



**AVALIAÇÃO DE CRITÉRIOS USADOS NA MUDANÇA DE ESQUEMA
TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DE HANSENÍASE EM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM MANAUS – AMAZONAS**

ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA

MANAUS

2026

ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA

**AVALIAÇÃO DE CRITÉRIOS USADOS NA MUDANÇA DE ESQUEMA
TERAPEUTICO NO TRATAMENTO DE HANSENÍASE EM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM MANAUS – AMAZONAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada a Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, no curso de *Mestrado Profissional*.

Orientadora: Dra. Rossilene Conceição da Silva Cruz

Coorientadora: Profa. Dra. Valderiza Lourenço Pedrosa

MANAUS

2026

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

M929a	<p>Moura, Antonio Cloves Carvalho de Avaliação de critérios usados na mudança de esquema terapêutico no tratamento de hanseníase em centro de referência em Manaus – Amazonas / Antonio Cloves Carvalho de Moura. Manaus : [s.n], 2026. 44 f.: color.: 21.0 cm.</p> <p>Dissertação - Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Dermatologia-PPGDE- Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2026. Inclui Bibliografia. Inclui Apêndice. Orientador: Cruz, Rossilene Conceição da Silva. Coorientador: Pedrosa, Valderiza Lourenço.</p> <p>1. Hanseníase. 2. Poliquimioterapia. 3. Eventos adversos. 4. Segunda linha. 5. Critérios clínicos. I. Cruz, Rossilene Conceição da Silva (Orient.) II. Pedrosa, Valderiza Lourenço (Coorient.) III. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Título</p> <p>CDU(1997)616.5(043.3)</p>
-------	--

FOLHA DE JULGAMENTO**AVALIAÇÃO DE CRITÉRIOS USADOS NA MUDANÇA DE ESQUEMA
TERAPEUTICO NO TRATAMENTO DE HANSENÍASE EM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM MANAUS – AMAZONAS****ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA**

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Dermatologia, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas em Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação Hospitalar de Dermatologia Tropical e Venereologia “Alfredo da Matta”.

Banca Julgadora:

Dr.(a)

Dr.(a).....

Dr.(a).....

DEDICATÓRIA

A minha esposa **Decivane**

&

Aos meus pais **Iracy e Albeir**

&

Aos meus filhos **André Luiz e Luiz Henrique**

Que me acompanharam em cada etapa, oferecendo incentivo e apoio incondicional aos meus estudos e à minha jornada profissional, e, principalmente, aos anos de amor e dedicação que me foram dedicados

AGRADECIMENTOS

- ✓ A **Deus**, Criador de todas as coisas, luz e amor que estão sempre presentes em minha vida. Ele me protege, me guia e me ilumina a cada instante.
- ✓ Minha mãe, **Iracy**, uma grande guerreira e a melhor mãe do mundo, transmitiu-me uma lição fundamental: que a união da fé, do trabalho e da persistência é o caminho seguro para alcançar a prosperidade.
- ✓ Ao meu pai, **Alberir**, que na minha infância, nos momentos mais desafiadores de saúde, sua presença constante e seu apoio incondicional foram o meu alicerce.
- ✓ À minha amada e querida esposa, **Decivane**. Você é a companheira de todas as horas, nos momentos alegres ou tristes. Minha gratidão é imensa pelos nossos anos de convivência, amor e paciência, por apoiar incondicionalmente meus sonhos e decisões, e, acima de tudo, por me ajudar a construir a nossa família.
- ✓ Aos meus filhos, **André Luiz** e **Luiz Henrique**. Obrigado por me fortalecerem, iluminarem e incentivarem a cada dia. Vocês me ensinam o que é o amor incondicional e me motivam a ser uma pessoa melhor, para que eu possa lhes deixar bons exemplos, assim como aqueles que recebi. Amo vocês.
- ✓ À Prof^a. **Rossilene Conceição da Silva Cruz**. Expresso minha profunda gratidão pela orientação, amizade, compreensão, paciência e, sobretudo, pelo incentivo constante. Sua crença em meu crescimento como pesquisador foi fundamental, e sou grato, principalmente, por ter me aceitado como seu orientando.
- ✓ À **Profa. Dra. Valderiza Lourenço Pedrosa**. Minha gratidão por seu precioso tempo dedicado, pela paciência e, principalmente, pela amizade e coorientação prestadas. Seu amor e sua motivação pela pesquisa em hanseníase, somados à confiança em mim depositada, foram incentivos fundamentais para a conclusão deste trabalho. Você, literalmente, pegou na minha mão, ensinando-me e mostrando-me o caminho de uma maneira doce e gentil.

- ✓ Ao **Prof. Dr. Marcelo Távora Mira**, Agradecemos a excelente contribuição e as idéias essenciais que impulsionaram significativamente o desenvolvimento da metodologia estatística, além do apoio crucial na submissão do artigo.
- ✓ Ao **Prof Dr. Sinésio Talhari**, pelo valioso apoio, sugestões e inestimáveis contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.
- ✓ Ao Gerente de Epidemiologia da FUHAM, **Jamile Izan L. P. Júnior** por sua inestimável contribuição, fornecendo os dados epidemiológicos que se mostraram essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.
- ✓ Ao bibliotecário **Júlio César L. Sampaio**, pela inestimável colaboração na formatação e na elaboração/revisão da bibliografia deste trabalho.
- ✓ À **Universidade do Estado do Amazonas (UEA/FUHAM)** e ao seu **Programa de Pós-Graduação**, pelo acolhimento e pela excelência demonstrada na manutenção de um curso de alto padrão.
- ✓ Ao corpo docente e a todos os colaboradores do **Programa de Pós-Graduação da Universidade do Estado do Amazonas (UEA)**. O apoio fundamental, o ambiente estimulante e a excelência acadêmica que me foram proporcionados foram cruciais para a concretização desta dissertação.

“A ciência nunca resolve um problema sem criar pelo menos dez a mais.”

George Bernard Shaw

RESUMO

Introdução: A hanseníase, doença infecto contagiosa, de evolução crônica, que tem como agente etiológico *Mycobacterium leprae*, ainda é considerada um problema de saúde pública. A poliquimioterapia, recomendada pela Organização Mundial da Saúde, em 1982 trouxe a possibilidade de cura, proporcionou a redução do número de casos, porém a taxa anual de casos novos tem permanecido estável. Apesar da eficácia da poliquimioterapia no tratamento da hanseníase, o relato de eventos adversos, a intolerância a um dos fármacos e a resistência medicamentosa podem contribuir para a mudança do esquema terapêutico. Esta mudança deve seguir as orientações já estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Este estudo teve como objetivo identificar os critérios clínicos e laboratoriais utilizados para a substituição do esquema padrão de poliquimioterapia na hanseníase. **Metodologia:** Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e descritivo, realizado em um Centro de Referência, foram analisados 171 prontuários de pacientes submetidos a esquemas terapêuticos substitutivos, no período de 2001 a 2023. Foram coletados dados sociodemográficos, forma clínica, alterações laboratoriais, eventos adversos e dose em que ocorreu a mudança do tratamento. **Resultados:** De 5.220 casos novos de hanseníase diagnosticados e submetidos ao tratamento, no período de 2001 a 2023, 171 (3,3%) mudaram do esquema terapêutico padrão para o esquema substitutivo. Este grupo era predominantemente do sexo feminino 56,7%, a forma clínica mais frequente foi a dimorfa, 47,4%, com predominância da classificação operacional multibacilar, 65,5. A mudança de esquema terapêutico mais frequente foi por ocasião da segunda dose. Foram encontrados dez esquemas substitutivos, entre eles monoterapia com clofazimina. **Conclusão:** A mudança do esquema se baseou na queixa do paciente, principalmente tontura e cefaléia. Esses dados mostram a falta de padronização na conduta diante de uma suspeita de evento adverso e a necessidade de divulgação entre os profissionais de saúde, das diretrizes nacionais que normatizam a mudança de esquema padrão, evitando a substituição desnecessária e contribuindo para a eficácia do tratamento.

Palavras-chave: Hanseníase; Poliquimioterapia; Eventos adversos; Segunda linha; Critérios clínicos; Esquemas substitutivos.

ABSTRACT

Introduction: Leprosy, contagious infectious disease, chronic caused by *Mycobacterium leprae*, is still considered a public health problem. Multidrug therapy, recommended by the World Health Organization in 1982, made cure possible and led to a reduction in the number of cases; however, the annual rate of new cases remains stable. Despite the efficacy of multidrug therapy in treating leprosy, reports of adverse events, intolerance to one of the drugs, and drug resistance may contribute to changes in the treatment regimen. Such changes must follow the guidelines already established by the Ministry of Health. The objective of this study was to identify the clinical and laboratory criteria used for replacing the standard multidrug therapy regimen for leprosy. **Methodology:** This is a retrospective, observational, and descriptive study conducted at a Reference Center; 171 medical records of patients who underwent alternative treatment regimens were analyzed between 2001 and 2023. Data on sociodemographics, clinical form, laboratory findings, adverse events, and the dose at which the treatment change occurred were collected. **Results:** Of 5,220 new cases of leprosy diagnosed and treated between 2001 and 2023, 171 (3.3%) switched from the standard therapeutic regimen to the alternative regimen. This group was predominantly female (56.7%); the most frequent clinical form was dimorphic (47.4%), with a predominance of the multibacillary operational classification (65.5%). The regimen change was most frequent at the time of the second dose. Ten alternative regimens were identified, including monotherapy with clofazimine. The regimen change was based on patient complaints, primarily dizziness and headache. **Conclusion:** These data highlight the lack of standardization in management when an adverse event is suspected and the need to disseminate national guidelines among healthcare professionals that regulate changes to the standard regimen, thereby avoiding unnecessary substitutions and contributing to treatment efficacy.

Keywords: Leprosy; Multidrug therapy; Adverse events; Second-line therapy; Clinical criteria; Alternative regimens

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Hanseníase indeterminada	1
Figura 2 - Hanseníase tipo Tuberculoide	2
Figura 3 - Hanseníase tipo Virchowiana	3
Figura 4 - Hanseníase tipo Dimorfa	4
Figura 5 - Aplicação do óleo de Chalmogra	6
Figura 6 - Esquemas de medicamentos adotados pela OMS para o tratamento de hanseníase	7
Figura 7 - Esquemas PQT-U para o tratamento de hanseníase	9
Figura 8 - Estrutura molecular da Dapsona	10
Figura 9 - Estrutura molecular da Clofazimina	10
Figura 10 - Estrutura molecular da Rifampicina	11
Figura 11 – Distribuição do número de casos novos detectados e da frequência de esquema substitutivo	26
Figura 12 - Distribuição da substituição do esquema em relação a dose do esquema padrão	27
Figura 13 – Frequência dos esquemas substitutivos encontrados	28
Figura 14 -Frequência dos sintomas apresentados para justificar a adoção do esquema substitutivo	29

