15. Boigny RN, Florêncio CMGD, Cavalcante KKS, Moreno JO, Almeida PJ, Almondes JGS, et al. Magnitude and temporal trends of leprosy relapse in the state of Ceará, Brazil in the period 2001–2018. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e03892020.
16. Balagon MF, Cellona RV, dela Cruz E, Burgos JA, Abalos RM, Walsh GP, et al. Long-term relapse risk of multibacillary leprosy after completion of 2 years of multiple drug therapy (WHO-MDT) in Cebu, Philippines. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:895–9.
17. Nery José AC, et al. Low rate of relapse after twelve-dose multidrug therapy for Hansen's disease: a 20-year cohort study in a Brazilian reference centre. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009382.
18. Rajkumar P, Chethrapilly Purushothaman GK, Ponnaiah M, Shanmugasundaram D, Padma J, et al. Low risk of relapse and deformity among leprosy patients who completed multi-drug therapy regimen from 2005 to 2010: a cohort study from four districts in South India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009950.
19. Stefani MMA, Avanzi C, Bühner-Sékula S, Benjak A, Loiseau C, Singh P, et al. Whole genome sequencing distinguishes between relapse and reinfection in recurrent leprosy cases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005598.
20. Cartel JL, Gallais JJ, Grosset JH. Acceptability, compliance and tolerance of daily polychemotherapy by leprosy patients in Guadeloupe. *Acta Leprol.* 1985;3:339–55.
21. Weiland D, Thoulas J, Smith WC. Assessing and improving adherence with multidrug therapy. *Lepr Rev.* 2012;83:282–91.
22. Weiland D, Smith WC, Muzaffarullah S. Qualitative assessment of medication adherence at an urban leprosy outpatient clinic in Hyderabad, India. *Lepr Rev.* 2011;82:70–3.
23. Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, James A, Katoch K, et al. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health.* 2008;13:594–602.
24. Shen J, Yan L, Yu M, Li J, Yu X, Zhang G. Six years' follow-up of multibacillary leprosy patients treated with uniform multi-drug therapy in China. *Int J Dermatol.* 2015;54:315–8.
25. Butlin CR, Aung KJM, Withington S, Nicholls P, Alam K. Levels of disability and relapse in Bangladeshi MB leprosy cases, 10 years after treatment with 6m MB-MDT. *Lepr Rev.* 2019;90:388–98.
26. Butlin CR, Pahan D, Maug AIQ, Withington S, Nicholls P, Alam K, et al. Outcome of 6 months MB-MDT in MB patients in Bangladesh – preliminary results. *Lepr Rev.* 2016;87:171–82.