



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Medicina Tropical

O Retrato em Hanseníase  
Identificação de fatores de risco –  
Um estudo caso controle

Maria de Fátima de Medeiros Brito

**ORIENTADORES:**

Ricardo Arraes Alencar Ximenes

Maria Eugênia Noviski Gallo

**Recife/2004**



**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Departamento de Medicina Tropical**

**O Retrato em Hanseníase**  
**Identificação de fatores de risco –**  
**Um estudo caso controle**

*Maria de Fátima de Medeiros Brito*

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito à obtenção do Grau de Mestre em Medicina Tropical, Área de Concentração em Dermatologia, sob orientação do Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes e da Dra. Maria Eugênia Noviski Gallo.

**Recife/2004**

**Brito, Maria de Fátima de Medeiros**

**O retratamento em hanseníase : identificação de fatores de risco : um estudo caso controle / Maria de Fátima de Medeiros Brito. – Recife : O Autor, 2004. xvii, 59 folhas : il., fig., tab., quadro.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2004.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Hanseníase – Reação-recidiva – Retratamento. 2. Epidemiologia – Fatores de risco – Identificação. 3. Doenças infecciosas – Hanseníase – Reação-recidiva. I. Título.**

**616-002.73  
616.998**

**CDU (2.ed.)  
CDD (21.ed.)**

**UFPE  
BC2004-278**

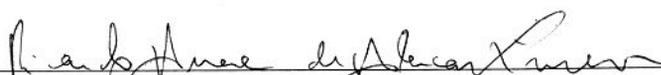
O Retrato em Hanseníase  
Identificação de fatores de risco –  
Um estudo caso controle

Maria de Fátima de Medeiros Brito

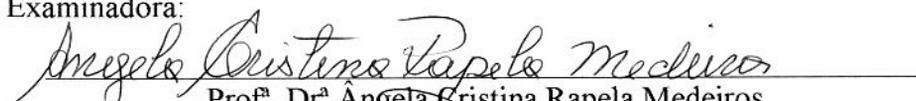
Dissertação submetida ao Corpo Docente do Curso de Pós-Graduação em Medicina tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito necessário à obtenção do Grau de Mestre em Medicina Tropical, Área de Concentração em Dermatologia.

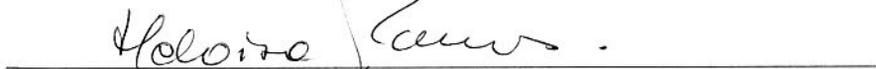
Aprovada em 10 de março de 2004.

Orientador:

  
Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Banca Examinadora:

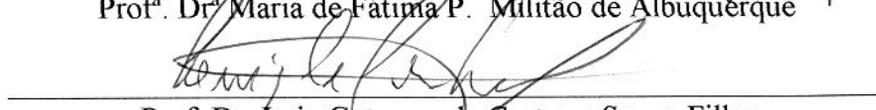
  
Prof.ª Dr.ª Angela Cristina Rapela Medeiros

  
Prof.ª Dr.ª Heloisa Ramos

  
Prof.ª Dr.ª Silvia Wanick Sarinho

Suplentes (pré-banca):

  
Prof.ª Dr.ª Maria de Fátima P. Militão de Albuquerque

  
Prof. Dr. Luiz Gonzaga de Castro e Souza Filho

“Sonhamos com uma sociedade mundializada, na grande casa comum, a Terra, onde os valores estruturantes se construirão ao redor do cuidado com as pessoas, sobretudo com os diferentes culturalmente, com os penalizados pela natureza ou pela história, cuidado com os espoliados e excluídos, as crianças, os idosos, os moribundos, o cuidado com as plantas, os animais e especialmente com a nossa grande e generosa Mãe, a Terra”.

Leonardo Boff

A Júlio, Julinho e Edgarzinho os grandes amores da minha vida, pela ajuda e compreensão.

A minha mãe pelo ensino da determinação.

A memória do meu pai, de quem herdei o precioso hábito da paciência.

## **Agradecimentos**

A Deus pela vida.

Ao professor Ricardo Ximenes, pelo apoio e orientação.

A Dra. Maria Eugênia Novisky Gallo, pela construção desse trabalho.

A Dra. Iara Sant'Anna companheira de luta contra a hanseníase, um agradecimento especial pelas sugestões com grande desprendimento.

A Ulisses Montarroyos pela colaboração na estatística durante a realização do presente trabalho.

A Vivi Barbosa pela contribuição e amizade

Aos funcionários do CISAM e Policlínica Lessa de Andrade que colaboraram na localização dos prontuários utilizados na pesquisa, e aos gerentes dessas unidades e distrito pela compreensão e incentivos.

Aos colegas de Mestrado, em especial a Luciana Gadelha e a Silvana Cavalcanti (UPE), pelo companheirismo e troca de energia positiva.

Um agradecimento especial ao secretário do Mestrado em Medicina Tropical, Walter Galdino, pela paciência, dicas e desprendimento durante todo o período da construção desse trabalho e a Jupira pelo carinho.

Aos professores de Dermatologia da Universidade Federal de Pernambuco, pela minha formação na especialidade.

Minha especial gratidão, a Júlio, por ter compartilhado e contribuído com incentivo e compreensão.

Aos amigos e familiares a compreensão pelas minhas ausências.

Pela possibilidade de cometer injustiças, ao deixar de nominar alguns, agradeço a todos que contribuíram direto ou indiretamente, para a realização deste trabalho.

## LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
CISAM	Centro de Saúde Amauri de Medeiros
CLO	Clofazimina
CNDS	Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária
DD	Dimorfa – Dimorfa
DDS	Diamino-Difenil-Sulfona
DNDS	Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária
DS	Distrito sanitário
DT	Dimorfa – tuberculóide
DV	Dimorfa – Virchowiana
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
IBF	Índice Baciloscópico Final (alta terapêutica)
IBI	Índice Baciloscópico Inicial (início de tratamento)
IM/IB	Índice Morfológico/ Índice Baciloscópico
MB	Multibacilar
MDT	Multidrogaoterapia
MHD	Hanseníase Dimorfa
MHI	Hanseníase Indeterminada
MHT	Hanseníase Tuberculóide
MHV	Hanseníase Virchowiana
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	Reação de Cadeia de Polimerase
PGL-1	Glicolípide fenólico-1
PLA	Policlínica Lessa de Andrade
PQT	Poliqumioterapia
PQT <sub>1</sub>	Poliqumioterapia/OMS até negativar
PQT <sub>2</sub>	Poliqumioterapia/OMS dose fixa

RMP	Rifampicina
RR	Reação Reversa
SI	Sem informação
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SSE	Secretaria de Saúde do Estado
SUS	Sistema Único de Saúde
WHO	World Health Organization

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

	Página.
Tabela 1	32
Tabela 2	33
Tabela 3	33
Tabela 4	34
Tabela 5	34
Tabela 6	35
Tabela 7	35
Tabela 8	36
Tabela 9	36
Tabela 10	37
Tabela 11	38
Tabela 12	38
Tabela 13	39
Tabela 14	39
Tabela 15	40
Tabela 16	41
Tabela 17	41
Tabela 18	42
Tabela 19	42
Figura 1	37
Quadro 1	40

## RESUMO

Este estudo parte de uma situação-problema constituída pela dificuldade do diagnóstico diferencial e limitações de critérios clínicos e laboratoriais para retratamento por recidiva em hanseníase e consistiu em uma abordagem clínica e epidemiológica, do retratamento. Analisaram-se os fatores de risco dos pacientes reintroduzidos nos esquemas para tratamento da hanseníase – casos - comparando-se com os que foram tratados no mesmo ano-diagnóstico dos casos e que não foram reintroduzidos nos esquemas terapêuticos – controles - nas unidades de referência em hanseníase, no município de Recife. Através do estudo retrospectivo de caso-controle foram estudados 310 pacientes com diagnóstico de hanseníase, sendo 155 casos e 155 controles, levantados de banco de dados secundários e validados com os prontuários nas unidades de referência, quando foram procurados fatores de risco associados ao retratamento. Foram estimados odds ratio brutos e ajustado, intervalo de confiança e valores de  $p$  da associação de retratamento em hanseníase com as variáveis independentes. Em seguida, as variáveis selecionadas na análise multivariada em cada um delas foram controladas pelo efeito daquelas selecionadas nas demais. Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos ( $p > 0,05$ ) na distribuição por faixa etária, sexo, forma clínica, tempo para iniciar tratamento, índice baciloscópico inicial, esquema terapêutico, regularidade ao tratamento e critério de alta. Houve diferença significativa entre os grupos, na ocorrência de reação após término do tratamento, tendo o grupo de pacientes retratados apresentado aproximadamente três vezes mais reação que o grupo controle OR = 3,09; ICor (1,70; 5,64). Houve também diferença significativa com relação ao índice baciloscópico final observando-se que os controles em sua maioria apresentam esse índice negativo (80,4%), constituindo um fator protetor para o retratamento e os que apresentavam esse índice  $\geq 1$  tinham seis vezes maior probabilidade de serem retratados OR = 6,64 IC (1,55; 32,62). A condição de ser comunicante com portadores de hanseníase representa um risco de aproximadamente duas vezes de serem retratados em relação ao grupo controle OR = 1,90 IC (1,04; 3,49). Esse estudo sugere que a reação após o tratamento, condição de comunicante de portadores de hanseníase e a conclusão do tratamento com índice baciloscópico final maior ou igual a um, podem se constituir fatores de risco para o retratamento em hanseníase. Os resultados encontrados apontam para a necessidade de se monitorizar o seguimento após alta terapêutica, com acompanhamento clínico e laboratorial temporário, principalmente no grupo com reação após alta, constituindo como um grupo prioritário de vigilância epidemiológica, no âmbito dos serviços de saúde.

**Palavras chave:** Hanseníase, recidiva, epidemiologia

## ABSTRACT

The start point of this study refers to a problematic situation formed by the differential diagnosis and limitations of laboratory and clinical criteria for re-treatment by relapse in Hansen's disease (HD) and consisted of a clinical and epidemiological approach, of re-treatment in HD. It was analyzed the risk factors of patients reintroduced in the schemes for re-treatment of HD cases, comparing to the ones which were treated in the same diagnosis (year of the cases and that were not re-introduced in the therapeutic – control) in the unities of reference in HD in the municipal district of Recife. Through the retrospective study of control – case, 310 patients were studied with HD diagnosis, 155 cases and 155 controls taken up from secondary database and validate with the records in the unities of reference when risk factors were searched associated to re-treatment. Rough and adjusted odds ratio were estimated, interval of trust, and values of ( $P>0.05$ ) of the association of re-treatment in HD with the independent variables. Next, the selected variables in the multivaried analysis in each one of them were controlled by the effect of those ones selected in the others. It was not found significant difference among the groups ( $P>0.05$ ) in the distribution by age, sex, clinical form time to start treatment, initial baciloscopic index, therapeutic schems, punctuality to treatment and criterion of discharge. There was significant difference among the groups, in the occurrence of reaction after finishing the treatment, having the group of sutied patients showed approximately three times more reaction than the control group OR = 3.09; C.I. (1.70; 5,64). There was also significant difference in relation to the final baciloscopic index verifying that most of controls present this negative index (80.4%) establishing a protector factor for treatment and the ones that presented his index  $\geq 1$  had six times bigger probability to be verified OR = 6.44; C.I. (1.55; 32.62). The condition of having a familiar approach with carriers of HD represents a risk of being verified twice in relation to the control group OR = 1.90, C.I. (1.04; 3.49). This study suggests that the reaction after the treatment, condition of having a familiar approach with carriers of HD and the age if the treatment with final baciloscopic index bigger or equal to one, can form risk factors for re-treatment in HD. The results which were found indicate the need to control the continuation after the therapeutic discharge with temporary clinical and laboratory attendance mainly in the group with reaction after discharge, established as a priority in the epidimiological precaution in the ambit of public health.