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Eventos adversos da PQT e conduta.....	12
Quadro 2 - Esquema substitutivo para reações adversas à Rifampicina	13
Quadro 3 - Esquema substitutivo para reações adversas à Dapsona.....	14
Quadro 4 - Esquema substitutivo para reações adversas à clofazimina	14
Quadro 5 - Esquema substitutivo para resistência à rifampicina	15
Quadro 6 - Esquema substitutivo na detecção de M. leprae resistente à rifampicina e ao ofloxacino	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas de novos casos de hanseníase com e sem substituição do regime terapêutico entre 2001 e 2023	24
Tabela 2 - Características clínicas de novos casos de hanseníase submetidos ou não a um esquema substitutivo no período entre 2001 e 2023.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CFZ	Clofazimina
DDS	Dapsona
ES	Esquema substitutivo
M. leprae	Mycobacterium leprae
MB	Multibacilar
MHD	Forma Dimorfa da Hanseníase
MHI	Forma Indeterminada da Hanseníase
MHT	Forma Tuberculóide da Hanseníase
MHV	Forma Virchowiana
MNC	Minocilina
MS	Ministério da Saúde
OFX	Ofloxacina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PQT	Poliquimioterapia
PQT-U	Poliquimioterapia Única
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RM	Resistência Medicamentosa
RMP	Rifampicina
ROM	Rifampicina, ofloxacina e minociclina
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Formas clínicas da doença.....	1
1.2 Diagnóstico.....	4
1.3 Epidemiologia.....	4
1.4 Tratamento	5
1.4.1 Poliquimioterapia.....	7
1.4.2 Eventos adversos da Poliquimioterapia e condutas	11
1.5 Esquemas substitutivos.....	13
1.5.1 Esquemas substitutivos por reações adversas ou intolerância a um dos medicamentos do esquema padrão	13
1.5.2 Esquema substitutivo na detecção de <i>M. leprae</i> resistente.....	14
1.6 Mudanças de esquema terapêutico	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Específicos	19
3 METODOLOGIA.....	20
3.1 Tipo do estudo.....	20
3.2 Local do estudo.....	20
3.3 População do estudo.....	20
3.4 Critério de elegibilidade.....	20
3.4.1 Critério de inclusão.....	20
3.4.2 Critério de exclusão.....	21
3.5 Procedimentos	21
3.5.1 Coleta dos dados	21
3.5.2 Análise dos dados	23
3.6 Aspectos Éticos.....	23
4 RESULTADOS.....	24
4.1 Caracterização dos pacientes em uso de esquemas substitutivos	24
4.2 Frequência da mudança do esquema do esquema padrão pelo esquema substitutivo	26
4.3 Substituição do esquema padrão pelo esquema substitutivo.....	26
4.4 Esquemas substitutivos encontrados	27
4.5 Causas da substituição do esquema padrão.....	28

5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÃO.....	33
7 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO	34
REFERÊNCIAS.....	35
APÊNDICE A – PRODUTO DA DISSERTAÇÃO – PROPOSTA DE PROTOCOLO .	38
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUA)	39

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, de evolução crônica, ocasionada pelas bactérias *Mycobacterium leprae* e *Mycobacterium lepromatosis*, bacilo intracelular obrigatório, que atinge principalmente, a pele, nervos e mucosas. A transmissão ocorre, principalmente, pelo convívio com pacientes bacilíferos, sem tratamento, particularmente no âmbito família (1–3).

1.1 Formas clínicas da doença

De acordo com a resposta imunológica de cada paciente, a hanseníase pode apresentar várias formas clínicas. O indivíduo pode progredir para uma condição clínica específica e não transmissível, caso haja uma resposta imunológica ou de maneira difusa quando a imunidade não é eficaz. É observado as formas clínicas intermediárias entre os extremos, que espelham variações na resistência ao bacilo (3).

A forma indeterminada da hanseníase é caracterizada por manchas hipocrômicas, com limites pouco definidos em comparação à pele normal (Figura 1).

A quantidade de lesões varia, conforme a resposta imunológica do paciente. A única sensibilidade alterada é a térmica (2–5).



Figura 1 - Hanseníase indeterminada

Fonte: <http://www.ilsl.br/>

Na forma indeterminada de hanseníase, não ocorre espessamento dos nervos periféricos. A baciloscopia é negativa, e na análise histopatológica, observa-se um infiltrado inflamatório inespecífico perianexial.

A **hanseníase tuberculoide** (HT), normalmente, apresenta um número reduzido de lesões. É possível identificar manchas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas e anestésicas nos locais, dependendo do tempo de evolução, o centro dessas lesões pode ser atrófico (Figura 2).



Figura 2 - Hanseníase tipo Tuberculoide

Fonte: <https://www.atlasdermatologico.com.br/disease.jsf?diseaseId=235>

É frequente a queda de pelos nas lesões mais antigas. Apresenta alteração da sensibilidade térmica, dolorosa e tátil, envolvimento de troncos nervosos. A lesão ao nervo pode ser extremamente séria, resultando em abscessos e problemas neurológicos. A baciloscopia é negativa e, na histopatologia, nota-se um granuloma tuberculoide (2,3,7)

A **hanseníase virchowiana (HV)** inicialmente, é caracterizada por máculas eritemato-hipocrômicas, com leve infiltração. À medida que as máculas se expandem em relação à pele normal, elas crescem em tamanho e coalescem, resultando em grandes áreas de infiltração, disseminadas ou generalizadas. Lesões papulosas e tuberosas (hansenomas ou tumores) (Figura 3) (2,3).



Figura 3 - Hanseníase tipo Virchowiana

Fonte: www.atlasdermatologico.com.br

Surgem lepromas nas regiões infiltradas. Madarose, xerodermia, inchaço das extremidades e cianose podem ser notadas nas áreas palmo-plantares. Normalmente, essas expressões são simétricas. Ocorre espessamento de nervos periféricos, anestesia bilateral, seja em bota ou luva, além de mudanças oculares (7)

A hanseníase dimorfa (HD) ou borderline (HB) é caracterizada pela instabilidade imunológica e por uma ampla gama de manifestações clínicas na pele, nos nervos ou no envolvimento sistêmico. As lesões cutâneas são variadas e podem se assemelhar à hanseníase lepromatosa ou tuberculoide, com características como placas eritematosas, manchas hipocrômicas ou lesões semelhantes a rendas. Também pode ocorrer infiltração assimétrica na face, nos pavilhões auriculares e no pescoço (Figura 4) (3,5,6)



(A), Hanseníase dimorfa. Placas e pápulas Eritemato-edematosas bem delimitadas.



(B) Hanseníase dimorfa-virchowiana. Placas eritematosas, centro hipocrômico bem-delimitado e bordas externas imprecisas

Figura 4 - Hanseníase tipo Dimorfa

Fonte: Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. An Bras Dermatol. 2022;97(3):338–47.

1.2 Diagnóstico

Frequentemente, o diagnóstico de hanseníase se baseia principalmente na clínica, exames dermatoneurológicos. Avaliação da sensibilidades térmica, dolorosa e tátil é fundamental para o diagnóstico clínico; no entanto, muitas lesões de formas clínicas indeterminadas e multibacilares podem não ser identificadas, exibir sensibilidade normal, incluindo dor em situações reacionais (2,3,8).

Os testes laboratoriais são cruciais e imprescindíveis, especialmente na forma neural pura e na distinção entre reação e recidiva (9). Quando disponível realizar a baciloscopia, biópsia, a sorologia para o antígeno glicolipídiófenólico PGL-1 (antígeno glicolipídiófenólico) e reação em cadeia da polimerase (PCR) (10,11)

1.3 Epidemiologia

No início dos anos 90, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o objetivo de eliminar a hanseníase como um problema de saúde pública até 2000. O termo "eliminação" foi definido como uma diminuição na prevalência para menos de 1 caso por 10.000 pessoas em todos os países endêmicos. Contudo, novos casos persistem, inclusive em crianças, indicando uma transmissão ativa (12,13)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a hanseníase ainda representa importante problema de saúde pública – em 2023, foram registrados 182.815 casos (14). A Índia ocupa o primeiro lugar em número absoluto e o Brasil, o

segundo. Ao longo dos últimos 20 anos chama a atenção a persistência, praticamente inalterada, do número de casos novos na maioria dos países, apesar do esquema terapêutico altamente eficaz, instituído pela OMS em 1982 (14,15).

No Brasil, em 2023, foram identificados 22.773 novos casos de hanseníase, resultando numa taxa de detecção de 11,21 casos por cada 100 mil pessoas. Conforme os critérios do Ministério da Saúde, o Brasil se enquadra na categoria de alta endemicidade (10,0 a 19,9 casos por 100 mil pessoas) (15).

No ano de 2023, foram registrados 393 casos de hanseníase no Estado do Amazonas. Desses, 318 foram de casos novos, 28 foram classificados como recidivas, 38 como outros tipos de reingresso ao sistema de notificação, e 9 como transferências. Entre os casos novos, foram detectados 4 em menores de 15 anos. A ocorrência de hanseníase em crianças, indica a persistência da transmissão ativa da doença na comunidade (16).

Em 2023, a Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM) registrou um total de 125 casos de hanseníase. Desses, 89 (71,2%) foram casos novos, seguidos por recidivas, reingressos e transferências. Os 89 casos novos detectados em 2023 pela FUHAM, equivalem a 28,1% dos casos notificados no estado e 65% dos casos notificados em Manaus. (16).

1.4 Tratamento

A primeira opção no tratamento da hanseníase surgiu com o uso do óleo de chalmogra, derivado das sementes de plantas da família Flacourtiácea. Este óleo já era recomendado nas farmacopéias tradicionais da Índia e da China para o tratamento de doenças de pele, particularmente a hanseníase, sendo aplicado diretamente nas feridas através de um procedimento denominado plancha (Figura 5).

Naquele período, o modo de ação não era compreendido. Acreditava-se que ele pudesse ativar as lipases séricas presentes na membrana bacteriana, facilitando a eliminação do microorganismo, além de um possível estímulo ao sistema imunológico (17,18).

No começo dos anos 40, estudos do médico norte-americano Guy Faget apresentou resultados positivos das sulfonas pela primeira vez, e posteriormente surgiram outras sulfonas. No entanto, percebeu-se que o composto principal, chamado Diamino-difenil-Sulfona, também conhecido como dapsona (DDS), era o

que realmente tinha efeito. A dapsona foi o primeiro medicamento com eficácia comprovada ao *M. leprae* (19).



Figura 5 - Aplicação do óleo de Chalmoogra

Fonte: The Colored Citizen

Nos anos 60, começaram a surgir os primeiros relatos de resistência à dapsona. Entre as causas da resistência medicamentosa está a utilização da dapsona como monoterapia, a classificação errônea das formas clínicas, o uso irregular da medicação pelos pacientes e principalmente, a administração de baixas doses (20,21). No Brasil, Talhari *et. Al*, confirmaram seis casos de sulfonorresistência secundária, representando os primeiros casos com comprovação laboratorial (22). Diante do crescente surgimento de cepas de *Mycobacterium leprae* resistentes à dapsona, o Comitê de Especialistas em Hanseníase da Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua quinta reunião, realizada em 1977, recomendou que se evitasse a monoterapia e sugeriu a utilização da rifampicina (RMP) nos primeiros três meses, em regime de administração diária e, a seguir somente a dapsona, quase sempre por tempo indeterminado (23). Quando suspeitava-se de resistência à dapsona, ocorria a substituição pela clofazimina (24). A associação dapsona e rifampicina foi muito discutida, pois os doentes com possível resistência à dapsona estariam fazendo monoterapia com rifampicina e poderiam desenvolver resistência a este medicamento.

A associação entre dapsona e da rifampicina deixou de ser recomendada pela OMS a partir de 1981. Desde então, passou-se indicar a combinação de dapsona, rifampicina e clofazimina para pacientes multibacilares, e associação de dapsona e

rifampicina para casos paucibacilares, associação essa denominada multidrogaterapia ou poliquimioterapia (6).

1.4.1 Poliquimioterapia

A poliquimioterapia (PQT) foi instituída pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982 como estratégia terapêutica padrão para o tratamento da hanseníase, com base na administração combinada de diferentes agentes antimicrobianos visando prevenir a resistência bacteriana e promover a cura (6).

Inicialmente os doentes paucibacilares eram tratados com Dapsona 100mg/dia e Rifampicina 600 mg, uma vez por mes, em doses supervisionadas, seis doses em até nove meses. Aos doentes multibacilares (MB), acrescentava-se a esse esquema a clofazimina 100mg/dia e clofazimina 300mg uma vez por mes, dose supervisionada, até a negatificação baciloscópica Figura 6 (6, 25).

No Brasil, a PQT começou a ser implementada gradualmente após 1986 e sua implantação nacional deu-se na década de 90, por meio da portaria nº 1 de 07/11/89 da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária a PQT passou a ser preconizada como esquema nacional a partir de 1991 (26). No Amazonas a poliquimioterapia tem início em 1982, com projeto piloto em Manaus (2) e no interior (2) do estado (27).

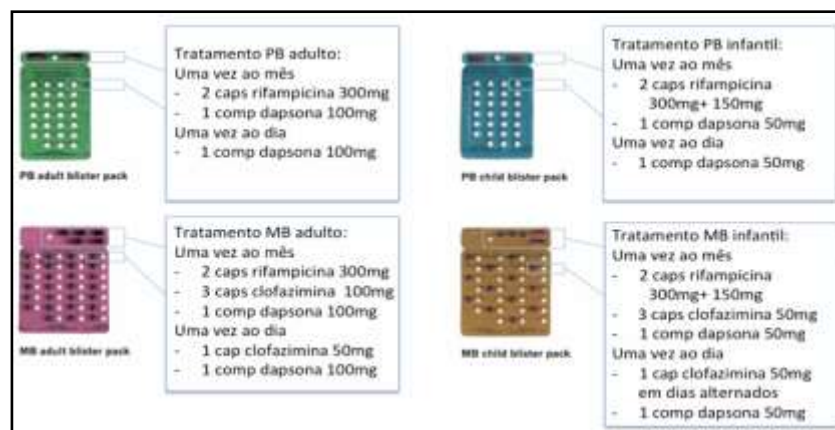


Figura 6 - Esquemas de medicamentos adotados pela OMS para o tratamento de hanseníase
 Fonte: WHO. WHO Expert Committee on Leprosy : eighth report. World Health Organization; 2012. 61 p.

A partir de 1994, o tratamento MB foi reduzido para 24 doses em até 36 meses. Em 1998, a OMS recomendou a redução do tratamento para MB para 12 doses em 18 meses (28,29).

Em 2002, foi discutida na reunião do Grupo Assessor Técnico (TAG) da OMS, a simplificação e maior redução do tempo de tratamento. Foi sugerido também, a abolição da classificação para adoção do esquema terapêutico (30). Sendo sugerido, também o desenvolvimento de estudos para investigar a viabilidade de Esquema Uniforme de Tratamento Multidroga (U-MDT) para doentes PB e MB com duração de seis meses.

Estudos realizados na Índia e China e concluíram que o U-MDT promoveu melhoras clínicas das lesões cutâneas, foi eficaz para PB e MB, operacionalmente possível de implantação nos serviços gerais de saúde (31). Outro estudo realizado também na Índia, concluiu em um curto tempo de observação, que o U-MDT, quando comparado é um regime eficaz e útil para pacientes PB. Porém em pacientes MB, não aparece ser um regime eficaz quando comparado ao MDT/OMS com duração de 12 meses (32).

Estudo realizado em Bangladesh, comparando duas coortes semelhantes, UMDT-MB e WHO-MDT-MB e concluíram que a redução do tratamento não apresentou mudança nas taxas de recidiva (33). No Brasil, ensaio clínico, randomizado e controlado, realizado em Manaus e Fortaleza, no período de 2007 a 2012, U-MDT/CT-BR, também mostrou que o U-MDT era uma opção a ser adotada por países endêmicos (34).

Em 2016, a OMS formalizou para o quadriênio 2017/2020 a adoção do U-MDT (35). Em 2018, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou as “Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase”, recomendando um regime de três medicamentos (rifampicina, clofazimina e dapsona) para todos os pacientes com hanseníase, com duração de tratamento de 6 meses para hanseníase paucibacilar e 12 meses para hanseníase multibacilar, simplificando o tratamento e prevenindo a classificação errônea da hanseníase MB, pois todos os pacientes receberiam um regime de três medicamentos (36).

Do mesmo modo, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) do Ministério da Saúde, em 2018, avaliou a inclusão da clofazimina para os pacientes com hanseníase PB, por meio de evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança, por meio da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 71, de 11/12/2018 (37). Assim, o esquema de tratamento para pacientes com hanseníase PB passa ser a combinação de três medicamentos, rifampicina, clofazimina e dapsona durante 6 meses.

Porém, somente em 2020, por meio da Nota Técnica Nº 4/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS, e posteriormente a Nota Técnica Nº16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS determina o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar no âmbito do Sistema Único de Saúde (38,39).

Face à eficácia da PQT e pesquisas evidenciando a possibilidade de reduzir o tempo de tratamento, a recomendação atual é o emprego das três drogas para todos as formas clínicas de hanseníase. O Ministério da Saúde (MS) recomenda a PQT seis doses em até 9 meses para os casos PB e 12 doses até 18 meses para os MB (Figura 7) (39).



Figura 7 - Esquemas PQT-U para o tratamento de hanseníase

Fonte: Guia para o controle da Hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

A dapsona é um medicamento com importância histórica e clínica no tratamento da hanseníase, sendo parte do regime recomendado pela OMS desde 1940. Sua ação antibiótica e anti-inflamatória se deve à inibição de enzimas essenciais nas bactérias e leucócitos, respectivamente. Isso resulta em efeitos antimicrobianos e na redução de reações inflamatórias (Figura 8) (40).

No entanto, o uso da dapsona pode desencadear diversos efeitos adversos, como gastrite, cefaleia, fotodermatite, entre outros (40, 41).

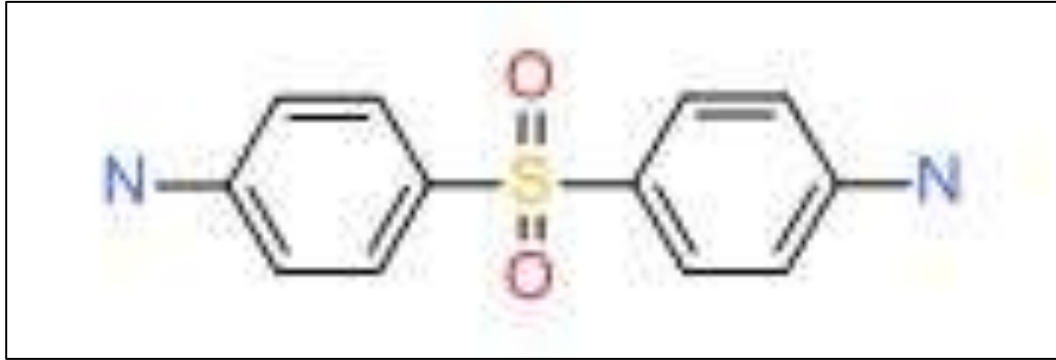


Figura 8 - Estrutura molecular da Dapsona

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548936/>

A clofazimina é um medicamento da classe das iminofenazinas que atua inibindo o crescimento do *Mycobacterium leprae* através da ligação ao seu DNA (Figura 9) (42).

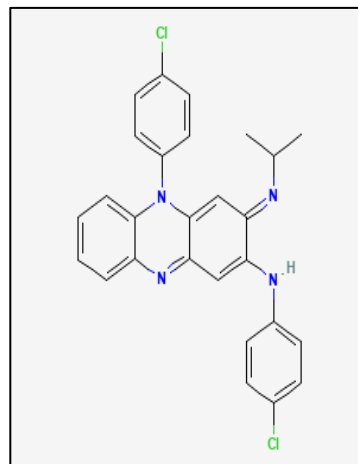


Figura 9 - Estrutura molecular da Clofazimina

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clofazimine>

Além disso, afeta a membrana celular das micobactérias, interferindo em sua cadeia respiratória e nos transportadores de íons, embora sua ação seja bactericida lenta. A clofazimina também possui propriedades anti-inflamatórias, sendo usada no tratamento de reações de eritema nodoso leproso. Sua capacidade de inibir a ativação e proliferação de linfócitos T, bem como estimular a liberação de prostaglandinas, são consideradas responsáveis por esse efeito anti-inflamatório, embora o mecanismo exato ainda não seja compreendido. Alguns efeitos colaterais comuns da clofazimina incluem hiperpigmentação da pele, ictiose e síndrome do intestino delgado (42).

A rifampicina é um antibiótico bactericida crucial no tratamento da hanseníase. Sua ação bactericida se dá pela inibição da RNA polimerase, que é essencial para a síntese de RNA e, conseqüentemente, para a produção de proteínas nas bactérias (Figura 10)(43).

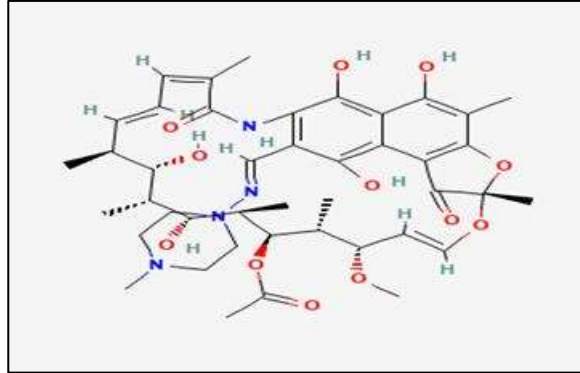


Figura 10 - Estrutura molecular da Rifampicina

Fonte: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rifampin>

A resistência à rifampicina, embora rara, pode ocorrer em cerca de 1 em cada 107 a 108 bacilos, tornando-se uma preocupação em contextos clínicos. A resistência é geralmente devido a mutações no gene *rpoB*, que codifica a subunidade beta da RNA polimerase. Especificamente, mutações nos códons 526 e 531 são responsáveis por 86% dos casos de resistência, levando à alteração no alvo do medicamento e comprometendo sua eficácia.

Entre seus efeitos adversos estão a hepatotoxicidade, trombocitopenia, psicose, síndrome pseudo-gripal. Casos raros de choque, dispnéia, anemia hemolítica e insuficiência renal podem ocorrer (38,41).

1.4.2 Eventos adversos da Poliquimioterapia e condutas

Os medicamentos em geral, e os utilizados na poliquimioterapia (PQT) para tratar a hanseníase podem causar eventos adversos. No entanto, estudos clínicos bem controlados demonstram que esses eventos são geralmente gerenciáveis e raramente exigem interrupção do tratamento (25).

O diagnóstico desses eventos fundamenta-se, principalmente, na avaliação clínica dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente, sendo os exames

laboratoriais solicitados de forma complementar, conforme as manifestações clínicas observadas (Quadro 1). (44)

Quadro 1 - Eventos adversos da PQT e conduta

MEDICAMENTO	EFEITOS ADVERSOS E CONDUTAS
Dapsona	<p>a) Leves: Náusea, cefaleia e tontura, quando presentes, geralmente não constituem critérios para a interrupção do tratamento, podendo ser manejadas de forma adequada por meio de suporte clínico sintomático.</p> <p>b) Moderados a graves: Hemólise e anemia hemolítica, especialmente em pacientes com deficiência de G6PD: recomenda-se a suspensão imediata da dapsona. A avaliação prévia da atividade de G6PD é fortemente indicada antes do início da terapia, sobretudo em populações de maior risco para essa deficiência enzimática.</p> <p>c) A síndrome de hipersensibilidade à dapsona é uma reação adversa rara, porém potencialmente grave, caracterizada por febre, linfadenopatia, exantema e disfunção hepática. Diante da suspeita clínica, recomenda-se a interrupção imediata do fármaco e a instituição de medidas de suporte, com ênfase na corticoterapia sistêmica, de acordo com a gravidade do quadro.</p>
Rifampicina	<p>a) Leves: Alterações urinárias, como coloração avermelhada da urina, e sintomas gastrointestinais leves não constituem, isoladamente, indicação para suspensão do medicamento, sendo geralmente manejáveis por meio de adequada orientação ao paciente.</p> <p>b) Moderados a graves: Hepatotoxicidade, incluindo icterícia e elevação de enzimas hepáticas, pode ocorrer durante o uso de rifampicina. Nesses casos, recomenda-se a suspensão temporária do fármaco e a realização de investigação da função hepática. A reintrodução da rifampicina deve ser considerada somente após a estabilização dos parâmetros hepáticos.</p> <p>c) Moderados a graves: Hepatotoxicidade (icterícia, elevação de enzimas hepáticas). Suspender temporariamente a rifampicina e investigar a função hepática. Considerar a reintrodução após estabilização</p> <p>c) Em casos de reações alérgicas graves, como síndrome gripal ou púrpura trombocitopênica: recomenda-se a suspensão definitiva da rifampicina e a reavaliação do esquema terapêutico, com ajustes conforme a necessidade clínica.</p>
Clofazimina	<p>a) Leves: Ressecamento cutâneo, alterações na pigmentação da pele e prurido são eventos adversos frequentemente observados durante o tratamento, não sendo, na maioria dos casos, indicativos para interrupção da terapia. Recomenda-se apenas o adequado esclarecimento e orientação ao paciente quanto ao manejo desses efeitos.</p> <p>b) Graves: Manifestações gastrointestinais de maior gravidade, como dor abdominal intensa e diarreia significativa, podem exigir ajuste posológico ou suspensão temporária do tratamento, conforme a intensidade dos sintomas e a resposta clínica do paciente. Outro aspecto é a solicitação do hemograma completo, uréia, creatinina, TGO, TGP, bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina, gama GT, de acordo com o sinal ou sintoma diagnosticado (8,51,52)</p>

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública

1.5 Esquemas substitutivos

A poliquimioterapia tem se mostrado eficaz no tratamento da hanseníase, No entanto, alguns pacientes apresentam situações em que há necessidade de substituição de um dos componentes do esquema padrão.