**Palavras chave:** Hansen's disease, relapse, epidemiology

# SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b>	v
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	vi
<b>LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS</b>	viii
<b>RESUMO</b>	ix
<b>ABSTRACT</b>	x
<b>1 – INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2 – OBJETIVOS</b>	24
<b>2.1 – GERAL</b>	24
<b>2.2 – ESPECÍFICOS</b>	24
<b>3 – CASUÍSTICA E MÉTODOS</b>	13
<b>3.1 – LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO</b>	25
<b>3.2 – DESENHO DO ESTUDO</b>	25
<b>3.3 – DEFINIÇÃO DE TERMOS</b>	26
<b>3.4– CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA</b>	27
<b>3.5– COLETA DOS DADOS</b>	27
<b>3.6– DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS</b>	28
<b>3.7– PROBLEMAS METODOLÓGICOS</b>	30
<b>3.8– ANÁLISE ESTATÍSTICA</b>	30
<b>4 – RESULTADOS</b>	32

<b>4.1 – VARIÁVEIS REFERENTES À ASSOCIAÇÃO ENTRE O RETRATAMENTO E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS</b>	<b>32</b>
<b>4.2 – VARIÁVEIS REFERENTES À ASSOCIAÇÃO ENTRE O RETRATAMENTO E A REAÇÃO HANSÊNICA</b>	<b>38</b>
<b>4.3 – VARIÁVEIS REFERENTES ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS LABORATORIAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS REINTRODUZIDOS NO TRATAMENTO</b>	<b>41</b>
<b>5 – DISCUSSÃO</b>	<b>43</b>
<b>6 – CONCLUSÕES</b>	<b>57</b>
<b>7 – RECOMENDAÇÕES</b>	<b>58</b>
<b>8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO I – PROTOCOLO DE PESQUISA</b>	<b>66</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente em forma de bastonete, que pode afetar a pele, os nervos periféricos, a mucosa do trato respiratório superior, os olhos e outras estruturas (Brasil, 1994). A sua predileção pelos nervos periféricos causa as incapacidades e deformidades, que são responsáveis pelo medo, pelo preconceito e pelos tabus que envolvem a doença.

No Brasil a taxa de prevalência no ano de 2002 foi de 4,44/10.000 habitantes, segundo critério do Ministério da Saúde, estando incluídos os pacientes que abandonaram o tratamento e que ainda se encontram no registro ativo. A doença é endêmica em todo território nacional, embora com distribuição irregular (Brasil, 2002b).

No Estado de Pernambuco, ano de 2002, segundo o SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) a hanseníase assume proporções preocupantes, a taxa de detecção é de 3,7/10.000 habitantes, com grande concentração na Região Metropolitana de Recife (RMR), que responde por 76,2% dos casos registrados, correspondendo a alto coeficiente de detecção – em torno de 6,43/10.000 habitantes o que configura de acordo com os parâmetros do Ministério da Saúde, uma região hiperendêmica (detecção igual ou superior a 4,0 casos/10.000 habitantes. (Brasil, 1998b ; Brasil/SINAN/2002a)

Ao final do século XX, com os resultados da queda do número de casos registrados graças à implantação da Poliquimioterapia/ OMS, acreditava-se eliminar a hanseníase como problema de saúde pública do mundo no ano 2000, isto é, todos os países endêmicos alcançariam a taxa de prevalência de menos de um paciente para cada 10.000 habitantes. Essa meta foi alcançada a nível nacional em alguns países da América Latina (Argentina, Cuba, Equador, Paraguai e Uruguai) não tendo êxito no Brasil, que no cenário internacional, ocupa o

primeiro lugar quanto ao coeficiente de detecção de casos novos de hanseníase e o segundo lugar em números absolutos superado apenas pela Índia (Brasil, 2002b).

A tentativa em controlar a hanseníase representa um desafio mundial. No Brasil foram discutidas normas e estratégias, tendo como enfoque principal a integração das ações de controle da hanseníase nas ações básicas de saúde, objetivando o aumento de cobertura de todos os casos, sendo essa, a principal estratégia para o alcance da meta de eliminação da doença como problema de saúde pública no ano de 2005 (Brasil, 2000).

É difícil obter-se classificação por formas clínicas universalmente aceita devido à discordância quanto à valorização dos critérios habitualmente utilizados, no entanto, visando o tratamento com poliquimioterápicos a OMS, em 1982, propôs uma classificação operacional e simplificada, indicada para o trabalho de campo cujo critério básico é a baciloscopia:

Hanseníase Paucibacilar (PB) – pacientes indeterminados, tuberculóides e a maioria dos dimorfo-tuberculóides – todos com baciloscopia negativa;

Hanseníase Multibacilar (MB) – dimorfa-dimorfas, dimorfa-virchowianos e virchowianos – todos com baciloscopia positiva, independente do índice baciloscópico (IB).

A hanseníase tem sido um modelo para o estudo de doenças imunológicas uma vez que sua polaridade é determinada pelo tipo e intensidade da resposta imune à agressão pelo *M. leprae*.

As formas Dimorfa (MHD) e Virchowiana (MHV) apresentam deficiência da imunidade celular, atribuída aos linfócitos, por não ativarem suficientemente os macrófagos, e a estes últimos pela incapacidade de lisar o *M. leprae* fagocitado. Apesar da exacerbação e especificidade de resposta humoral, pelo aumento de anticorpos circulantes, ela não é eficaz para destruir os bacilos na hanseníase virchowiana, pois a eficácia da defesa é efetuada pelos macrófagos, que são células capazes de fagocitar e destruir a bactéria. (Foss, 1997).

Defesa e/ou resistência á infecção também estão relacionadas à presença das citocinas, Foss, Oliveira & Silva (1995) observaram que pacientes com MHV apresentavam redução na concentração de TNF $\alpha$  e IL-1 (interleucina 1), relacionando com índice baciloscópico, baixa produção de IFN $\gamma$ , resultando em menor atividade macrofágica. Observa-se também nesse pólo o aumento da produção de citocinas supressoras (IL-4 e TGF  $\beta$ ). Por outro lado, no pólo de resistência, hanseníase tuberculóide, não foram detectadas as citocinas supressoras, em contraste com elevadas concentrações de TNF  $\alpha$  e IL-1, que são citocinas indutoras da reação inflamatória.

Paralelamente ao curso usualmente lento da hanseníase, impõem-se os estados reacionais, resultantes de alterações imunológicas (Duncan et al., 1982; WHO, 1997). As reações hansênicas podem corresponder à exacerbação da imunidade celular, denominada tipo 1, ou demonstrar efeitos de acentuada formação de imunocomplexos, denominada reação tipo 2 ou eritema nodoso (Jopling, 1991).

A reação hansênica tipo 1 ou reversa estaria associada à imunidade mediada por célula, classicamente representada pela reação tipo IV de Coombs e Gell, são comumente observadas em pacientes dimorfos, após o início da terapêutica, sendo em geral mais precoce nos pacientes da forma Dimorfa Tuberculóide (DT) e Dimorfa-Dimorfa (DD), do que nos Dimorfa Virchowiana (DV) (WHO, 1997). Na reação reversa, as lesões preexistentes, tornam-se eritemato-violáceas e as máculas tornam-se placas. Novas lesões podem surgir, em áreas adjacentes. O comprometimento neural é comum, porém quando grave pode culminar com perda de função e paralisia súbita. Sintomas como febre e mal-estar, não são usuais (Souza, 1997; Brasil, 1994).

A reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico, relaciona-se à deposição de imunocomplexos, semelhante à reação tipo III de Coombs e Gell. As lesões cutâneas do ENH ocorrem em pacientes multibacilares, caracteriza-se na pele, pelo surgimento súbito, de pápulas, nódulos e placas, dolorosos e de coloração eritematoviolácea, podendo tornar-

se vesicobolhosas, chegando a se ulcerar. O eritema multiforme também pode ser incluído nesse tipo de reação (Nery et al., 1999). Pode ocorrer comprometimento do estado geral, febre e edema de mãos e pés. Geralmente duram de 07 a 10 dias, podem permanecer semanas, meses ou anos e pode ocorrer em pacientes não tratados, embora seja mais freqüente após o início do tratamento. O freqüente comprometimento de nervos, olhos e testículos, tornam importante a reavaliação rotineira destes, nos episódios reacionais, já que a precoce intervenção terapêutica auxilia na prevenção de seqüelas tardias (Souza, 1997). Podemos observar também indivíduos com instabilidade imunológica que apresentam a associação dos quadros reacionais tipo 1 e tipo 2.

Algumas condições predis põem aos episódios reacionais: doenças intercorrentes, gestação, puerpério, devido à instabilidade imunológica (Duncan et al., 1982; Santos et al., 1988).

Não há um consenso quanto ao significado dessas reações. Naafs (1989), diz que o resultado de uma reação reversa nem sempre melhora ou cura a doença. Após uma reação o paciente pode estar curado ou pode estar mais tuberculóide ou mais virchoviano. Uma reação de melhora (“upgrading”) é uma reação dirigida contra antígenos protetores do *M. leprae* que estão relacionados com a resistência a infecção, enquanto que uma reação de piora (“downgrading”) está dirigida a antígenos não protetores do bacilo. Segundo Naafs, as reações reversas em pacientes tratados, ocorrem pela sensibilização do sistema imune pelos antígenos liberados de bacilos mortos. Opromolla (1994) discorda dessa opinião, para ele, as reações refletem a multiplicação de bacilos que permanecem persistentes por períodos variáveis e que uma vez destruídos, os seus produtos desencadeariam os surtos reacionais na vigência do tratamento ou após o seu término.

Segundo a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (CNDS/MS), estudos realizados em Centros de Referência, têm mostrado que 27% dos pacientes apresentam reações após o término do tratamento (Brasil, 1994). Os fenômenos

reacionais que ocorrem após o término da poliquimioterapia, produzem dúvidas entre processo reacional e recidiva da doença (Oliveira, 1996; Opromolla, 1994; Gallo e Oliveira, 1997) uma vez que o quadro clínico dessa duas situações apresentam muitas semelhanças clínicas e a diferenciação nos pacientes paucibacilares é estritamente clínica e nos multibacilares apesar de podermos utilizar os recursos laboratoriais esses apresentam dificuldade de operacionalização e falta de credibilidade principalmente nas unidades básicas de atendimento.

Durante muitos anos sem nenhum tratamento eficaz contra a hanseníase, ocorreu a chegada das sulfonas, introduzida no tratamento da hanseníase em 1943 por Faget (Opromolla, 1997), que veio modificar radicalmente o prognóstico dessa enfermidade. Durante mais de 40 anos a monoterapia sulfônica foi empregada, porém a possibilidade de resistência, o tratamento muito prolongado e sem perspectivas de alta, fizeram com que os pacientes o abandonassem ou o fizessem de forma irregular (Opromolla, 1997). Posteriormente observou-se um número cada vez mais freqüente de recaídas que chegaram a alcançar cifras de 30%, motivando o fim da monoterapia e a implantação da poliquimioterapia (Las Águas, 1997).

A partir de 1973 iniciou-se a PQT, com a utilização de duas drogas bacteriostáticas, dapsona e clofazimina, e uma bactericida, rifampicina, tendo se intensificado sua recomendação pela OMS, em 1982. No Brasil, os esquemas poliquimioterápicos, tiveram início de forma gradativa em 1986, sendo oficializada para todo o país a partir de 1990.

A legislação atual sobre o controle da hanseníase no Brasil normatiza que todos os casos recebam os esquemas poliquimioterápicos padronizados recomendados pela Organização Mundial de Saúde PQT/OMS (WHO, 1982; WHO, 1997; Brasil, 2002b).

Para os casos classificados como paucibacilares (PB) - 06 doses mensais supervisionadas de Rifampicina (RFM) 450-600mg e Dapsona (DDS) 50-100mg diárias auto-administradas recebendo alta os pacientes que completarem seis doses em nove meses e para

pacientes multibacilares (MB) - inicialmente doses mensais supervisionadas de Rifampicina (RFM) 450-600mg e Clofazimina (CFZ) 100-300mg, uma vez ao mês, associados a Dapsona (DDS) 50-100mg e CFZ 50mg diárias auto-administradas até negativar a baciloscopia, posteriormente sendo recomendados doses fixas de 24 doses/24 meses ou em até 36 meses (WHO, 1994b).