Esquemas substitutivos devem ser utilizados nos casos de:

- 1) Reação adversa grave e irreversível ou contraindicação a uma ou mais drogas do esquema padrão PQT/OMS;
- 2) Resistência medicamentosa comprovada
- 3) Indivíduos com dificuldade de adesão ao esquema padrão

1.5.1 Esquemas substitutivos por reações adversas ou intolerância a um dos medicamentos do esquema padrão

A dapsona é o medicamento mais frequentemente associado a evento adverso, ocasionando principalmente alterações hematológicas e ocorrem principalmente nos tres primeiros meses de tratamento e mais frequente em mulheres. Os medicamentos implicados devem ser substituídos por outros considerados de segunda linha, são apresentados nos Quadros 2,3 e 4. (44)

Quadro 2 - Esquema substitutivo para reações adversas à Rifampicina

Classificação	Esquema farmacológico alternativo	Duração
Hanseníase paucibacilar (PB) ou multibacilar (MB)	Dose mensal supervisionada: Clofazimina 300 mg + ofloxacino 400mg + minociclina 100mg Dose diária autoadministrada: Clofazimina 50mg + ofloxacino 400mg + minociclina 100mg	6 meses
Hanseníase multibacilar (MB)	Dose mensal supervisionada: Clofazimina 300mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg) Dose diária autoadministrada: Clofazimina 50mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	18 meses subsequentes

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (44)

Quadro 3 - Esquema substitutivo para reações adversas à Dapsona

Classificação	Esquema farmacológico alternativo	Duração
Hanseníase multibacilar (MB)	Dose mensal supervisionada: Rifampicina 600mg + clofazimina 300mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	12 meses
	Dose diária autoadministrada: Clofazimina 50mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	
Classificação	Esquema farmacológico alternativo	Duração
Hanseníase paucibacilar (PB)	Dose mensal supervisionada: Rifampicina 600mg + clofazimina 300mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	6 meses
	Dose diária autoadministrada: Clofazimina 50mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (44)

Quadro 4 - Esquema substitutivo para reações adversas à clofazimina

Classificação	Esquema farmacológico alternativo	Duração
Hanseníase paucibacilar (PB)	Dose mensal supervisionada: Rifampicina 600mg + dapsona 100mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	6 meses
	Dose diária autoadministrada: Dapsona 100mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	
Hanseníase multibacilar (MB)	Dose mensal supervisionada: Rifampicina 600mg + dapsona 100mg + ofloxacino 400mg	12 meses
	Dose diária autoadministrada: Dapsona 100mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (44)

1.5.2 Esquema substitutivo na detecção de *M. leprae* resistente

O monitoramento da resistência de microrganismos a antimicrobianos é essencial para a saúde, especialmente na hanseníase. Considerando que

medicamentos utilizados na Poliquimioterapia-Uniforme (PQT-U) são utilizados há de 40 anos, ainda são eficazes na maioria dos casos é necessário o monitoramento vigilância da resistência medicamentos pelo *Mycobacterium leprae*. Alterações genéticas em genes específicos podem resultar em resistência aos medicamentos, mas, no Brasil, isso ainda é raro. Estudo recente mostrou que apenas 1,4% de 1.183 pacientes apresentaram polimorfismos associados, sendo a resistência à dapsona a mais comum. Embora a prevalência seja baixa, é vital aprimorar a detecção precoce, encaminhando pacientes resistentes para tratamento adequado (45).

Na presença de resistência a rifampicina, há duas possibilidades de esquemas farmacológicos com duração máxima de 24 meses (Quadro 5).

Quadro 5 - Esquema substitutivo para resistência à rifampicina (56)

Classificação	Esquema farmacológico 1	Duração
Multibacilar (MB)	Ofloxacino 400mg + minociclina 100mg + clofazimina 50mg	Primeiros 6 meses, diariamente
	Clofazimina 50mg + ofloxacino 400mg (ou minociclina 100mg)	Próximos 18 meses, diariamente
Classificação	Esquema farmacológico 2	Duração
Multibacilar (MB)	Ofloxacino 400 mg + claritromicina 500 mg + clofazimina 50 mg	Primeiros 6 meses, diariamente
	Ofloxacino 400 mg + clofazimina 50 mg	Próximos 18 meses, diariamente

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (44)

Quadro 6 - Esquema substitutivo na detecção de *M. leprae* resistente à rifampicina e ao ofloxacino
 Clique ou toque aqui para inserir o texto.

Classificação	Esquema farmacológico	Duração
Multibacilar (MB)	Claritromicina 500mg + minociclina 100mg + clofazimina 50mg	Primeiros 6 meses, diariamente
	Clofazimina 50mg + claritromicina 500mg (ou minociclina 100mg)	Próximos 18 meses, diariamente

Fonte: Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública (44)

1.6 Mudanças de esquema terapêutico

A poliquimioterapia tem comprovada eficácia no tratamento da hanseníase e seus eventos adversos são conhecidos e de baixa toxicidade. Ao longo dos 40 anos de poliquimioterapia, vários estudos relatam a ocorrência de eventos adversos que ocasionaram a mudança de esquema terapêutico.

Opromolla, em 1992 já chamava atenção em relação ao número de casos de insuficiência renal aguda diagnosticados no início da implementação da poliquimioterapia, como consequência o programa de controle da hanseníase do Estado de São Paulo decidiu elaborar um formulário para notificação prlos Centros de Saúde, de reações atribuídas a poliquimioterapia, a fim de estudar o problema. Os dados foram publicados posteriormente (42) .

Em levantamento realizado na FioCruz-RJ, entre os anos de 1986 a 1994, de 980 pacientes em poliquimioterapia, 18 (1,8%) apresentaram eventos adversos. E a ocorrência foi entre a primeira e quinta dose. Em todos houve a substituição do esquema. Os principais eventos foram: Síndrome da sulfona (3), síndrome da rifampicina (1), metahemoglobina (7) (46) .

Em estudo realizado em 1996 que acompanhou 20.667 pacientes submetidos à poliquimioterapia, no estado de São Paulo durante 4 anos, entre os anos de 1991 a 1995, baseado na aplicação da notificação de evento adverso encontrou uma ocorrência de 127 eventos adversos, correspondendo a 0,61%, onde os eventos mais frequentes foram: síndrome gripal (54), insuficiência renal (20), reações cutâneas (13), hepatite tóxica (15). A ocorrência foi maior entre os multibacilares e o evento ocorreu

antes da sexta dose e 82% dos multibacilares tinham feito tratamento prévio com dapsona e rifampicina (47).

Um ano depois, em 1997, em um tempo maior de acompanhamento, 14 anos (dezembro de 1982 a agosto de 1996), com 20.019 pacientes em esquema poliquimioterápico no estado do Amazonas, sendo 10.864 (54,26%) na cidade de Manaus, 69 (0,6%) apresentaram eventos adversos ocasionando a substituição do esquema. Os principais eventos adversos foram: manifestações gastrintestinais (22), anemia hemolítica (13), síndrome gripal (11), hepatite tóxica (8) (27).

Em estudo realizado em Uberlândia – MG de revisão de 187 prontuários de pacientes submetidos a poliquimioterapia, entre os anos de 1995 a 2000, foi encontrado 71 (37,96%) ocorrências de eventos adversos, nos seis primeiros meses de tratamento, com predomínio na forma clínica borderline. Os principais eventos foram : gastrite (18), anemia hemolítica (15), cefaléia (13) (43).

Em levantamento interno na fundação em janeiro de 2001 a abril de 2005 a proporção de utilização do esquema substitutivo foi de 4,4% e outro levantamento realizado no período de 2007 a 2009 a proporção foi de 14% (dados não publicados).

Em 2007, foi realizado um estudo na cidade de Vitória – ES. Nele foram acompanhados pacientes incluídos no tratamento poliquimioterápico, no período de abril a novembro 2004. De 194 pacientes, 88 (24%) apresentaram eventos adversos. A ocorrência foi nos primeiros tres meses, e houve substituição de esquema em todos. Os principais eventos foram: anemia hemolítica (56), metahemoglobina (5), alterações hepáticas (30), manifestações gastrintestinais (40), reações cutâneas (6) (48) .

Num estudo prospectivo realizado na Índia, incluindo 176 pacientes entre os anos de 2006 a 2008, observaram a ocorrência de ventos adversos em 79 (45%), mas a interrupção do tratamento com mudança de esquema em 9 (5%) pacientes. Os eventos adversos mais frequentes foram: manifestações gastrintestinais (79), alterações hepáticas (17), anemia hemolítica (11), metahemoglobinemia (3), síndrome gripal (3) (49).

Na análise de prontuários de pacientes em poliquimioterapia na cidade de Natal - RN, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2008. De 711 pacientes que iniciaram o tratamento, foram revisados 612 prontuários, onde 91 (14,9%) apresentaram eventos adversos, levando a mudança de esquema. A ocorrência foi nos três primeiros meses, predomínio em mulheres e os eventos mais frequentes

foram: anemia hemolítica (53), cefaléia (26), cianose (11), sintomas gastrintestinais (10) (50).

Estudo prospectivo, publicado em 2018, onde os autores acompanharam 753 pacientes em uso da poliquimioterapia a proporção de utilização do esquema substitutivo foi de 3,2%, demonstrando que o acompanhamento durante a poliquimioterapia reduz a utilização do esquema substitutivo (51).

Nair et al, 2018, estudo retrospectivo de 19 anos (1997 a 2015), no período foram incluídos 901 pacientes e 28 (3,11%) apresentaram evento adversos que levaram a mudança do esquema terapêutico, predomínio em forma clínica borderline (52).

O presente estudo se faz necessário para conhecer os critérios que estão sendo utilizados para mudança de esquema terapêutico padrão da hanseníase, no centro de referência, se obedece os critérios estabelecidos pelas normas do Ministério da Saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar os critérios clínicos e laboratoriais utilizados para a substituição do esquema padrão de poliquimioterapia na hanseníase.

2.2 Específicos

- a) Apresentar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes que tiveram mudança do esquema;
- b) Descrever os esquemas alternativos utilizados;
- c) Caracterizar os critérios adotados para a mudança do esquema terapêutico;
- d) Identificar as causas que justificaram a mudança do esquema terapêutico.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo do estudo

Estudo retrospectivo tipo transversal, aninhado em uma coorte de casos, baseado na avaliação dos prontuários de pacientes disponíveis na plataforma Sinan-Net com mudança do esquema padrão de PQT, atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta.

3.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), instituição localizada em Manaus, Amazonas, que atua como Centro de Referência no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de hanseníase, outras doenças dermatológicas e infecções sexualmente transmissíveis (IST).

3.3 População do estudo

Foram incluídos pacientes diagnosticados com hanseníase, que apresentaram modificação no esquema terapêutico, atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta (FUHAM), entre os anos de 2001 e 2023.

3.4 Critério de elegibilidade

3.4.1 Critério de inclusão

Pacientes com diagnóstico confirmado de hanseníase, registrados no banco de dados da FUHAM no período de 2001 a 2023, que foram submetidos a esquemas terapêuticos substitutivos.

3.4.2 Critério de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes cujos dados foram considerados insuficientes para análise, como aqueles sem diagnóstico definido ou com exames laboratoriais incompletos.

3.5 Procedimentos

3.5.1 Coleta dos dados

O projeto foi desenvolvido em duas fases:

Fase 1:

- a) Os prontuários foram selecionados a partir do banco Sinan;
- b) Definido 171 prontuários que foram avaliados;
- c) Os seguintes dados foram alimentados em planilha Excel: dados demográficos; aspectos clínicos; tempo de evolução; índice baciloscópico; forma clínica; grau de incapacidade; critérios no momento da modificação do esquema; data da substituição do esquema; dose em que ocorreu a mudança; comorbidades associadas e outros medicamentos utilizados

Fase 2:

As informações obtidas foram analisadas, conforme os objetivos propostos, determinando a frequência de indicativos clínicos e epidemiológicos que levaram à utilização do esquema substitutivo:

- a) Proporção de pacientes utilizando esquema de esquema substitutivo;
- b) Proporção de pacientes com eventos adversos;
- c) Proporção de pacientes com resistência medicamentosa;
- d) Proporção de pacientes com recidiva;
- e) Proporção de pacientes cujo esquema substitutivo não foi justificado por evento adverso ou resistência medicamentosa.

Critérios utilizados para mudança de esquema de acordo com as Diretrizes:

Situações em que se justifica a mudança do esquema padrão para o esquema substitutivo:

- a) Na presença de evento adverso grave ou contra-indicação a um dos medicamentos do esquema padrão ou em caso de resistência medicamentosa comprovada;
- b) Resistência medicamentosa comprovada

Na análise dos prontuários, observou-se as condutas utilizadas na presença de evento adverso que justificasse a utilização do esquema substitutivo:

Na presença de evento adverso

- a) Houve suspensão da droga, houve melhora com a suspensão, não houve melhora?
- b) Solicitação de exames para possíveis diagnósticos diferenciais?
- c) Com a reintrodução da droga os sintomas reapareceram? Utilizando os critérios de Naranjo.
- d) Na presença de anemia, se foi observada a classificação segundo os parâmetros da United States & Department of Health and Human Services (56):
 - I. Níveis de hemoglobina: leve (abaixo do nível normal a 10g/dL), moderada (menor que 10 g/dL – 6,5 g/dL) e grave (hemoglobina menor que 6,5);
 - II. O número normal de hemáceas com variação de:
 - a. Para o gênero masculino - 4.400.000 mm³ a 6.000.000/mm³ (média 5.200.00);
 - b. Para o gênero feminino - 4.200.000mm³ a 5.500.000 mm³ (média 4.800.000 mm³).
 - III. O hematócrito normal apresenta variações de 40% a 52 %: para o gênero masculino - (média de 46%) e para o gênero feminino - 36 a 48% (média de 42%)
- e) Evento adverso grave e irreversível?

Na suspeita de resistência medicamentosa,

- I. Houve solicitação da biópsia para histopatologia
- II. Houve solicitação da biópsia para teste de resistência medicamentosa
- III. Houve confirmação da resistência

3.5.2 Análise dos dados

As informações, processadas por meio do Software Epi Info 7. Para a análise descritiva, as variáveis qualitativas nominais foram descritas em números absolutos (n) e percentuais (%); as variáveis quantitativas foram descritas por meio de suas respectivas médias e desvios-padrão. Os resultados estão apresentados sob a forma de gráficos e tabelas.

3.6 Aspectos Éticos

Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar Alfredo da Matta – FUHAM sob o número 6.813.039 (Anexo A).

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes em uso de esquemas substitutivos

No período de 2001 a 2023 foram notificados 5.391 casos de hanseníase com modo de entrada de “casos novos” na FUHAM. Dentre esses, 171 (3,2%) foram submetidos ao tratamento com esquema substitutivo, sendo 74 (43,3%) do sexo masculino e 97 (56,7%) do sexo feminino. A idade média foi de 37,8. Quanto à raça, a maioria, 123 (71,9%) se autointitulou parda. Em relação à escolaridade, 88 (51,5%) possui apenas o ensino fundamental (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas de novos casos de hanseníase com e sem substituição do regime terapêutico entre 2001 e 2023

Características	Esquema PQT Padrão		Esquema Substitutivo		p-valor
	N=5220	%	N=171	%	
Sexo					
Masculino	3.188	61,1	74	43,3	<0,0001
Feminino	2.032	38,9	97	56,7	
Idade (Média)	37,9		37,8		
Faixa etária					
0 - 14	577	11,1	11	6,4	0,05
15+	4.643	88,9	160	93,6	
Raça/Cor da pele					
Parda	3.041	58,3	123	71,9	0,0004
Branca	567	10,9	22	12,9	
Negra	255	4,9	8	4,7	
Amarela	65	1,2	2	1,2	
Indígena	29	0,6	0	0,0	
Sem informação	1.263	24,2	16	9,4	
Escolaridade					
Ensino Fundamental	1.867	35,8	88	51,5	<0,0001
Ensino Médio	1.018	19,5	36	21,1	
Ensino Superior	300	5,7	2	1,2	0,01
Analfabeto	278	5,3	3	1,8	
Sem informação	1.757	33,7	42	24,6	

Fonte: SINANNET/FUHAM

Entre os paciente com esquema substitutivo, a forma clínica predominante foi a Dimorfa com 81 (47,4%), seguida da Tuberculóide com 36 (21,1%) , Virchowiana com 31 (18,1%), Indeterminada com 20 (11,7%) e 3 (1,8%) não classificada. Em relação a classificação operacional, 112 (65,5%) eram Multibacilar, seguido de 59 (34,5%) de Paucibacilar. Quanto ao grau de incapacidade, 101 (59,1%) apresentaram Grau I. Quanto a baciloscopia, 106 (62,0%) apresentaram resultado negativo e 51 (29,8%) apresentaram resultado positivo e em 14 (8,2%) a baciloscopia não foi realizada (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas de novos casos de hanseníase submetidos ou não a um esquema substitutivo no período entre 2001 e 2023

Características	Esquema PQT Padrão		Esquema Substitutivo		p-valor
	N=5220	%	N=171	%	
Forma Clínica					
Indeterminada	583	11,2	20	11,7	
Tuberculóide	1.408	27,0	36	21,1	
Borderline	2.383	45,7	81	47,4	
Virchowiana	528	10,1	31	18,1	0,0007
Não Classificada	318	6,1	3	1,8	
Classificação operacional					
Paucibacilar	2.168	41,5	59	34,5	
Multibacilar	3.052	58,5	112	65,5	
Grau de Incapacidade					
Grau 0	3.481	66,7	31	18,1	<0,0001
Grau I	1.049	20,1	101	59,1	<0,0001
Grau II	584	11,2	25	14,6	
Não avaliado	106	2,0	14	8,2	
Nervos afetados					
0-1	1.325	25,4	29	17,0	0,0124
>1	895	17,1	33	19,3	0,0439
Sem informação	3.000	57,5	109	63,7	
Número lesões					
0-5	3.711	71,1	121	70,8	
>5	1.349	25,8	47	27,5	
Sem informação	160	3,1	3	1,8	
Baciloscopia					
Positiva	713	13,7	51	29,8	<0,0001
Negativa	1.622	31,1	106	62,0	<0,0001
Não realizada	2.885	55,3	14	8,2	

Fonte: SINANNET/FUHAM

4.2 Frequência da mudança do esquema do esquema padrão pelo esquema substitutivo

A frequência do esquema substitutivo não foi distribuída uniformemente ao longo do período do estudo: entre 2001 e 2023, o número de novos casos de hanseníase diminuiu; dentro do mesmo período, foram observados dois picos de eventos de esquema substitutivo: o primeiro entre 2002 e 2007 e o segundo entre 2020 e 2023 (Figura 11).

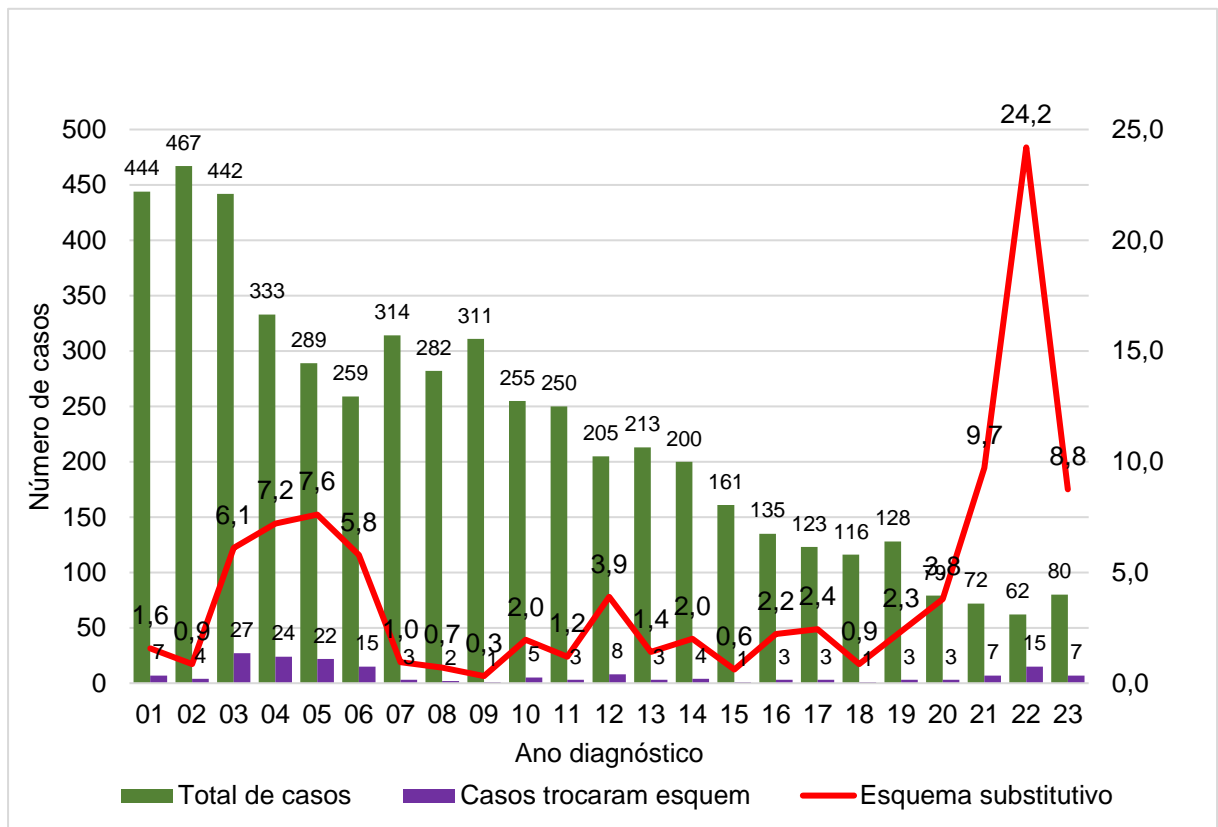


Figura 11 – Distribuição do número de casos novos detectados e da frequência de esquema substitutivo

Fonte: SINANNET/FUHAM

4.3 Substituição do esquema padrão pelo esquema substitutivo

Das 171 substituições do esquema terapêutico padrão, ocorreram na 1ª dose em 20 (11,7%), na 2ª dose em 64(37,4%), na 3ª dose em 21 (12,8%), nas 18ª, 20ª e 21ª doses, ocorreu 1 (0,6%) substituição (Figura 12).