Após implementação, foram observadas dificuldades operacionais principalmente nos pacientes com esquema PQT/MB, devido à longa duração do tratamento (WHO, 1988), tendo sido identificada a necessidade de encurtar o tratamento sem comprometer a eficácia do mesmo. Baseado em vários estudos de recidiva após conclusão de tratamento, não sendo observado diferenças significativas (Baohong, 1998; WHO, 1998), o comitê em hanseníase, sugeriu a possibilidade de encurtar o tratamento para 12 doses em até 18 meses.

A regularidade do tratamento é avaliada em função do número de tomadas mensais, sendo considerado como tratado regularmente, o paciente que completar o número mínimo de doses já acima descritas. Os pacientes que não preencherem esses critérios devem reiniciar o tratamento.

Nas reações reversas, recomenda-se a corticoterapia durante a fase aguda com redução lenta e acompanhamento fisioterápico. Para o eritema nodoso hansênico, a talidomida é a droga de escolha, podendo ser associada ao corticosteróides. Nas situações que houver contra-indicação ao uso da talidomida, a pentoxifilina pode ser utilizada na dosagem de 1200 mg/dia (Foss, 1999). Para Penna et al., (1998), a talidomida consiste num potente inibidor do  $TNF\alpha$ , além de reduzir a taxa de linfócitos CD4/CD8 e suprimir os mecanismos de fagocitose. Para Naafs (1996), a clofazimina, é útil nas reações tipo eritema nodoso, agindo como antiinflamatório e permitindo a redução, muitas vezes das dosagens do corticóide.

O indicador mais importante para a eficácia de um tratamento, é a baixa taxa de ocorrência de recidivas após sua conclusão (WHO, 1994b). Segundo a OMS, o risco

cumulativo de recidiva, após implementação da PQT, é de 0,77% para os submetidos ao esquema MB e 1,07% para os PB, em nove anos de seguimento pós-alta (WHO, 1994b).

A efetividade da poliquimioterapia, pelo exposto, é pouco comprometida pelos baixos índices de recidivas, no entanto todos os esforços devem ser dirigidos para a intervenção aos fatores de risco, para evitar a reintrodução desnecessária da PQT, para aumentar cada vez mais a adesão ao tratamento e a credibilidade na cura da hanseníase.

Em algumas situações específicas, um paciente pode ter que ser reintroduzido nos esquemas PQT, como os casos que não completaram o número de doses preconizadas nos prazos determinados, os caso de abandono e os diagnosticados como recidiva.

Os dados oficiais do Brasil demonstram que de 1994 a 2000 foram reintroduzidos nos esquemas PQT/OMS, voltando a fazer parte do registro ativo (aumentando a prevalência), cerca de 4.492 pacientes e dentre estes, um total de 2.221 casos foram diagnosticados como recidiva. Só em 2002, foram notificados 1.394 casos de recidiva (Brasil/ SINAN/ 2002a).

Atualmente, de acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2000) para o diagnóstico de recidiva após a PQT/OMS é necessária a utilização de critérios de suspeição e de confirmação.

Para os pacientes PB, os critérios de suspeição e confirmação são estritamente clínicos e são aplicados nos casos que após alta por cura, apresentarem, lesões dermato-neurológicas novas e/ou exacerbação de lesões antigas, dor nos nervos ou novas alterações de sensibilidade após alta por cura que não responderem ao tratamento com corticosteróides. Para os pacientes MB os critérios são clínicos para a suspeição e clínico e laboratorial para confirmação. São suspeitos os pacientes que apresentarem os sinais cutâneos e neurológicos e que não responderem ao tratamento com talidomida e ou corticosteróides nas doses e prazos recomendados. Para confirmação deve ser utilizado o critério clínico de ausência de resposta às drogas anti-reacionais e os critérios laboratoriais dos exames baciloscópico e histopatológico. Se o exame baciloscópico apresentar bacilos íntegros ou se for observado um

aumento de dois *logs* em qualquer sítio de pesquisa de BAAR, quando comparado com o exame da alta, está confirmada a recidiva. No exame histopatológico a confirmação é pela presença de padrão multibacilar (Brasil, 2000).

Pelo exame baciloscópico após as doses fixas pode-se determinar o Índice Baciloscópico (IB), que representa a concentração total de bacilos íntegros, fragmentados ou em globias, e o Índice Morfológico (IM), que só expressa o percentual de bacilos íntegros (presumivelmente viáveis). Enquanto o IM decresce com rapidez após a administração de quimioterápicos eficazes, como a rifampicina, com o IB isso não ocorre, sendo a queda lenta, requerendo anos para chegar até zero. Waters (1995), refere que para negatificação de um caso virchowiano é necessário um período que varia de seis a 11 anos, independente do esquema terapêutico utilizado.

O IM tem sido utilizado como um método para avaliar a eficácia do tratamento. Em um estudo realizado por Katoch et al (1989) o IM foi positivo em 59/68 exames com viabilidade bacilar (  $IM \geq 1\%$  indicou viabilidade) , resultando numa sensibilidade de 87% e 100% de especificidade.

Las Águas (1997) considera que o índice morfológico é mais importante que as técnicas sorológicas nos pacientes MB, para detecção precoce das recidivas e Assefa et al (2000), conclui, baseado em seus estudos, que o declínio do IB, é o método mais apropriado para avaliar a eliminação do bacilo.

A falta de informações e padronização dos prontuários dos pacientes, aliados a ausência ou falta de credibilidade nos exames baciloscópicos e histológicos, podem tornar muito difícil à aplicação dos critérios sugeridos para diagnosticar ou diferenciar um caso de recidiva da reação hansênica, principalmente na rede assistencial básica, sendo esse um dos motivos que levam ao retratamento em hanseníase.

A ocorrência de manifestações reacionais, após alta terapêutica é referida por vários autores (Reddy e Cherian, 1991; Becx-Bleumink, 1992; Scollard, 1994, Gallo, 1998). Estas

ocorrências, bastante freqüentes, principalmente nos primeiros anos após alta terapêutica, exigem o diagnóstico diferencial com as recidivas, sendo necessários recursos clínicos e laboratoriais.

A inoculação no coxim da pata do camundongo (Shepard, 1960), seguida da multiplicação do *M. leprae*, consiste no melhor método para confirmação da recidiva e verificação de ocorrência de resistência medicamentosa e em que nível ocorreu. Entretanto, além de exigir grande quantidade de inóculo e apresentar operacionalidade onerosa, só tem resultados após vários meses, fatos que inviabilizam a sua operacionalização (Gallo et al, 2000).

Os testes sorológicos, tais como detecção do anticorpo anti PGL-1 (Glicolípide Fenólico 1) ao lado da PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) trouxeram a perspectiva de contribuição na discussão de aspectos diferenciais entre reação e recidiva. Além disso, possibilitaram a definição e o acompanhamento de possíveis grupos de risco para recidiva (Klatser, 1994). Esses recursos diagnósticos além de serem mais viáveis em estudos soropidemiológicos de campo, apresentam controvérsias na discriminação de doença ativa, passada e futura (Chin-A-LienI et al. 1992; Oliveira, 1996).

Clinicamente, deve-se suspeitar de recidiva, nos casos de pacientes que não apresentaram reação durante o tratamento e o fazem em torno de três anos após a alta por cura; e os pacientes que apresentaram reação durante o tratamento e que continuam apresentando cinco anos após a alta por cura (Brasil, 2002). Para Jessudasan et al. (1989) as reações podem aparecer até dois anos nos pacientes paucibacilares, após o término do tratamento e cinco anos nos multibacilares. A maioria dos estudos conclui que quando ocorre o aparecimento de novas lesões até 05 anos de término do tratamento específico é provável que seja devida a manifestação reacional devendo ser tratada como tal, especialmente se houver envolvimento neural.

Pelo exposto, podemos dizer que o diagnóstico clínico e laboratorial da recidiva em pacientes multibacilares é relativamente fácil quando dispomos de apoio laboratorial de boa qualidade, o oposto ocorrendo com os paucibacilares, que poderiam ser retratados erroneamente, principalmente devido às reações. Para contornar essas dificuldades justifica a implementação de apoio laboratorial com controle de qualidade e disponibilidade de profissionais capacitados para lidar com essa situação nas unidades de referência de tratamento para hanseníase.

Devido à subjetividade e falta de uniformidade dos critérios para retratamento por recidiva, faz-se necessário uma melhor avaliação clínica e epidemiológica dessas ocorrências em unidades de referência, com identificação de fatores de risco dos casos mais refratários ao tratamento, que mereceriam um acompanhamento especial pós-alta.

Estudos de *coortes* e de caso-controle, abordando aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais são necessários para um diagnóstico da situação e avaliação dos motivos que subsidiam, nas diversas unidades de saúde, as decisões para reintrodução dos tratamentos específicos nos pacientes que receberam alta após conclusão de tratamento, uma vez que o retratamento em hanseníase ocasiona inconveniências tanto do ponto de vista operacional como individual.

Do ponto de vista operacional, temos o aumento nos custos e na taxa de prevalência (devido às novas entradas nos registros ativos), dificultando o alcance das metas de eliminação da hanseníase. Do ponto de vista individual, um maior tempo de exposição às drogas e conseqüentemente seus efeitos colaterais e a redução na credibilidade da cura.

Através da análise dos pacientes reintroduzidos nos esquemas terapêuticos, de suas características, e comparando com os não retratados, pretendemos, com esse estudo, identificar fatores de risco para o reinício do tratamento nos pacientes com hanseníase e compará-los com o restante da literatura disponível.

Uma das contribuições desse estudo é que ele aprofunda o conhecimento dos fatores de risco para o retratamento em hanseníase. Esse conhecimento poderá vir a contribuir na busca de possíveis medidas de prevenção para o retratamento desnecessário e poderá conjuntamente com outros estudos, dar oportunidade de obter uma diminuição desse evento,

contribuindo tanto do ponto de vista operacional com do ponto de vista individual, para os portadores dessa enfermidade.

## **2 – OBJETIVOS**

### **2.1 – Geral**

- Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes hansenianos retratados, comparando-os com os pacientes não retratados acompanhados em unidades de referência de tratamento para hanseníase do Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros / Universidade de Pernambuco (CISAM/UPE) e Policlínica Lessa de Andrade / Prefeitura da Cidade do Recife (PLA/PCR) - Recife/PE.

### **2.2 – Específicos**

- Analisar fatores clínicos (forma clínica, carga bacilar, esquema quimioterápico) e compará-los entre os pacientes retratados e os não retratados.
- Analisar os fatores epidemiológicos (sexo, idade, comunicante, regularidade ao tratamento) e compará-los entre os pacientes retratados e os não retratados.
- Verificar os procedimentos diagnósticos (clínicos e laboratoriais) que subsidiaram o retratamento;

- Comparar a ocorrência de episódios reacionais, em especial os que ocorreram após o término do tratamento, entre os pacientes retratados e os não retratados.

### **3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS**

#### **3.1- Local e população do estudo**

A cidade do Recife, capital do Estado de Pernambuco, possui 94 bairros distribuídos em seis regiões político - administrativas (RPA), que correspondem aos distritos sanitários (Recife, 1998). Nesse estudo incluímos dois centros de referência para hanseníase (Centro Integrado de Saúde Amauri de Medeiros/ UPE – Distrito sanitário II e Policlínica Lessa de Andrade – Distrito sanitário IV) da rede pública. Esses são os dois principais Centros de Referência, credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de Hanseníase em Recife – PE.

O programa de controle da hanseníase atualmente encontra-se em fase de transição, tendo em vista, o cumprimento de uma das metas de eliminação da doença como problema de saúde pública, e está destinando a rede básica para o atendimento desses pacientes, porém a realização desse estudo se deu antes dessa transição.