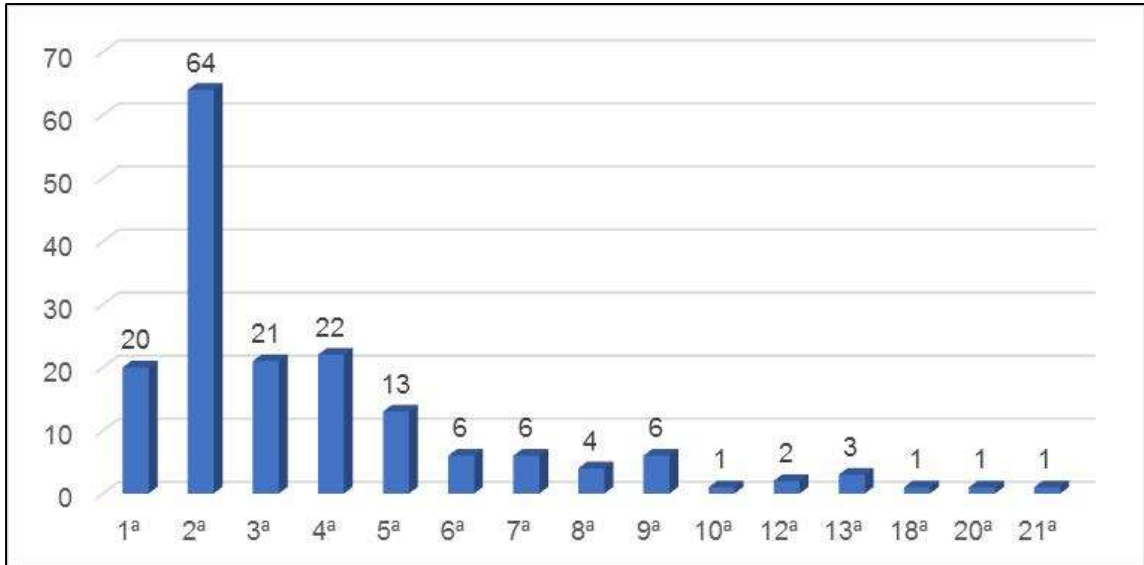


Figura 12 - Distribuição da substituição do esquema em relação a dose do esquema padrão

Fonte: SINANNET/FUHAM

4.4 Esquemas substitutivos encontrados

Na análise dos prontuários constatamos dez tipos de esquemas substitutivos, sendo o mais frequente RFM + CFZ (rifampicina + clofazimina), com um total de 96 casos (56,1%). Além disso, 37 casos (21,6%) foram tratados com RFM + CFZ + OFX (rifampicina + clofazimina + ofloxacino), e 9 casos (5,3%) foram tratados apenas com CFZ (Figura 13).

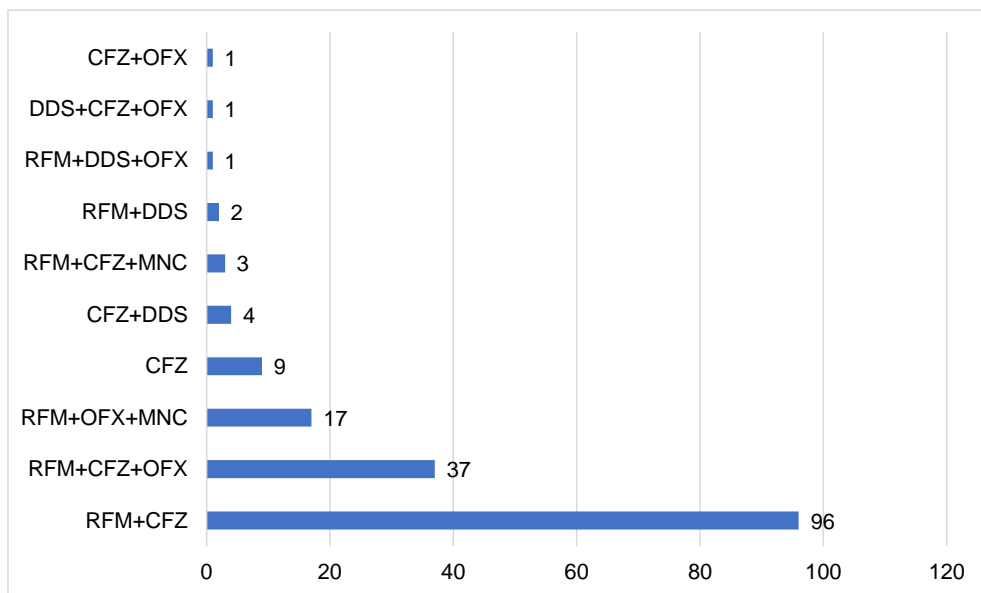


Figura 13 – Frequência dos esquemas substitutivos encontrados

Fonte: SINANNET/FUHAM

4.5 Causas da substituição do esquema padrão

Na análise das causas que justificaram a mudança do esquema padrão, foi observado que 95 casos (56%) apresentaram um único sintoma e foi considerado como justificativa para mudança do esquema. A tontura (21%) e cefaléia (15,7%) foram os eventos adversos mais frequentes como justificativa única para mudança de esquema. A anemia em 16(9,36%) casos. Em 80% dos casos, apenas um parâmetro laboratorial alterado foi utilizado para justificar a mudança de esquema (Figura 14).

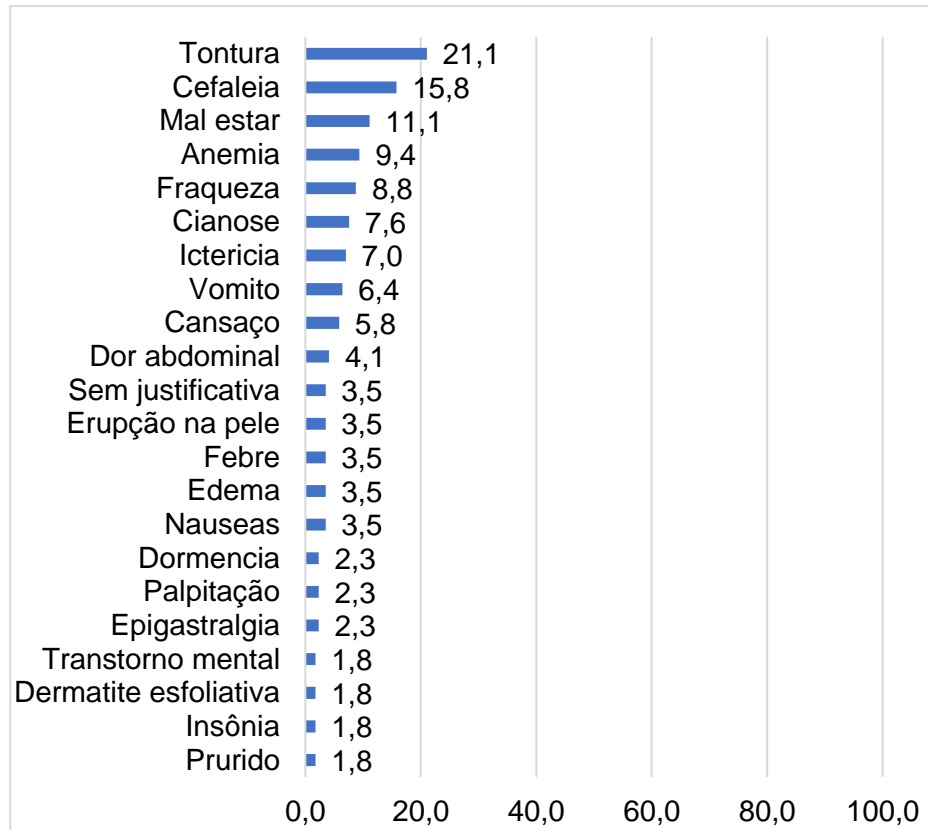


Figura 14 -Frequência dos sintomas apresentados para justificar a adoção do esquema substitutivo

Fonte: SINANNET/FUHAM

No grupo estudado foram encontrados quatro casos de recidiva, apenas um reiniciou esquema substitutivo, os demais reiniciaram com o esquema padrão, e apenas um caso foi submetido a pesquisa de resistência medicamentosa. Houve suspeita de resistência medicamentosa em 10 casos, sendo realizada a pesquisa de resistência, e não foi encontrada mutação para resistência medicamentosa.

5 DISCUSSÃO

A utilização de esquema substitutivo está bem definido por normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde e, considerando a alta eficácia do MDT padrão e a baixa frequência de resistência medicamentosa, espera-se que mudanças para esquema substitutivo sejam raras. Porém, a experiência baseada na prática clínica sugeriu que a frequência de mudança de esquema foi maior do que o esperado. No presente estudo, os resultados sugerem que os critérios estabelecidos pelas diretrizes para adoção de mudança do esquema terapêutico não vem sendo adotada plenamente na prática assistencial.

Nesse estudo, de um total de 5.220 casos de hanseníase diagnosticados no período, 171 (3,3%) tiveram a substituição do esquema padrão por apresentarem eventos adversos. Resultados menores (1,83%, 0,61 e 0,6) foram observados por Gallo *et al*, Brasil *et al* e Cunha *et al*, respectivamente (46,47,27). O estudo multicêntrico MDTU realizado em Manaus e Fortaleza, prospectivo, apresentou uma frequência de 3,2% (57).

Outros estudos retrospectivos realizados também no Brasil, encontraram frequências de eventos adversos as mais variadas, 37,96%, 24%, 14,9% (43, 48, 57) e mudança de esquema em 5% dos casos (48).

Estudo retrospectivo realizado na Índia, por Sing *et al* encontrou uma frequência de evento adverso de 11% e substituição de esquema em 5,1% (57, 58,50). Outro estudo na Índia, retrospectivo, levantamento de 19 anos, observou uma frequência de evento adverso em 3,11% e mudança de esquema em todos (49)

Quando comparado com o grupo do esquema padrão, o grupo do esquema substitutivo apresenta um predomínio do sexo feminino, dados semelhantes foram encontrados por Dupnik (50). Em relação a forma clínica, o predomínio de forma dimorfa, semelhante aos encontrado por Goulart *et al* e Nair *et al* (43,52) sugerindo que essas mudanças ocorrem principalmente em pacientes multibacilares, como observado na literatura (48,50). E neste grupo, por apresentar uma maior carga bacilar dever-se-ia garantir a manutenção do esquema padrão, evitando-se a substituição

A distribuição da substituição do esquema padrão durante o período do estudo não foi uniforme e verificou-se dois picos, entre 2002 – 2007 e 2020 – 2023, é possível que a mudança de profissionais no atendimento ambulatorial tenha contribuído com esse comportamento.

Analisando a dose em que ocorreu a substituição do esquema, observou-se que em 64 (37,4%) dos pacientes, a substituição ocorreu por ocasião da segunda dose. Observou-se também a substituição na primeira dose em 20 pacientes (11,69%), ou seja, no início do tratamento. Substituições ocorreram na terceira dose em 21 pacientes (12,80%), na quarta dose em 22 pacientes (12,86%) e em um a mudança de esquema ocorreu na última dose, no final de tratamento, porém sem qualquer justificativa. Na literatura foi observada a ocorrência entre o primeiro até o sexto mes (43,46,47,48,50,51).

Em relação aos esquemas adotados, foram encontrados dez diferentes esquemas, o mais frequente clofazimina e rifampicina em 96 pacientes (56,14%), seguido por clofazimina, rifampicina e ofloxacim em 37(21,63%), esse esquema, recomendado para casos que apresentam eventos adversos ocasionados por dapsona. A clofazimina como monoterapia em nove pacientes (5,26%). A diversidade de esquemas encontrados e a utilização de monoterapia, demonstram o desconhecimento ou a não adoção dos critérios preconizados pelas diretrizes nacionais e que contribuem para a ineficácia terapêutica, recidiva e resistência medicamentosa.

Em relação as causas para substituição do esquema, observou-se causas mal definidas, sem comprovação laboratorial e sintomas isolados. Sintomas como tontura, cefaléia, mal estar, vômitos, palpitação, poderiam estar relacionados a outras causas, mas não se observou registro de investigação nesse sentido, baseando a mudança do esquema apenas pelo sintoma referido pelo paciente.

A anemia, evento adverso mais comum relacionado a dapsona, também mencionado por outros estudos (42,56,57,58), foi registrado no prontuário pelos profissionais de saúde, em 16 casos (9,36%), porém naqueles que realizaram o exame laboratorial houve uma comprovação de anemia em 42 casos (24,56%) e desses apenas 22 casos (12,86%) com hemoglobina abaixo de 10, e que justificariam a substituição do esquema padrão. Reforçando a importância da investigação o que diminuiria a necessidade de mudança de esquema.

Foram encontrados quatro casos de recidiva que corresponde a um percentual de 2,33%, onde em três o esquema instituído por ocasião da recidiva foi o esquema padrão, sem qualquer intercorrência, e um foi necessário a utilização do esquema substitutivo, o que reforça a hipótese de que ocorreu mudança do esquema

terapêutico sem investigar o sintoma apresentado pelo paciente. Isso nos faz questionar a mudança de esquema no tratamento anterior.

Portanto, a substituição de esquema por um único evento adverso, sintomas leves, mal definidos e sem comprovação laboratorial, bem como a mudança de esquema na última dose, indica claramente que as mudanças de esquema não obedeceram critérios estabelecidos pelas normas vigentes no país.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostram uma frequência de 3,3% (171) % em que houve a necessidade de substituição do esquema padrão por apresentarem eventos adversos e mais frequente em casos multibacilares.

A frequência da substituição terapêutica ao longo de 22 anos não apresentou distribuição uniforme. Observou-se uma diversidade de esquemas terapêuticos, sem uma padronização.

As causas que ocasionaram a mudança de esquema terapêutico foram baseadas na queixa do paciente, em um único sintoma e sem comprovação laboratorial, sintomas mal definidos.

A substituição do esquema terapêutico foi mais frequente por ocasião da segunda dose, a seguir na quarta, terceira e primeira dose.

A ocorrência de quatro casos de recidiva, onde três reiniciaram com o esquema padrão, demonstra a precipitação na substituição do esquema terapêutico no tratamento anterior.

Esses dados mostram a falta de padronização na conduta diante de uma suspeita de evento adverso. A utilização de esquemas não recomendados, evidencia fragilidade no processo assistencial e comprometem a efetividade do tratamento.

O presente estudo demonstra a necessidade de reforçar a divulgação das diretrizes nacionais que normatizam a mudança de esquema padrão, entre os profissionais de saúde, evitando a substituição desnecessária e contribuindo para a eficácia do tratamento.

7 PRODUTO DA DISSERTAÇÃO

Com base nos achados deste estudo, propõe-se a implantação de um protocolo assistencial padronizado para orientar a substituição do esquema terapêutico na hanseníase, alinhado às Diretrizes Nacionais e ao PCDT, proposta apresentada no Apêndice A.

REFERÊNCIAS

1. KH C, CY L, SB S, KT C. Leprosy: a review of epidemiology, clinical diagnosis, and management. *J Trop Med*. 2022;8652062.
2. Lyon S, Grossi M. Hanseníase. Rio de Janeiro: Medbook; 2013.
3. Talhari S, Penna G, Gonçalves H, Oliveira M. Hanseníase. 5th ed. Rio de Janeiro: Dilivros; 2015.
4. Cochrane R, Davey T. Leprosy in theory and practice. 2nd ed. Bristol: John Wright & Sons Ltd; 1964.
5. Ridley D, Jopling W. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr*. 1966;34(3):255–73.
6. WHO. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group. Technical Report Series, 675. 1982.
7. Scollard D, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL TR. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(2).
8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
9. Chimelli L, Freitas M NO. Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. *J Neurol*. 1997;244(5):318–23.
10. Brasil MTLRF, Oliveira LR, Melo CS, Nakamura PM, Rimoli NS, Cavaliari F. S, Oliveira MB, Gattás VL, Gonçalves OSJ R. Aplicação do Teste Elisa anti- PGL-1 em localidade com alta endemicidade de hanseníase, na região norte do estado de São Paulo. *Hansen Int*. 1998;230/21(35–48).
11. Cho S-N, Gormus BJ, Xu K, Bohm, Jr. RP, Walsh GP, Meyne WM KJD. Serological responses to nerve antigens in sooty mangabey monkeys with experimental leprosy. *Int J Lepr*. 1993;61(2):236–44.
12. Alencar CH Ramos Jr AN SESRJHJ. Clusters of leprosy transmission and of late diagnosis in a highly endemic area in Brazil: focus on different spatial analysis approaches. *Trop Med Int Health*. 2012;17(4):518–25.
13. Heukelbach J, Chichava OA, Oliveira AR, Häfner K, Walther F, Alencar CH, et al. Interruption and defaulting of multidrug therapy against leprosy: population-based study in Brazil's Savannah Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(5):e1031–e1031.
14. Global leprosy (Hansen disease) update, 2023: Elimination of leprosy disease is possible – Time to act! *Weekly epidemiological record*. 2024;99(37):501–21.
15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. Estratégia nacional para enfrentamento à Hanseníase: 2024-2030. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
16. Fundação Hospitalar de Dermatologia Tropical e Venereologia “Alfredo da Matta.” Situação epidemiológica da Hanseníase na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta, 2023. *Boletim Epidemiológico*. 2023;25(31).
17. Cottle W. Chaulmoogra Oil in Leprosy. *Br Med J*. 1879;1(965):968–9.
18. Skinsnes O. Origin of chaulmoogra oil--another version. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1972;40(2):172–3.
19. Faget GH, Johansen FA, Ross H. Public Health Reports, December 11, 1942: Sulfanilamide in the treatment of leprosy. *Public Health Rep*. 1975;90(6):486–9. PubMed PMID: 813257.
20. Pearson JMH. The problem of dapsone-resistant leprosy. *Int J Lepr*. 1981;49(4):417–20. PubMed PMID: 7042605.
21. Pearson JM, Pettit JH, Rees RJ. Studies on sulfone resistance in leprosy. 3. A case of “partial” resistance. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1968;36(2):171–8. PubMed PMID: 4877115.
22. Talhari, S; Damasco, M H S; Souza Cunha, M G; Schettini APMALMC.


- Sulfonoresistência: comprovação laboratorial em 6 casos. *An Bras Dermatol*. 1985;60(4):175-178.
23. WHO Technical Report Series: WHO Expert Committee on Leprosy - Fifth Report. Geneva; 1977.
 24. Brasil. Ministério da Saúde - DNDS. *Portaria Ministerial 165*. Brasília; 1976.
 25. Brasil. Ministério da Saúde - DNDS. *Portaria Ministerial nº. 1*. Brasília; 1989.
 26. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Guia para o controle da Hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_de_hanseniase.pdf
 27. Cunha M, Schettini A, Pedrosa V, Cruz R, Sadahiro M. Regarding Brasil, et al.'s adverse effects in leprosy's WHO/MDT and paramedic's role in leprosy control program. *Int J Lepr*. 1997;65(2):257–9.
 28. World Health Organization. Chemotherapy of leprosy: report of a WHO study group. *Who Technical Report Series*. 1994;847.
World Health Organization. *Who Expert Committee on leprosy: seventh report*. *Who Technical Report Series*. 1998;874.
 29. WHO. Report on Third Meeting of the Who Technical Advisory Group on. *World Health*. 2002;(February):1-19.
 30. Kroger A, Pannikar V, Htoon MT, Jamesh A, Katoch K, Krishnamurthy P, 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. *Tropical Medicine and International Health*. 2008;13(5):594–602. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02045.x PubMed PMID: 18346026.
 31. Rao P, Suneetha S, Pratap D. Comparative study of uniform-MDT and WHO MDT in Pauci and Multi bacillary leprosy patients over 24 months of observation. *Lepr Rev*. 2009;80(2):143–55.
 32. Butlin CR, Pahan D, Maug AKJ, Withington S, Nicholls P, Alam K SM. Outcome of 6 months MBMDT in MB patients in Bangladesh- preliminary results. *Lepr Rev*. 2016;87(2):171–82.
 33. Penna GO, Bühler-Sékula S, Kerr LRS, Stefani MM de A, Rodrigues LC, de 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(7):1–19. doi:10.1371/journal.pntd.0005725 PubMed PMID: 28704363.
 34. Organização Mundial de Saúde. *Estratégia global para hanseníase 2016-2020: aceleração a um mundo sem hanseníase*. Geneva; 2016.
 35. World Health Organization. *Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy*. Geneva; 2018.
 36. Brasil, Secretaria de Ciência T e IE. Portaria nº71, de 11 de dezembro de 2018. Torna pública a decisão de ampliar o uso da clofazimina para hanseníase paucibacilar [...]. 2018.
 37. Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação. Nota Técnica nº16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS: Nota Técnica Conjunta CGDE/DCCI/SVS/MS e CGAFME/DAF/SCTIE/MS. 2021.
 38. Brasil. Nota Técnica Nº 4/2020-CGDE/DCCI/SVS/MS. Ministério da Saúde. 2020. p. 1655–68. PubMed PMID: 10635795.
 39. Opromolla D. Terapêutica da hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30(3):345–50.
 40. Kromann NP, Vilhelmsen R, Stahl D. The dapsone syndrome. *Arch Dermatol*. 1982;118(7):531–2.
 41. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(2 Pt 1):241–7.

42. Opromolla D. As reações adversas à rifampicina com especial referência à insuficiência renal aguda. *Hansen Int.* 1992;17(1/2):1–4.
43. Goulart IM, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2002;35(5):453–60. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/yw8vr4L5fXB87LpWkngRDXd/abstract/?lang=p>
44. Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
45. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
46. Gallo M, Nery J, Garcia C. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em hanseníase. *Hansen Int.* 1995;20(2):46–50.
47. Brasil MT, Opromolla DV, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996;64:97-104.
48. Deps P, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birshner RC, Rodrigues LC. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study . *Lepr Rev.* 2007;78(3):216–22.
49. Singh H, Nel B, Dey V, Tiwari P, Dulhani N. Adverse effects of multi-drug therapy in leprosy, a two years' experience (2006-2008) in tertiary health care centre in the tribal region of Chhattisgarh State (Bastar, Jagdalpur). *Lepr Rev.* 2011;82(1):17–24.
50. Dupnik K, Cardoso FJ, De Macêdo AL, De Sousa IL, Leite RC, Jerônimo SM, et al. Intolerance to leprosy multi-drug therapy: more common in women? *Lepr Rev.* 2013;84(3):209–18.
51. Cruz RC da S, Bühner-Sékula S, Penna GO, de Moraes MEA, Gonçalves H de S, Stefani MM de A, et al. Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): Adverse effects approach. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):377–84. doi:10.1590/abd1806-4841.20186709
52. Nair S. A 19-year retrospective study of adverse drug reactions to multidrug therapy in leprosy requiring a change in regime. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9(1):33–6.
53. Janeiro R de, Prefeitura. Hanseníase: reações hansênicas e efeitos adversos às drogas. Rio de Janeiro: Prefeitura do Rio de Janeiro; 2020.
54. Organization WH. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. Geneva: WHO; 2018.
55. Brasil, Saúde M da, Saúde S de A à. Portaria nº 594/2010 – Dispõe sobre a Atenção Integral em Hanseníase. 2010.
57. States U, Health D of, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.
58. Cruz R, Bühner-Sékula S, Penna G, Moraes M, Gonçalves H, Stefani M, et al. Clinical trial for uniform multidrug therapy for leprosy patients in Brazil (U-MDT/CT-BR): adverse effects approach. *An Bras Dermatol.* 2018;93(3):377–84.