#### **3.2- Desenho do estudo**

Foi efetuado um estudo analítico do tipo caso-controle pareado, quando se comparam os casos de retratamento em hanseníase com o grupo controle, em relação a algumas características epidemiológicas e clínicas.

No estudo, utilizamos a técnica de pareamento individual para selecionar o grupo controle, com as variáveis ano de diagnóstico inicial e unidade de saúde, na tentativa de minimizar possíveis fatores que pudessem distorcer a associação entre as variáveis, facilitando assim a interpretação dos resultados.

### **3.3. Definição de termos**

#### **Definição de caso**

Foram considerados **casos** os pacientes hansenianos que foram submetidos ao retratamento de hanseníase após ter recebido a alta por cura ou estatística. Sendo considerada alta estatística o paciente que completou o tratamento com as doses e tempo preconizados anteriormente citado de acordo com a classificação operacional.

#### **Definição de controle**

Foram considerados **controles** os pacientes que iniciaram o tratamento específico no mesmo ano/diagnóstico (com margem de  $\pm$  dois anos) e nas mesmas unidades de saúde dos pacientes retratados, receberam alta (por cura ou estatística) e que não foram submetidos ao retratamento de hanseníase.

#### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

- ✓ Pacientes que foram retratados após terem sido considerados como abandono de tratamento
- ✓ Pacientes retratados por esquema terapêutico incorreto no primeiro tratamento.

### **3.4 – Cálculo do tamanho da amostra**

O cálculo do tamanho da amostra para os estudos caso-controle é realizado a partir dos seguintes parâmetros:

1. Proporção da exposição entre os controles: a variável selecionada no estudo piloto para o cálculo do tamanho da amostra foi a reação hansênica após tratamento, assumindo-se em 50% a frequência de exposição entre os controles.
2. Magnitude da diferença de exposição entre os dois grupos: Estimada através da “odds ratio”. O odds ratio estimado foi de 2,0 no estudo piloto, ou seja, a frequência de exposição dos casos em relação aos controles é de duas vezes maior.
3. Erro Alfa: Representa a probabilidade de rejeitar-se a hipótese nula sendo ela verdadeira. Considerou-se um erro alfa de 5%.
4. Erro beta: Determina a probabilidade que a diferença entre os dois grupos seja encontrada, se presente. Estabeleceu-se um erro beta de 20% que corresponde a um power de 80%.
5. Os cálculos foram feitos utilizando-se o programa estatístico Epi Info versão 6,04. O tamanho da amostra estimado foi de 148 pacientes em cada grupo, totalizando 296 indivíduos. Considerando-se possíveis perdas optou-se por um maior tamanho de amostra que o obtido nos cálculos: 310 indivíduos , distribuídos entre casos e controles na proporção de 1 : 1.

### **3.5 – Coleta de Dados**

Os dados foram coletados, através de um formulário (anexo I) exclusivamente pela pesquisadora, elaborado especificamente para esta pesquisa, a partir das fontes: a base de

dados do SINAN /ficha de notificação (anexo II) e os prontuários dos pacientes nos serviços de saúde onde foram atendidos.

O formulário acima descrito compõe-se de três partes: a primeira abordando os dados de identificação, a segunda os dados acerca do tratamento inicial e a terceira, os referentes ao retratamento da hanseníase. Para verificar o grau de preenchimento dos prontuários, foi realizado um estudo piloto. Os formulários foram codificados e digitados pela autora. Foi feita a dupla entrada dos dados e comparados os dois arquivos para identificação de erros na digitação. Utilizou-se o aplicativo EPI INFO versão 6.04, para o armazenamento dos dados.

### **3.6 – Definição das variáveis**

#### **Variável dependente:**

O retratamento em hanseníase, após alta por cura.

#### **Variáveis independentes:**

As variáveis independentes foram relativas às características epidemiológicas e clínicas do tratamento inicial dos casos e controles e do reinício do tratamento.

- **Sexo:** categorizado em masculino e feminino
- **Idade:** categorizada em grupos etários; 0-14, 15-29, 30-44,45-59;  $\geq 60$  anos.
- **Comunicante de hanseníase:** categorizado em sim e não
- **Forma clínica:** Indeterminada (MHI), Tuberculóide (MHT), Dimorfa ou Borderline (MHD ou MHB) e Virchowiana (MHV).

- **Tempo de evolução da doença:** o período do início do aparecimento dos sintomas até o diagnóstico, segundo observação do paciente, categorizados em até um ano, dois anos, maior ou iguais a três anos.
- **Critério de alta:** categorizado em alta por cura, alta administrativa;
- **Índice Baciloscópico Inicial (IBI) e Índice Baciloscópico Final (IBF)**  
Categorizadas em positivo (com os IB) e negativo.
- **Histológico:** categorizada em MHI, MHT, MHD e MHV.
- **Regularidade ao tratamento:** considerado o critério de regularidade adotado para cada esquema – 75% de comparecimento nos agendamentos trimestrais previstos do esquema DNDS e tempo de cumprimento das doses mensais supervisionadas, na PQT/OMS (06 doses em até 9 meses para os PB e 24 doses em até 36 meses para os MB), categorizadas em regular e irregular
- **Esquema terapêutico:** categorizado em DNDS (pacientes paucibacilares e multibacilares); PQT/PB; PQT/ MB (inclui PQT<sub>1</sub> e PQT<sub>2</sub>).
- **Ocorrência de reação hansênica:** categorizada em sim e não e especificada por tipo de reação (ENH, RR, com e sem neurite), e por período (antes, durante ou após o tratamento).
- **Crítérios para reintrodução:** categorizadas em clínico, baciloscópico, histopatológico e associação entre os métodos.
- **Tempo entre o término do tratamento inicial e o retratamento** categorizadas em anos ( $\geq$  um ano, até dois anos, até três anos, até quatro anos, até cinco anos,  $\geq$  a seis anos).

### **3.7 – Problemas metodológicos**

O estudo por ser retrospectivo e a coleta em prontuários apresenta limitações próprias, como a falta de uniformidade no manejo dos pacientes. Além das mudanças frequentes nos critérios diagnósticos (clínicos e laboratoriais) e de abordagem terapêutica, podemos introduzir viés de informação, por falta de uniformidade dessas informações ao longo do tempo. Para minimizá-los utilizamos questionário específico para a pesquisa e coletados unicamente pela pesquisadora.

Podemos também termos introduzido viés de seleção devido o estudo ter sido realizado em duas unidades de referência para o tratamento, uma vez que existe a possibilidade dos pacientes terem sido indicados para o retratamento e esses tenham realizado em outras unidades de saúde. No entanto essas são as duas principais unidades de referência até o ano de 2003 com o maior número de casos em tratamento para hanseníase da Região Metropolitana de Recife.

### **3.8– Análise estatística**

A associação entre a variável dependente e cada uma das variáveis independentes consideradas no estudo foi verificada utilizando-se: cálculo do *odds ratio* (OR), intervalo de confiança (IC 95%) e valor de *p*. O OR foi calculado inicialmente mantendo-se o pareamento e comparando-se com aquele obtido na análise não pareada; como os valores foram semelhantes, optou-se pela análise não pareada.

Nas comparações estatísticas foram utilizados os testes do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) com correção de Yates. ANOVA foi utilizado para as diferenças entre as médias (para a duração dos tratamentos).

O nível de significância crítico, admitido para rejeição da hipótese nula, adotado em todo o tratamento estatístico foi de uma possibilidade máxima de erro de 5% (erro tipo I) ( $p < 0,05\%$ )- quando encontradas as associações acima investigadas. Foi realizado o ajuste na análise multivariada pela regressão logística. Utilizamos essa técnica (SPSS-PC – Statistical Package for Social Sciences, versão 8.0), devido à necessidade de lidar, simultaneamente, com muitas variáveis, neutralizando o efeito de outros fatores de risco que complicariam a interpretação dos resultados. Para finalidade de análise, utilizamos o aplicativo EPI INFO, versão 6.04 e o EXCEL 97.

## 4. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados considerando três grupos de variáveis.

Verificou-se a associação entre a reação hansênica e o retratamento considerando-se a análise pareada (por unidade de saúde e ano-diagnóstico) e a não pareada. Como os valores das odds ratio foram semelhantes quebrou-se o pareamento.

### 4.1. VARIÁVEIS REFERENTES À ASSOCIAÇÃO ENTRE O RETRATAMENTO E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E EPIDEMIOLÓGICAS.

Foram estudados 310 pacientes distribuídos igualmente entre casos e controles (proporção de 1:1). Coletados em sua maioria (54,2%) no Centro de Saúde Amauri de Medeiros (CISAM) e 45,8% da amostra, na Policlínica Lessa de Andrade (PLA), ambas unidades de atendimento em Recife -PE. (Tabela 1).

**Tabela 1. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade de Recife/PE.**

Unidade de saúde	Retratamento				Total	
	Sim		Não		n	%
	n	%	n	%		
CISAM	85	54,8	83	53,5	168	54,2
PLA	70	45,2	72	46,5	142	45,8
Total	155	100,0	155	100,0	310	100,0

$$\chi^2 = 0,05 \quad p = 0,819$$

Observando o ano - diagnóstico para início do tratamento (Tabela 2), a distribuição entre os grupos foi semelhante, com 71,6% dos pacientes iniciando o tratamento de 1990 a 2002. Percebe-se que os pacientes foram pareados por ano – diagnóstico, com uma margem de  $\pm$  dois anos para cada ano estudado.

**Tabela 2. Distribuição dos pacientes hansenianos segundo condição de retratamento e ano do diagnóstico atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Ano de diagnóstico	Retratamento				Total	
	Sim		Não			
	n	%	n	%	n	%
De 1970 a 1974	02	1,3	01	0,6	03	1,0
De 1975 a 1979	07	4,5	08	5,2	15	4,8
De 1980 a 1984	16	10,3	17	11,0	33	10,6
De 1985 a 1989	20	12,9	17	11,0	37	11,9
De 1990 a 1994	49	31,6	49	31,6	98	31,6
De 1995 a 1999	59	38,1	61	39,4	120	38,7
De 2000 a 2002	02	1,3	02	1,3	04	1,3
Total	155	100,0	155	100,0	310	100,0

$\chi^2 = 0,707$      $p = 0,904$

Em relação ao sexo, encontramos distribuição semelhante nos dois grupos 154 homens (49,7%) e 156 mulheres (50,3%) e não houve associação com a condição de retratamento. A Tabela 3 mostra o número de pacientes e distribuição por sexo entre casos e controles.

**Tabela 3. Distribuição dos pacientes hansenianos segundo condição de retratamento e sexo atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Sexo	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Masculino	74	47,7	80	51,6	1,0*	-
Feminino	81	52,3	75	48,4	1,17	(0,73; 1,87)
Total	155	100,0	155	100,0		

$\chi^2 = 0,46$      $p = 0,495$     \*Referência

A distribuição por faixa etária foi semelhante ( $p = 0,271$ ) em ambos os grupos (Tabela 4), dos pacientes analisados 76,8% entre os retratados e 66,4% entre os não retratados tinham idade entre 15 e 59 anos.

**Tabela 4. Distribuição dos pacientes hansenianos por faixa etária e retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Faixa etária	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Menor de 14	23	14,8	28	18,1	1,0*	-
15 a 29	60	38,7	55	35,5	1,33	(0,65; 2,72)
30 a 44	32	20,6	25	16,1	1,56	(0,68; 3,58)
45 a 59	27	17,4	23	14,8	1,43	(0,61; 3,38)
60 e mais	13	8,4	24	15,5	0,66	(0,25; 1,72)
Total	155	100,0	155	100,0		

$\chi^2 = 5,16$      $p = 0,271$     \*Referência

O tempo referido pelo paciente entre o início dos sintomas e o tratamento inicial, não mostrou associação significativa entre os grupos, onde a maioria dos hansenianos, tanto o grupo retratado quanto o não retratado, iniciou o tratamento específico até um ano após o início dos sintomas (Tabela 5).