APÊNDICE A – PRODUTO DA DISSERTAÇÃO – PROPOSTA DE PROTOCOLO

	FUNDAÇÃO HOSPITALAR “ALFREDO DA MATTÁ”	
FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE MUDANÇA DE ESQUEMA TERAPÊUTICO		
UF: AM	Município de Notificação: _____	Unidade de Saúde: _____
Nome do paciente: _____		Data Nascimento: ____/____/____
Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Gestante: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Raça/Cor: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Indígena
Prontuário: _____	SINANNET: _____	Telefone: _____
Motivo da Mudança de Esquema Terapêutico		
<input type="checkbox"/> Recidiva (Preencher a Ficha de Investigação de Recidiva)		
<input type="checkbox"/> Resistência Medicamentosa	Qual?	<input type="checkbox"/> Dapsona <input type="checkbox"/> Rifampicina <input type="checkbox"/> Ofloxacina
<input type="checkbox"/> Evento adverso		
() Alterações Hematológicas	Especificar: _____	
() Alterações Gastrointestinais	Especificar: _____	
() Alterações Renais	Especificar: _____	
Conduta Inicial:		
<input type="checkbox"/> Uso de medicações associadas Especificar: _____		
<input type="checkbox"/> Doenças associadas Especificar: _____		
<input type="checkbox"/> Suspensão do medicamento suspeito, por uma semana e avaliar se permanece a queixa		
<input type="checkbox"/> Reintroduzir a medicação em dose menor e posteriormente a dose recomendada		
<input type="checkbox"/> Ao reintroduzir a medicação a reação reaparece?		
Exames Realizados		
<input type="checkbox"/> Hemograma		
Inicial:	Hemáceas _____	Hemoglobina _____ Hematócrito _____
Por ocasião do evento:	Hemáceas _____	Hemoglobina _____ Hematócrito _____
<input type="checkbox"/> Provas de função hepática e renais		
Inicial:	TGO _____ TGP _____ GGT _____ F. alcalina _____	Uréia _____ Creatinina _____
Por ocasião do evento:	TGO _____ TGP _____ GGT _____ F. alcalina _____	Uréia _____ Creatinina _____
<i>Será considerado alterada quando a alteração for duas vezes maior que o valor do basal</i>		
Conduta após resultado dos exames:		
<input type="checkbox"/> Na presença de anemia com Hgb até 10dL, manter esquema padrão, associar ácido fólico 5mg e monitorar com os exames		
<input type="checkbox"/> Na presença de alterações hepáticas ou gastrointestinais aguardar a normalização e reintroduzir a medicação para observar		
Esquema Terapêutico Instituído:		
<input type="checkbox"/> Esquema para reação adversa à Dapsona com	<input type="checkbox"/> Ofloxacina	<input type="checkbox"/> Minociclina
<input type="checkbox"/> Esquema para reação adversa à Rifampicina	<input type="checkbox"/> Ofloxacina	<input type="checkbox"/> Minociclina
<input type="checkbox"/> Esquema para reação adversa à Rifampicina e Dapsona		
<input type="checkbox"/> Esquema para reação Adversa à Clofazimina	<input type="checkbox"/> Ofloxacina	<input type="checkbox"/> Minociclina
Nome do Médico Assistente _____ CRM: _____		

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUA)

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>FUNDAÇÃO ALFREDO DA MATTA - FUAM</p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>																
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP																
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA																
Título da Pesquisa: CRITÉRIOS USADOS NA MUDANÇA DE ESQUEMA TERAPEUTICO POR DERMATOLOGISTAS EM UMA INSTITUIÇÃO DE REFERÊNCIA EM MANAUS - AMAZONAS																
Pesquisador: ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA																
Área Temática:																
Versão: 1																
CAAE: 79507424.1.0000.0002																
Instituição Proponente: Fundação Alfredo da Matta																
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio																
DADOS DO PARECER																
Número do Parecer: 6.813.039																
Apresentação do Projeto:																
Desenho:																
<p>Segundo os pesquisadores, Trata-se de estudo retrospectivo transversal, com a finalidade de avaliar os prontuários de pacientes (banco Sinan Windows e a partir de 2007 no SinanWeb) com mudança do esquema padrão de PQT, atendidos na Fundação Hospitalar Alfredo da Matta.</p> <p>Serão incluídos prontuários de pacientes com diagnóstico de hanseníase em uso do esquema substitutivo, no período de 2001 a 2023 e coletadas informações sobre:</p>																
<ul style="list-style-type: none"> a) gênero; b) idade; c) forma clínica diagnosticada; d) comorbidades associadas; e) outros medicamentos utilizados pelo paciente; f) dose em que ocorreu a mudança do esquema e; g) exames que comprovaram a necessidade de mudança do esquema terapêutico. 																
Hipótese:																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="4">Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Cachoelrinha</td> <td>Município: MANAUS</td> <td colspan="2">CEP: 69.065-130</td> </tr> <tr> <td>UF: AM</td> <td></td> <td>Telefone: (92)3632-5872</td> <td>Fax: (92)3632-5802</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">E-mail: cep@fuam.am.gov.br</td> </tr> </table>	Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar				Bairro: Cachoelrinha	Município: MANAUS	CEP: 69.065-130		UF: AM		Telefone: (92)3632-5872	Fax: (92)3632-5802			E-mail: cep@fuam.am.gov.br	
Endereço: Rua Codajás, nº 24, Sala 14, 1º Andar																
Bairro: Cachoelrinha	Município: MANAUS	CEP: 69.065-130														
UF: AM		Telefone: (92)3632-5872	Fax: (92)3632-5802													
		E-mail: cep@fuam.am.gov.br														
Página 01 de 06																

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUAÇÃO)

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.813.039

A partir da análise dos prontuários espera-se contribuir para a melhor utilização dos esquemas alternativos para o tratamento da hanseníase, evitando o emprego inadequado de medicamentos e resistência medicamentosa. Pretende-se, também, identificar os eventos adversos que justifiquem a mudança do tratamento, contribuindo para o planejamento de ações que reduzam danos e melhore a qualidade de vida de futuros pacientes.

Metodologia:

Local do estudo: O estudo será realizado na FUHAM, Centro de Referência no atendimento a doenças dermatológicas e IST, utilizando-se os prontuários e o banco de dados do setor de epidemiologia desta instituição.

Critério de inclusão:

Pacientes do banco de dados da FUHAM, com diagnóstico confirmado de hanseníase no período de 2001 a 2023 sob esquema substitutivo.

Critério de exclusão:

Dados insuficientes para serem analisados nessa pesquisa; por exemplo, pacientes em diagnóstico bem definido ou exames laboratoriais incompletos.

Tamanho da amostra (previsto): 700

Metodologia de Análise de Dados:

Será criado banco de dados e as informações, processadas através do Software EpiInfo 7. Para a análise descritiva, as variáveis qualitativas nominais serão descritas em números absolutos (n) e percentuais (%); as variáveis quantitativas serão descritas por meio de suas respectivas médias e desvios-padrão. Os resultados serão apresentados sob a forma de gráficos e tabelas.

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

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUAÇÃO)

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.613.039

Os pesquisadores propõe dispensa do TCLE

Equipe/Participantes da Pesquisa:

Fazem parte da equipe os seguintes membros:

Valderiza Lourenço Pedrosa (Análise dos dados) - <http://lattes.cnpq.br/5523361448173048>

ROSSILENE CONCEIÇÃO DA SILVA CRUZ (Análise dos dados) - <http://lattes.cnpq.br/5929248664567502>

Antônio Cloves C. Moura (Coleta e análise dos dados) - <http://lattes.cnpq.br/0217495826563453>

Cronograma:

A coleta dos dados está prevista para iniciar em 30/05/2024 e o Relatório Final para 02/01/2025.

Orçamento financeiro:

Os pesquisadores preveem um custo total de R\$425,00 distribuídos entre Resma de papel, cartuchos de impressora e canetas.

Sobre a manutenção do sigilo do projeto de pesquisa, os pesquisadores optaram por não pedir.

Objetivo da Pesquisa:

Os pesquisadores definiram assim o objetivo primário do estudo:

Objetivo primário:

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

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUAÇÃO)

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MÁTTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.813.039

Identificar os critérios clínicos e laboratoriais utilizados para a mudança de esquema terapêutico

Objetivos secundários:

Os pesquisadores definiram os seguintes objetivos secundários:

- 1) Verificar os critérios adotados para a mudança do esquema terapêutico;
- 2) Verificar os esquemas alternativos utilizados;
- 3) Descrever eventuais comorbidades que possam ter contribuído para a mudança do esquema terapêutico;
- 4) Verificar em que dose ocorreu o evento;
- 5) Caracterizar a forma clínica dos pacientes que apresentaram intolerância ao esquema padrão;
- 6) Descrever os motivos que levaram a mudança do esquema.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Perda acidental da confidencialidade dos dados, porém, os pesquisadores envolvidos na coleta dos dados comprometem-se com o sigilo, assinando o Termo de Compromisso de utilização de Dados - TCUD. Nas planilhas de coleta de dados não constarão os nomes dos pacientes; os pacientes serão numericamente identificados. Os arquivos gerados serão protegidos com senha, cujo acesso será de exclusividade dos membros da pesquisa. O banco a ser criado será analisado somente pelos pesquisadores envolvidos e no próprio setor de epidemiologia, evitando qualquer vazamento de dados ou utilização inadequada.

Benefícios:

A pesquisa proporcionará, por meio da análise e agrupamento dos dados, melhor compreensão sobre a transição do tratamento padrão para os regimes alternativos, identificando as principais causas da substituição do tratamento, os critérios utilizados para a substituição do esquema padrão de poliquimioterapia, favorecendo o conhecimento, contribuindo para o

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

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONTINUAÇÃO)

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.813.039

melhor monitoramento dos pacientes e, evitando a substituição inadequada do esquema poliquimioterápico padrão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Considera-se que a pesquisa possui caráter relevante e com potencial para beneficiar os pacientes que precisam mudar para o tratamento com regime alternativo de medicamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1) Folha de Rosto: assinada em 15/04/2024 por Antônio Cloves Carvalho de Moura no campo Pesquisador e pelo Dr. Carlos Chirano, no campo Instituição Proponente. Considera-se adequada.

2) TCUD: adequado, visto que está assinado digitalmente pelos três pesquisadores envolvidos e descritos na Equipe de Pesquisa;

3) equipe com a definição das responsabilidades de cada um dos membros bem como o link para o Lattes: adequado

4) Cronograma: adequado

5) Anuência dos setores envolvidos: o pesquisador apresentou a Anuência da Gerência de Epidemiologia, responsável pela liberação do acesso aos prontuários e assinada em 15 de março de 2024 pelo Sr. Jamile Izan Lopes Palheta Junior.

6) Solicitação de Liberação do TCLE: Os pesquisadores apresentaram ainda o SOLICITACAO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO do TCLE, assinados pelos três componentes da equipe de pesquisa.

Recomendações:

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados problemas éticos e, portanto, esta relatoria sugere ao colegiado que aprove o projeto.

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

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FUHAM (CONCLUSÃO)

FUNDAÇÃO ALFREDO DA
MATTA - FUAM



Continuação do Parecer: 6.813.639

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acompanha o parecer da relatoria pela aprovação. Necessário envio dos relatórios parciais e final. Relatório parcial para o mês de novembro.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2326407.pdf	20/04/2024 16:30:37		Aceito
Outros	TCUD.pdf	20/04/2024 18:44:42	ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODETALHADO.pdf	20/04/2024 18:41:22	ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA	Aceito
Declaração de concordância	TERMODEANUENCIADOCHEFIADOSETORENVOLVIDONAPESQUISA.pdf	16/04/2024 23:58:55	ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SOLICITACAODEDISPENSADERMOTERMO DECONSENTIMENTOLIVREEESCLARECIDO.pdf	16/04/2024 23:52:09	ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	16/04/2024 23:50:05	ANTONIO CLOVES CARVALHO DE MOURA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 09 de Maio de 2024

Assinado por:
Camila Gurgel dos Santos da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Codejás, 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