**Tabela 5. Distribuição dos pacientes hansenianos por espaço de tempo entre o diagnóstico inicial e tratamento e o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Tempo entre o diagnóstico	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Até 1 ano	86	68,8	88	68,2	1,0*	-
1 a 2 anos	22	17,6	20	15,5	1,13	(0,54; 2,33)
3 e mais	17	13,6	21	16,3	0,83	(0,39; 1,77)
Total	125	100,0	129	100,0		

$\chi^2 = 0,48$      $p = 0,788$     \*Referência    \*\* 56 pacientes sem informação

Verifica-se, na Tabela 6, que com relação à forma clínica, a distribuição foi homogênea entre os grupos e não houve associação estatisticamente significativa ( $p = 0,253$ ) com a condição de retratamento.

**Tabela 6. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a forma clínica e o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Forma clínica	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
MHI	20	13,5	22	14,2	1,0*	-
MHT	50	33,8	54	34,8	1,02	(0,47; 2,22)
MHD	33	22,3	46	29,7	0,79	(0,35; 1,79)
MHV	45	30,4	33	21,3	1,50	(0,66; 3,42)
Total	148	100,0	155	100,0		

$\chi^2 = 4,07$        $p = 0,253$       \* Referência      \*\*7 pacientes sem informação

Dos pacientes estudados, 87,5% fizeram baciloscopia, sendo que em 27,2% deles, a baciloscopia no início do tratamento foi positiva e 72,8% negativa. O IBI no primeiro tratamento não foi associado com a condição de retratamento, pois 70,6% dos pacientes retratados tiveram baciloscopia negativa e 74,8% dos pacientes não retratados também a tiveram negativa. Dos pacientes positivos a distribuição foi semelhante com a variação dos índices baciloscópicos (Tabela 7). Todavia, 16,8% dos casos e 8,6% dos controles apresentam IBI > 3.

**Tabela 7. Distribuição dos pacientes hansenianos por resultado da baciloscopia no início do tratamento e o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

IBI	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
0,0	84	70,6	95	74,8	1,0*	-
De 0,1 a 3,0	15	12,6	21	16,6	0,81	(0,37; 1,76)
Maior que 3	20	16,8	11	8,6	2,06	(0,88; 4,89)
Total	119	100,0	127	100,0		

$\chi^2 = 4,03$        $p = 0,133$       \*Referência

\*\*21 sem informação do IBI e 43 não realizaram baciloscopia

Observa-se um maior percentual de pacientes não comunicantes com a doença entre os controles (78,8%) quando comparados com os casos, tendo associação significativa. A condição de comunicante é um fator de risco. Os pacientes hansenianos com comunicantes mostraram 1,9 vezes mais chance de serem retratados que os pacientes que não tinham comunicantes com a doença (Tabela 8).

**Tabela 8. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de ter comunicante e o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Comunicante	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não	78	66,1	104	78,8	1,0*	-
Sim	40	33,9	28	21,2	1,90	(1,04; 3,49)
Total	118	100,0	132	100,0		

$\chi^2 = 5,06$      $p = 0,024$     \*Referência    \*\* 60 pacientes sem informação

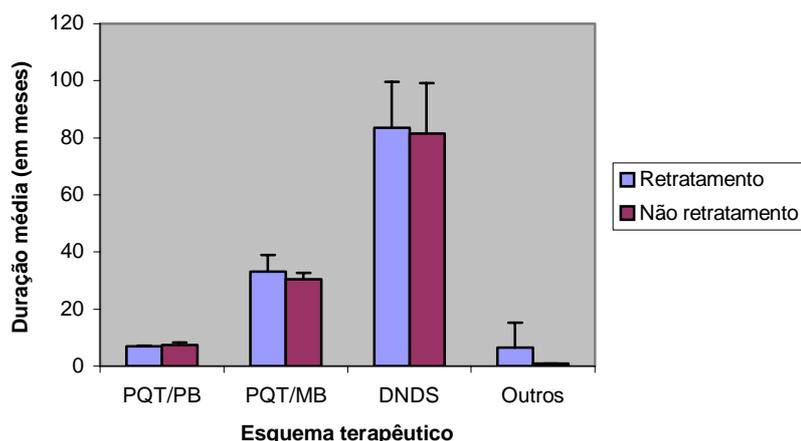
Verifica-se na Tabela 9 que, a maioria dos pacientes (47,2%) utilizou o esquema PQT/MB, cerca de 40,2% utilizaram o esquema PQT/PB e 12,6% o esquema DNDS e não houve associação com o retratamento. Nove pacientes fizeram uso de outros esquemas não padronizados.

**Tabela 9. Distribuição dos pacientes hansenianos segundo condição de esquema terapêutico e o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade do Recife/PE.**

Esquema	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
DNDS	23	15,6	15	9,7	1,0*	-
PQT PB	62	42,2	59	38,3	0,69	(0,31; 1,53)
PQT MB	62	42,2	80	51,9	0,51	(0,53; 0,99)
Total	147	100,0	154	100,0		

$\chi^2 = 3,88$      $p = 0,143$     \*\*9 pacientes sem informação

A figura 1 representa a média de duração de tratamento em meses nos três esquemas, para os casos e controles. Na PQT/MB, a duração média de tratamento foi de 33,3 meses nos casos e de 30,4 meses nos controles. No esquema PQT/PB a média de duração foi de 6,9 meses nos casos e 7,4 meses nos controles. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados.



**Figura 1- Duração média do esquema terapêutico e condição de retratamento.**

No final do tratamento a baciloscopia foi negativa (IBF=0) em 80,4% (37/46) dos controles e 57,8% (26/45) dos casos (Tabela 10), sendo observado diferença significativa entre os grupos ( $\chi^2 = 9,12$  e  $p = 0,01$ ), onde os pacientes que concluíram o tratamento com  $IBF \geq 1$  apresentam 6,64 vezes mais chance de serem retratados.

**Tabela 10 – Distribuição dos pacientes hansenianos segundo condição de baciloscopia na alta e o retratamento atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

IBF	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
0,0	26	56,5	37	80,4	1,0*	-
IB < 1	06	13,1	06	13,1	1,42	(0,35; 5,75)
IB $\geq$ 1	14	30,4	03	6,5	6,64	(1,55; 32,62)
Total	46	100,0	46	100,0		
$\chi^2 = 9,12$	p = 0,010		*Referência			

Todos os pacientes selecionados concluíram o tratamento recebendo alta por cura ao final. A grande maioria (93,4%) tinha regularidade ao tratamento, e não houve diferença entre os grupos (Tabela 11).

**Tabela 11 – Distribuição dos pacientes hansenianos segundo condição de regularidade ao tratamento e o retratamento atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

Regularidade	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Irregular	12	8,2	08	5,2	1,0*	-
Regular	135	91,8	147	94,8	3,67	(0,71; 25,51)
Total	147	100,0	155	100,0		

$\chi^2 = 1,10$        $p = 0,294$       \*Referência      \*\*8 pacientes sem informação

#### 4.2 – VARIÁVEIS REFERENTES À ASSOCIAÇÃO ENTRE O RETRATAMENTO E A REAÇÃO HANSÊNICA.

Em relação à presença de reação, dos 307 pacientes estudados, 136 tiveram reação (durante e/ou após o tratamento). A associação entre a reação em qualquer período (antes, durante ou após o tratamento) e o retratamento não foi estatisticamente significativa, onde 47,7% dos retratados tiveram reação e 40,9% dos que não foram retratados também a tiveram (Tabela 12).

**Tabela 12. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto condição de reação durante e após o tratamento e o retratamento atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

Reação	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95 %)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não	80	52,3	91	59,1	1,0*	
Sim	73	47,7	63	40,9	1,32	(0,82; 2,12)
Total	153	100,0	154	100,0		

$\chi^2 = 1,44$        $p = 0,230$       \*Referência      \*\* 3 pacientes sem informação

A análise da presença de reação após o tratamento mostrou associação estatisticamente significativa, onde 34% dos que retrataram tiveram reação após o tratamento, enquanto que no grupo não retratado o percentual foi de 14,3%. Os pacientes hansenianos com reação após o tratamento tiveram 3,09 vezes mais chance de serem retratados que os que não tiveram reação após o tratamento (Tabela 13).

Na análise pareada (por ano-diagnóstico e por unidade de saúde) a associação entre reação hanseniana após o tratamento e o retratamento obteve um odds ratio de 2,88, portanto semelhante ao da análise não pareada.

**Tabela 13. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de reação após o tratamento em pacientes com e sem retratamento e atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

Reação após o tratamento	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não	101	66,0	132	85,7	1,0*	
Sim	52	34,0	22	14,3	3,09	(1,70; 5,64)
Total	153	100,0	154	100,0		

$\chi^2 = 16,28$      $p < 0,001$     \*Referência    \*\* 3 pacientes sem informação de reação

Em relação ao tipo de reação (Tabela 14), não houve associação entre os grupos estudados. Dos 136 pacientes estudados, a reação mais freqüente nos dois grupos foi a tipo 1 (55/136) e a tipo 2 foi mais freqüente nos casos (15/73) que nos controles (6/63).

**Tabela 14. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de tipo de reação e o retratamento atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

Tipo de Reação	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Não teve reação	80	52,2	91	59,1	1,0*	
Não caracterizada	16	10,4	16	10,4	1,14	(0,50; 2,58)
Tipo 1	32	21,0	23	15,0	1,58	(0,82; 3,06)
Tipo 2	15	9,8	06	3,9	2,84	(0,97; 8,67)
Tipo 1 e 2	10	6,5	18	11,6	0,63	(0,25; 1,55)
Total	153	100,0	154	100,0		

$\chi^2 = 8,64$      $p = 0,071$     \*Referência    \*\*3 pacientes sem informação

Verifica-se na Tabela 15 que não houve diferença entre os grupos, em relação à conduta terapêutica na presença de reação hansênica, tendo a maioria dos pacientes, feito uso da corticoterapia isoladamente.

**Tabela 15. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de conduta na reação e o retratamento atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE.**

Conduta	Retratamento				OR	IC <sub>OR</sub> (95%)
	Sim		Não			
	n	%	n	%		
Corticot.+ talitomida	17	23,6	18	29,0	1,0*	
Corticóide	48	66,7	38	61,3	1,34	(0,57; 3,17)
Talidomida	07	9,7	06	9,7	1,24	(0,29; 5,31)
Total	72	100,0	62	100,0		

$\chi^2 = 3,27$      $p = 0,070$     \*\* 1 paciente s/ informação e 4 utilizaram outras condutas

Foi realizada a análise multivariada, o modelo de regressão logística final foi composto pelas variáveis que análise univariada com  $p \leq 0,10$  dentre elas: a reação após o início do tratamento, o tipo de reação, índice de baciloscopia na alta do tratamento e a condição de ter comunicante. Observou-se que o risco de retratamento, quando o paciente tem reação após o tratamento, quando ajustado para outras variáveis do modelo torna o risco 7,8 vezes. Para os pacientes com IBF  $\geq 1$  torna o risco 5,02 vezes maior e para os pacientes com comunicante torna o risco 3,27 vezes maior para este grupo.

**Quadro 01. Distribuição dos pacientes hansenianos quanto a condição de reação após a tratamento, tipo de reação, IBF e a condição de comunicante atendidos em duas unidades de referência na cidade do Recife/PE, pelo modelo de análise multivariada - regressão logística**

Variáveis do Modelo	OR	IC (95%)
<b>Reação após o tratamento</b>	7,858	2,646 – 23,096
<b>Tipo de reação</b>		
Não realizou	1,0	-
Tipo 1	0,698	0,174 – 2,662
Tipo 2	0,708	0,108 – 4,392
Tipo 1 e 2	6,254	1,160 – 33,85
Não caracterizada	0,922	0,114 – 8,276
<b>IBF</b>		
Negativa	1,0	-
< 1	2,801	0,138 – 5,273
$\geq 1$	5,004	0,632 – 13,59
Não realizada	1,138	0,390 – 3,456
<b>Comunicante</b>		
Não	1,0	-
Sim	3,27	0,102 – 0,925

#### 4.3. VARIÁVEIS REFERENTES ÀS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS LABORATORIAS E EPIDEMIOLÓGICAS DOS CASOS REINTRODUZIDOS NO TRATAMENTO

Em relação ao seguimento dos casos foi observado que a maioria é retratada nos três primeiros anos após o término do tratamento (Tabela 16). Os pacientes em sua maioria (40,2%) foram provenientes do Distrito Sanitário II, seguido do Distrito Sanitário IV (22,5%) (Tabela 17).

**Tabela 16 -Tempo entre a alta e o retratamento dos pacientes hansenianos atendidos em duas unidades de referência em Recife/PE.**

<b>Seg\ano</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1 ano	25	16,2
2 anos	37	24,0
3 anos	28	18,2
4 anos	12	7,8
5 anos	11	7,1
> 6 anos	41	26,6
Total	154	100%

\* 1 paciente sem informação

**Tabela 17 - Distribuição dos pacientes hansenianos retratados segundo distrito sanitário de residência atendidos em duas unidades de referência em Recife/PE.**

<b>Dist. sanitário</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
DS I	02	1,9
DS II	41	40,2
DS III	05	4,9
DS IV	23	22,5
DS V	18	17,6
DS VI	13	12,7
Total	102	100%

\* 20 pacientes Olinda e 14 pacientes das demais cidades da RMR

Para verificação de critérios de retratamento observou-se que a avaliação clínica e laboratorial dos pacientes se deu através do exame dermato-neurológico, baciloscopia e

menos freqüentemente, a biópsia com estudo histológico e que o critério mais utilizado para o retratamento foi o clínico (Tabela 19). Os pacientes em sua maioria apresentavam índice baciloscópicos negativos e foram retratados como multibacilares (Tabela 18 e 19).

**Tab. 18 – Distribuição dos pacientes hansenianos retratados quanto a classificação operacional no tratamento inicial e no retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade de Recife/PE.**

<b>Classificação</b>	n – t <sub>1</sub>	%	n – t <sub>2</sub>	%
PB	79	52,3	54	34,8
MB	72	47,7	101	65,2
Total	151	100	155	100

\*4 pacientes sem informação

n-t<sub>1</sub> - nº tratamento inicialmente

n-t<sub>2</sub> - nº retratamento

**Tab. 19 – Distribuição dos pacientes hansenianos quanto aos critérios para o retratamento atendidos em duas unidades de referência da cidade de Recife/PE.**

	n	%
<b>Lesões novas*</b>		
Sim	103	73,6
Não	37	26,4
<b>Tipo de lesão**</b>		
Pápula	06	6,9
Macula	43	49,4
Nódulo	03	3,4
Infiltração	35	40,3
<b>BAAR ***</b>	n	%
0,0	73	57,5
≤ 3,0	43	33,7
> 3,0	10	7,8
<b>Exame Histológico****</b>	n	%
MHI	03	13,6
MHT	17	77,4
MHD	01	4,5
MHV	01	4,5

\* 15 pacientes sem informação

\*\* 16 pacientes sem informação

\*\*\* 29 pacientes não realizaram a baciloscopia

\*\*\*\* 133 pacientes não realizaram o exame histológico

Fonte: Questionário projeto de Tese

## 5. DISCUSSÃO

O manejo do paciente após o tratamento de hanseníase, em especial os que apresentam intercorrências e complicações decorrentes de fatores imunológicos reconhecidos como reações hansênicas, traz muitas dúvidas quanto à presença de doença em atividade ou quadro reacional. Essas ocorrências, bastante freqüentes, principalmente nos primeiros anos após a alta terapêutica, exigem o diagnóstico diferencial com as recidivas, sendo necessários recursos clínicos e laboratoriais. Esse fato motivou o surgimento de vários critérios de diagnóstico diferencial, na tentativa de orientar o clínico para adoção de medidas mais ou menos padronizadas para cada situação. Apesar desses critérios serem difundidos na literatura médica, existe discordância entre os autores e ainda não estão bem definidos, variando de acordo com o lugar ou autor (Oliveira, 1996; Gebre et al, 2000; Baohong, 2001).

Uma das características que diferencia nosso estudo da maioria dos que o antecederam é o fato de termos realizado a análise de fatores de risco clínicos e epidemiológicos de dois grupos pareados por ano de diagnóstico e por unidade de saúde, submetidos aos esquemas monoterápicos e poliquimioterápicos, em que um dos grupos foi retratado, e por fim verificando as características dos pacientes que foram retratados. Demonstra-se ao longo do estudo a necessidade de identificar os casos de retratamento como um grupo de indivíduos que deve merecer atenção especial do programa de controle da hanseníase. Com isso, esperamos contribuir com informações que possam facilitar e/ou aprimorar condutas, em especial para os pacientes com reação após o tratamento.

Esse estudo sugere que dentre os múltiplos fatores envolvidos no retratamento em hanseníase esteja a reação após o término do tratamento e a condição dos pacientes retratados apresentarem comunicantes também portadores de hanseníase. Os dados sugerem também que os pacientes que finalizam o tratamento com baciloscopia negativa ( $IBF = 0$ ), apresentam menos chance de serem retratados e os que concluem o tratamento com  $IBF \geq 1$  apresentam

aproximadamente seis vezes mais chances de serem retratados. Dos 14 pacientes retratados com  $IBF \geq 1$ , apenas um paciente apresentava  $IBF \geq 3$ .

Uma das condições mais freqüentes de retratamento em hanseníase após o término do tratamento é a recidiva, sendo esse evento utilizado como instrumento de comparação para o estudo em questão.

Um outro ponto importante a destacar é que apesar dessas associações terem se mostrado estatisticamente significante isso não significa que ela seja verdadeira, podendo ser devido a bias, pela presença de variáveis de confusão ou papel do acaso. Vários cuidados foram tomados no planejamento, consecução e análise desse estudo para minimizar a possibilidade de bias. Com a intenção de evitar bias de informação na coleta de dados foi utilizado um único observador e criado um questionário específico para a pesquisa. Para evitar fator de confusão realizou-se o pareamento por ano-diagnóstico com margem de  $\pm 02$  anos e por unidade de saúde além da análise multivariada.

O aumento do número de casos de retratamento, nos dez últimos anos da série existente (Tabela 2), se deve á inexistência de notificações anteriores á implantação do SINAM, que foi implantado em Pernambuco na década de noventa, e que somente começa a apresentar relevância dos seus dados, a partir de 1995, impossibilitando a análise da tendência histórica do retratamento.

No Brasil, os casos reintroduzidos nos esquemas, notificados através do SINAM, freqüentemente são de recidiva, e na maioria dos estados não há um critério oficial sistematizado para o diagnóstico de recidiva. Oliveira (1996), analisando dados acerca de recidiva de 1985 a 1994, encontrou 417 (0,33% /100 pacientes) casos de recidiva, em sete estados brasileiros (RJ, SP, ES, PA, AC, RS e PR). Maroja (2000) encontrou um percentual geral de 0,21% em 29,900 pacientes, em um estudo retrospectivo realizado no estado do Amazonas de 1982 a 1998. Quando esses resultados são confrontados com os encontrados no presente estudo, pode-se afirmar que os dados são inferiores apenas a dois estados (RJ e SP).

Em relação ao sexo e a faixa etária (Tabelas 3 e 4), não houve diferença entre os grupos. Na amostra total, a maioria foi do sexo feminino e a faixa etária média em ambos os grupos foi de 32 anos. Do ponto de vista epidemiológico, as diferenças comportamentais entre os sexos, ditadas pelo aspecto cultural, podem ter como consequência a desigualdade quanto à exposição aos riscos de adoecer. Entre as mulheres, por exemplo, é mais freqüente a adesão aos esquemas terapêuticos e a procura pelos serviços de saúde (Rouquayrol, 1993).

Não observamos diferença significativa entre os grupos, com relação ao tempo entre início dos sintomas e a instituição do tratamento e a maioria, tanto do grupo retratado, como dos não retratados, iniciou o tratamento até um ano de início dos sintomas. (Tabela 5)

Após a implementação do Programa de Eliminação da Hanseníase, aumentou o número de casos diagnosticados precocemente (Brasil,2000). No estudo 174 pacientes foram diagnosticados antes de um ano de doença. Entretanto, por ser uma doença de evolução lenta e com pouca sintomatologia, tivemos 38 casos com três anos ou mais de início de sintomatologia. Estudo de coorte, realizados por Assefa et al. (2000), concluem que a demora de menos de três anos do início dos sintomas de hanseníase e a instituição do tratamento específico contribui para uma rápida eliminação do bacilo pelo organismo. Shepard (1982), refere que o tamanho da população bacilífera, e principalmente o tempo de interação agente-hospedeiro favorecem a persistência bacteriana e estão diretamente relacionados com o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o início do tratamento.

No estudo não houve diferença estatisticamente significante com relação à forma clínica (Tabela 6). Esses resultados nos levam a refletir o papel dos bacilos persistentes nos nervos, que tem grande importância nas recidivas, pois a viabilidade dos bacilos neles é mais alta, sem que tenha relação com as formas clínicas. Para Shetty et al. (1992), os nervos são as mais importantes reservas do *M. leprae* que os outros tecidos e observou que muitas recidivas iniciavam nos nervos, sendo mais freqüentes e graves que na pele.

Shetty et al. (2001) referiram a bem conhecida dificuldade de distinção entre recidiva e reação reversa tardia em pacientes PB, em especial o grupo Dimorfa Tuberculóide, onde foram encontrados 31% de bacilos sólidos persistentes em nervos periféricos, tratados com PQT/PB. Estudando um grupo de MB que havia completado o tratamento com PQT/MB, encontraram por inoculação em pata de camundongo, que os bacilos viáveis são duas vezes mais freqüentes nos nervos (46%) do que na pele (23%); o que levou aqueles autores a pensar que esse foco freqüente nos nervos implicaria que a suspensão do tratamento seja seguida de uma vigilância periódica.

A pesquisa de BAAR em material linfocutâneo, desde que disponível, deve ser realizada em todo caso clínico suspeito na ocasião do diagnóstico (Araújo et al, 1994). Ela permite descobrir as fontes mais importantes de infecção que são os multibacilares, aumentando a especificidade da definição de caso de hanseníase. Apesar disso, ratifica-se que o diagnóstico da hanseníase é clínico (Brasil, 2002) e constata-se que no estudo em questão 12,5% foram diagnosticados sem a realização da baciloscopia (Tabela 7).

Vários estudos foram realizados na tentativa de identificar um grupo de risco de recidiva em pacientes MB, tendo como critério o IBI, com conclusões diferentes. Girdhar et al. (2000) estudaram 260 pacientes MB que tinham submetido a 24 doses fixa de PQT, desses 16,8% (18/107) ou 4,29 por 100 pacientes/ano recidivaram e apresentavam  $IBI \geq 4$ , após uma média de 3,7 anos de acompanhamento pós alta. Gebre et al.(2000), estudaram 256 pacientes MB tratados com PQT/MB, com duração fixa de 24 doses. Nenhuma recidiva foi confirmada, o período médio de acompanhamento foi de 4,3 anos após completar o tratamento e os pacientes com  $IBI \geq 4$ , foram 57/256, apenas 20 deles foram acompanhados por mais de 5 anos.

A evolução baciloscópica com média de IB dos casos e controles MB avaliados no nosso estudo não foi possível devido à irregularidade dos intervalos na realização desse exame.

Os pacientes que relataram a presença de comunicantes tiveram um risco de aproximadamente duas vezes de serem retratados (Tabela 8). Quando realizada a análise multivariada, esse risco praticamente duplicou (OR = 3,7).

Aguiar Pupo e Souza Campos (1939), relataram que a doença em comunicantes atingia percentuais que variavam de 5% a 16%. Após revisarem diversos trabalhos, concluíram que mesmo nas regiões com elevada endemicidade, a quantidade de comunicantes que se tornavam doentes não atingia 20%.

Segundo Shepard (1982), a contaminação nos contatos familiares com pacientes multibacilares (MB) era em torno de 5% a 10%. Pedrazzani et al. (1986) verificaram um índice de contágio de 6,87% entre 757 contatos hansenianos. É importante, conforme citado por Reddy e Cherian (1991); Gallo e Oliveira (1997), refletir sobre a possibilidade de reinfecção, com base na irreversibilidade da deficiência imunológica específica ao *M. leprae*. Todos esses trabalhos dizem respeito aos pacientes durante o tratamento inicial, não observamos trabalhos na literatura que mencionem a importância dos comunicantes nos pacientes retratados por recidiva. Não seria difícil supor que esse resultado sinaliza para a possibilidade da reinfecção. É difícil metodologia científica para comprová-la, no entanto ela não deve ser esquecida.

Apesar do achado da associação entre retratamento e a condição de ser comunicante, é preciso muito cuidado na interpretação desses resultados. Antes de aceitar-se essa associação alguns pontos precisam ser analisados.

Durante a coleta dos dados nos prontuários, por motivos técnico-operacionais, não foi possível identificar qual a forma polar do comunicante e se o mesmo já tinha ou não realizado o tratamento específico. 20% dos pacientes avaliados não tinham informação com relação a condição acima estudada porém existiu uma equivalência entre os casos (37 pacientes) e os controles (23 pacientes). Outros estudos necessitam serem realizados para esclarecer essa questão.

No resultado obtido, com relação ao esquema terapêutico (Tabela 9), não foram observadas diferenças entre os grupos, eles são coerentes com as formas clínicas consideradas. Ao analisar os achados da baciloscopia observa-se que alguns com resultados negativos foram tratados com esquema multibacilar, provavelmente, pelos aspectos clínicos apresentados terem prevalecido sobre o exame complementar, esses casos correspondem provavelmente aos pacientes com as formas dimorfas e indeterminados.

Observa-se que a duração do tratamento na DNDS é cerca de 3 vezes superior ao PQT/MB e 10 vezes superior ao PQT/PB (Figura 1). Nas unidades de tratamento de hanseníase do estudo, alguns pacientes recebiam alta do tratamento quando o paciente negativava a baciloscopia, ultrapassando as 24 doses fixas. A duração fixa de 24 doses para MB entrou em teste no final dos anos 80, e foi oficialmente implantada em 1994.

O sucesso no tratamento da hanseníase após a introdução da PQT, evidenciado pela rápida morte bacilar e as baixas taxas de recidiva, tem dado suporte para recomendação em reduzir o tratamento em pacientes multibacilares de 24 para 12 meses (Brasil, 1998a), sendo questionado por alguns autores a eficácia dos esquemas mais curtos (Waters, 1998; Van Brakel, 1999). Desde 1998, a grande maioria dos pacientes MB tem sido tratados com PQT 12 meses e conseqüentemente, existem poucos trabalhos publicados sobre as taxas de recidiva, com duração mais curta (Baohong, 1998).

A baciloscopia no final do tratamento foi realizada em 26,6% dos pacientes estudados (92/310), o IBF dos pacientes estudados, evidenciou que aqueles que receberam alta com baciloscopia negativa apresentaram menor chance de serem retratados e os pacientes com  $IBF \geq 1$ , seis vezes mais chances de serem retratados do que aqueles com IBF negativo (Tabela 10). Quando ajustados esse resultado para o modelo de análise multivariada o risco de retratamento para os pacientes com  $IBF \geq 1$  foi 5,02 vezes.

Esse resultado remete a algumas reflexões acerca dos procedimentos de acompanhamento desses doentes, uma vez que a baciloscopia, mesmo dos pacientes

multibacilares não é mais exigida durante o tratamento e na avaliação de alta por cura (Araújo et al. 1994) e o Ministério da Saúde (Brasil, 2002b) preconiza a alta por cura com base no número de doses e na regularidade ao tratamento.

A observação da redução da carga bacilar com permanência da positividade da baciloscopia no momento da alta com os esquemas padronizados pela OMS e suas modificações foi constatada em ensaios clínicos em vários lugares do mundo, incluindo o Brasil (Gallo et al. 2000). Pattyn (1986) admitia a interrupção dos quimioterápicos na presença de baciloscopia positiva, ressaltando que a avaliação da cura deve ser a ausência de recidiva que, caso ocorra, deve ser documentadas clínica, bacteriológica e histopatologicamente e com inoculação no coxim plantar de camundongo.

A tendência em muitos programas de tratamento de hanseníase no Brasil é a diminuição da importância da baciloscopia ao final do tratamento e no acompanhamento após a alta, isso se deve à verificação da baixa qualidade dos exames laboratoriais e da possibilidade de operacionalização do tratamento da hanseníase nas redes básicas.

Para Jamet e Baohong (1995), os pacientes que apresentam  $IBI \geq 4$  e  $IBF \geq 3$  teriam mais chance de recidiva e sugerem que a monitorização nesses pacientes seja essencial, uma vez que existe um pequeno número de casos nessa situação, cujos exames deveriam ser realizados em laboratórios de referência com melhor qualidade.

Ensaio clínico (WHO/ THELEP, 1987) conclui que o *M. leprae* persistente estão presentes em cerca de 10% dos casos bacilíferos e que nenhum esquema de associação de droga atua sobre eles, sendo a população de persistentes diretamente proporcional à carga bacilar.

O grupo Marchoux (1992), analisando as recidivas em casos submetidos ao esquema preconizado pela OMS para os pacientes MB por dois anos, refere que um dos fatores de risco de recidiva seria a carga bacilar dos casos, sendo mais freqüente naqueles com  $IB \geq$  que 3.00 logs no final do tratamento.

Se esse resultado é verdadeiro, se esperaria que a maioria tivesse  $IBF \geq 3$ , ou então existe a possibilidade de um  $IBF \geq 1$ , seja um fator preditivo para o retratamento por recidiva. Acrescenta-se que o tamanho da amostra para a comparação ficou bastante reduzido devido o pequeno número de pacientes que realizaram a baciloscopia ao final do tratamento, sendo uma das orientações da OMS que não existe a necessidade da realização desse exame após o término do tratamento com os esquemas padronizados PQT/OMS.

Com relação à regularidade ao tratamento, não observamos diferença entre os grupos estudados sendo que a maioria apresentou regularidade ao tratamento (Tabela 11).

Na análise da variável reação durante o tratamento (Tabela 12) não houve diferença significativa entre os grupos, tendo 47,7% dos casos e 40,9% dos controles apresentados reação em algum período do acompanhamento. Segundo Sehgal (1987), as reações ocorrem em 5 a 10% de todos os portadores de hanseníase, principalmente no grupo etário de 20 a 40 anos.

Nery et al. (1999) verificaram que os episódios reacionais ocorriam em qualquer momento do curso da hanseníase e eram complicações freqüentes, encontrando 59% dos casos com reação (100/169).

Com relação à reação após término de tratamento (Tabela 13), os pacientes que tiveram reação após o tratamento apresentaram um risco de retratamento aproximadamente três vezes maior, quando comparados aos que não apresentaram reação após o término do tratamento. Quando ajustados para outras variáveis pela análise multivariada observamos que torna o risco 7,8 vezes maior para este grupo.

Há muito se conhece a importância do diagnóstico diferencial entre reação após o término do tratamento e a recidiva. Um diagnóstico de recidiva em pacientes PB, quase sempre requer um diagnóstico diferencial com reação reversa tardia, uma vez que muitos autores evidenciaram que os bacilos viáveis podem causar reação reversa tardia em pacientes borderline-tuberculóide, e tais recidivas poderiam ser confundidas com a reação reversa

(Waters, 2001). Para Gebre et al. (2000), nos pacientes paucibacilares a recidiva pode ser confundida com reação reversa tardia e não existe um padrão ouro para comparação, já que o *M. leprae* não pode ser isolado nesses casos. Em um estudo realizado na Índia por Lobo (1992) foram estudados 40.000 pacientes PB que concluíram o tratamento, 0,29% foram considerados recidiva de acordo com os critérios clínicos, mas foi observado mais tarde que provavelmente muitos desses eram casos de reação reversa tardia. Isso foi confirmado em um estudo da Etiópia (Becx-Bleumink, 1992), onde mais da metade dos pacientes PB, que tinham sido diagnosticados como recidiva, na verdade era reação.

Entre os pacientes MB também é freqüente a reação reversa ser confundida com recidiva, mas a confirmação diagnóstica é possível com a utilização do exame baciloscópico, pela presença de bacilos íntegros, pela histologia e pela inoculação em pata de camundongo. Um problema comum no diagnóstico de recidiva é a realização de apenas um exame baciloscópico, sendo também observado no nosso estudo. Faz parte das normas de procedimentos dos programas para tratamento em hanseníase a realização de dois exames para confirmar o diagnóstico de recidiva, com a positividade IM, ou do aumento de + 2 logs no IB (Becx-Bleumink, 1992).

No estudo da reação por tipo (Tabela 14), a reação tipo I (RR), predominou nos dois grupos e a tipo II (ENH), mais freqüente nos casos (15/73) que nos controles (6/63).

Para Assefa et al. (2000), em um estudo de coorte realizado na Etiópia, avaliando o declínio do IB em pacientes multibacilares e com esquema PQT/OMS, 25% dos pacientes revisados apresentaram reação reversa (RR), e não se observou relação com a eliminação do bacilo. Na análise univariada desse estudo, o efeito da reação reversa foi aumentar a rapidez da eliminação do bacilo e o efeito do ENH em retardar a eliminação, porém esses achados não persistiram na análise multivariada.

Um estudo realizado em Paris por Carsalade et al. (1997) em 44 pacientes multibacilares, foi observado que 43% (19 /44) apresentaram reação reversa e 41% (18/44)

ENH, o tempo de negatificação da baciloscopia foi significativamente mais curto nos pacientes com reação reversa e mais longa nos que tinham apresentados reação tipo ENH.

Ridley e Radlia, (1981), referem que inicialmente a queda do IB, se dá pela ação medicamentosa, com alterações morfológicas e tintoriais dos bacilos. Posteriormente, está relacionada à recuperação da resposta imune celular ao *M. leprae*, o que resulta clinicamente na ocorrência de reações do tipo 1.

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos com relação ao uso de corticosteróides e o retratamento (Tabela 15), tendo ambos os grupos estudados feito uso de corticosteróides durante o período reacional.

A terapêutica com corticosteróide sistêmico é recomendada, principalmente em pacientes paucibacilares, quando eles apresentam reaparecimento de lesões antigas ou surgimento de lesões novas e/ou comprometimento neural após o término da terapêutica específica. Isso é baseado na suspeição que as reações sejam decorrentes da hipersensibilidade aos bacilos mortos persistentes (antígenos). Para Gebre et al. (2000), como o diagnóstico de recidiva é incerto, os pacientes PB podem fazer uso de corticosteróides por um período de 06 meses e os MB por um período de um ano, com ou sem terapêutica específica na tentativa de proteger os danos neurais. Se a lesão regredir provavelmente trata-se de uma reação, se a lesão permanecer, a suspeita de recidiva deve ser investigada. Ramachandran e Seshadri (1998), referem que o diagnóstico das recidivas não é urgente e pode ser freqüentemente utilizado uma prova terapêutica com corticosteróides sistêmicos para diferenciação entre os quadros.

Estudo de coorte realizado por Assefa et al. (2000), sugere que o tratamento com corticosteróides não predispõe ao retratamento por recidiva. Shetty et al. (2001) e Baohong (2001), referem que não existe consenso com relação à recidiva, em particular, pacientes com IBI alto, e sugere estudos para esclarecer a correlação entre tratamento com corticosteróides e recidiva.

As discussões seguintes serão referentes ao seguimento após - alta dos casos.

A média de tempo após a alta até o retratamento foi de 3,84 anos nos pacientes PB e 3,47 anos nos pacientes MB, sendo que 54,1% foram retratados nos primeiros três anos após a alta do tratamento específico e 44 pacientes (28,4%) apresentavam > 06 anos de alta após tratamento (Tabela 16).

Estudos controlados (WHO, 1994a), mostram que em 32,9% dos casos PB, as recidivas ocorrem durante o primeiro ano; 34,1% durante o segundo ano e 16,5% durante o terceiro ano. Na verdade, a maioria (83,5%) das recidivas ocorreu durante os primeiros três anos após o término do tratamento. Las Águas (1997), referem que as recidivas em geral não ocorrem antes dos 06 anos, e em sua experiência pessoal elas ocorreram mais freqüentemente entre 6 e 10 anos. Gebre et al. (2000), refere que as recidivas usualmente ocorrem 2-3 anos após o término do tratamento, quando as reações também são mais prováveis de ocorrerem, embora as reações reversas e as neurites possam ocorrer algumas vezes em até cinco anos após o término do tratamento, tanto em pacientes PB como em MB. No estudo, 16,5% (25/155) dos casos, foram retratados como recidiva no primeiro ano de seguimento após a alta; provavelmente muitos desses casos eram reações e isso decorre da dificuldade de se estabelecer critérios de diagnóstico e confirmação de recidiva nas unidades de referência. Jamet et al. (1995), e o grupo Marchoux (1992) estudando recidiva em pacientes multibacilares, concluíram que elas ocorrem mais tarde, 5 a 7 anos após o término do tratamento, principalmente os que apresentam  $IBI \geq 4$  e  $IBF \geq 3$ . Esses dois fatores tem sido contrários às recomendações do OMS, que dispensa o acompanhamento anual dos pacientes

pós PQT/OMS e a realização da baciloscopia no momento da alta, com base na assertiva de que o risco de recidiva é significativamente baixo nos esquemas poliquimioterápicos para hanseníase.

Na distribuição dos casos de retratamento de hanseníase, segundo o distrito sanitário de residência na cidade de Recife (Tabela 17), chama a atenção o grande número de pacientes retratados provenientes de bairros do distrito sanitário II (41/155) e do distrito sanitário IV(23/155), estando relacionada com a proximidade das unidades de referência do estudo. Observando a Tabela 18, 65,3% pacientes (101/155) foram classificados como MB no retratamento, e desses apenas 47,7% (72/151) tinham essa mesma classificação no tratamento inicial. Quando um paciente PB é retratado como MB, é provável que não seja recidiva e sim falência terapêutica por alocação de esquema incorreto durante o tratamento inicial, no entanto, pacientes que recidivam como PB podem ter sido anteriormente MB (Waters e Ridley, 1990; Sauderson e Waddell., 1993).

A descrição de novas lesões cutâneas (Tabela 19) foi obtida em 73,6% dos casos, predominando lesões tipo mácula (43/155) e do tipo infiltração (35/155). Costa et al. (2002) ressalta que as reações hansênicas fogem muitas vezes do padrão habitual e descreveu uma apresentação de reação do tipo maculoso, principalmente em hanseníase dimorfa.

Gebre et al. (2000); e o Marchoux Chemotherapy Study Group, (1992), observaram que a recidiva deve ser considerada, em pacientes multibacilares, especialmente se as lesões novas forem na forma nodular, tipo pápulas, nódulos e hansenomas. Chama a atenção no estudo que apenas 10,3% (9/87) dos pacientes, apresentavam lesões tipo pápulo-nodular no momento do diagnóstico para o retratamento, uma vez que as maiorias dos retratados foram classificadas com MB (101/155). Girdhar et al. (2000), estudando recidiva em pacientes multibacilares, acha que não é necessária a presença de lesões novas ou reativação de lesões preexistentes para diagnóstico de recidiva uma vez que o IB aumenta antes do aparecimento das lesões.

Entre os 155 casos de retratamento de hanseníase 18,1% não realizaram a baciloscopia para reiniciar o tratamento, procedimento que deve ser realizado quando na suspeita de recidiva, principalmente nos casos multibacilares. A média de IB no retratamento foi de 1,75 e a maioria (57,5%), apresentava IB negativo e 7,8% IB >3 (Tabela 20). O IM não foi possível no estudo pela falta de padronização na realização desse exame. Estudos prévios mostram que a mensuração do IM é difícil de ser padronizado e incerto em algumas condições. O IM poderia ser um indicador de recidiva em pacientes MB, porém quando realizado em laboratório de referência (Mcrae e Shepard., 1971; Shepard e Mcrae, 1965).

Dos 155 casos, apenas 22 realizaram exame histológico no diagnóstico para reintrodução, 20 apresentavam resultado PB (17 MHT e 03 MHI). Existe uma necessidade maior da realização do exame histológico nos pacientes paucibacilares para confirmação de recidiva. O motivo que explica o pequeno número desse exame, seria a indisponibilidade de recursos materiais e humanos para realização do mesmo nas unidades de referência estudadas.

Existem discordâncias na literatura relativas à correlação do diagnóstico clínico e os exames histológicos (Neves et al., 1982; Sehgal e Joginder, 1989).

Para alguns autores (Becx-Bleumink, 1992; Patty et al., 1990) o exame histológico é pouco eficaz para distinguir entre reação e recidiva em pacientes PB. Shetty et al. (2001), estudando 25 pacientes paucibacilares, com aparecimento de lesões novas e/ou exacerbação de lesões preexistentes após o término da PQT, através do estudo histológico e validado com inoculação em pata de camundongo, observou que a viabilidade bacteriana em lesões de reação pelo exame histológico, foi superior àquelas que evidenciavam recidiva, questionando o valor do exame histológico para diagnóstico diferencial entre reação e recidiva.

Pelo exposto, o retratamento em hanseníase, deverá ser reavaliado no que diz respeito, aos caracteres epidemiológicos (na busca ativa de comunicantes), clínicos (diferenciar a reação após o término do tratamento da recidiva) e na realização de exames laboratoriais, para o diagnóstico diferencial no grupo suspeito de recidiva que merece atenção especial após a alta.

Ao se dizer que a associação entre retratamento e as variáveis independentes: reação após o tratamento, a condição de ter comunicante com hanseníase e o IBF  $\geq 1$  ser estatisticamente significativa é afirmar que a chance delas terem ocorrido devido a uma variação amostral é pequena ( $p < 0,05$ ). A possibilidade de um erro tipo  $\alpha$  (rejeitar a hipótese da não associação quando ela é verdadeira) é pequena, mas não pode ser excluída. Para se aceitar essas associações é preciso que outros estudos sejam desenvolvidos permitindo assim a confirmação desses achados e diminuindo essa possibilidade.

No presente estudo a associação estatisticamente significativa, entre quem apresentou reação após tratamento com o retratamento, foi um achado que corrobora duas hipóteses: Primeiro de que o fator reação após o término do tratamento é um provável risco para a recidiva e segundo de que os pacientes estão sendo retratados por confusão no diagnóstico clínico não por apresentarem recidiva e sim devido à reação.

Constata-se que a base de dados existentes é ainda insuficiente para subsidiar uma análise do retratamento da hanseníase, uma vez que permite entrada de dados de recidiva, sem especificar critérios. O levantamento de dados nos prontuários dos serviços de saúde apresenta falhas próprias de um estudo retrospectivo, como a falta de informações e padronização dos procedimentos nos prontuários dos pacientes, que nos leva à introdução de vieses.

O estudo do retratamento em hanseníase, trouxe informações que requerem outras abordagens futuras, para responder à saúde pública e à clínica todos os questionamentos sobre os pacientes retratados. Quantos deles são reações? Quantos deles representam casos de persistência bacteriana? O IBF poderia realmente ser dispensado ao final do tratamento nos pacientes multibacilares? Quantos deles são reinfectados com os comunicantes? Qual a duração do tratamento mais efetiva? Verificando que outros estudos precisam ser realizados para esclarecer essas questões.

## 6. CONCLUSÕES

- ◆ Os casos diferem dos controles em relação à reação após tratamento, IBF e quanto à história de contato com casos de hanseníase, constituindo fatores de risco para o retratamento;
- ◆ A presença da reação após o término do tratamento foi aproximadamente quatro vezes mais freqüente entre os casos que os controles estudados.
- ◆ O fato dos pacientes com comunicantes portadores de hanseníase, apresentarem duas vezes mais chances de serem retratados, sinaliza para a possibilidade de reinfeção.
- ◆ A baciloscopia no final do tratamento com IB = 0, poderá consistir um fator protetor para o retratamento em hanseníase.

## 7. RECOMENDAÇÕES

Aos gestores do programa de controle da hanseníase no nível estadual e municipal, sugerimos:

- ✓ Disponibilizar para as unidades de referência condições laboratoriais (padronização da baciloscopia com IB e IM), para o diagnóstico diferencial entre recidiva e reação em pacientes multibacilares;
- ✓ Implementar a vigilância para os pacientes que apresentam reação pós-alta terapêutica e utilização de um protocolo único para acompanhamento;
- ✓ Instituir como procedimento de rotina nos casos suspeitos de recidiva:
  - Realização de baciloscopia com aferição de evolução de IB;
  - Mensuração do IM nos positivos, se possível em laboratório de referência;
  - Realização de biópsia em lesão ativa com coloração para BAAR;
  - Se após esses procedimentos, não for evidenciada recidiva, instituir um curso de corticoterapia sistêmica antes de iniciar um novo tratamento e realizar um acompanhamento periódico com exames dermatoneurológicos, principalmente nos pacientes PB.
- ✓ Verifica-se a necessidade de intervenções pelo Programa de Controle da Hanseníase, com procedimentos para vigilância de contatos em familiares de pacientes com suspeita de recidiva, bem como intervenção em áreas endêmicas.
- ✓ Finalizando sugerimos um acompanhamento diferenciado nos grupos de maior risco evidenciado pelo estudo.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR PUPO, J.; SOUZA CAMPOS, N. A obra de preservação da infância na profilaxia da lepra. **Revista Brasileira de Leprologia**. v. 34, n. especial, p. 261-275, 1939.

ARAÚJO, M. G.; MACHADO-PINTO, J.; PEDERNEIRAS, E. Hanseníase. In MACHADO-PINTO, J. **Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas**. 1ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 1994. cap. 19, p. 247-263.

ASSEFA, A.; PAUL, S.; KETSELA, D.; PETER, B. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. **Leprosy Review**. v.71, p. 332-337, 2000.

BAOHONG, J. Why MDT for multibacillary leprosy can be shortened to 12 months? **Leprosy Review**. v. 69, p. 106-109, 1998.

BAOHONG, J. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of after MDT? **Leprosy Review**. v. 72, p. 3-7, 2001.

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. **International Journal of Leprosy and other Mycobacteria** v. 60, p. 525-535, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. CNDS, **Guia de controle da hanseníase**. 2ª ed. Brasília, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. CNDS, Ofício circular n. 457 de 31/07/1998a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia brasileiro de vigilância epidemiológica**. 1998b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Legislação sobre o controle da hanseníase**. Brasília. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **SINAN/Banco de Dados**. Brasília. 2002a

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia para o Controle da Hanseníase**. Brasília. 2002b.

CARSALADE, G.; WALLACH, D.; SPINDLER, E. Daily multidrug therapy for leprosy; results of a fourteen year experience. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v. 65 p. 37-44, 1997.

CHIN-A-LIEN, R. A. M.; FABER, W. R.; VAN RENS, M. M.; LEIKER, D. L.; KLATSER P. R. Follow-up of multibacillary leprosy patients using a PGL-1 based ELISA. Do increasing values after discontinuation of treatment indicate relapses? **Leprosy Review**. v. 63 p. 11-27, 1992.

COSTA, A. P. M; LEAL, J. V.; OZÓRIO, M. A. R.; MOTTA, R. L.; HOSKEN, R. A.; SILVA, R. C.; LYON, S. Surto reacional tipo maculoso em hanseníase dimorfa. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS. 16., 2002, Salvador. **Anais**. p. 178.

DUNCAN, M. E.; PEARSON, J. M. H.; RIDLEY, D. S.; MELSOM, R.; BJUNE, G. Pregnancy and leprosy: the consequences of alteration of cell-mediated and humoral immunity during pregnancy and lactation. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v.50, n.4, p. 425-434, 1982.

FOSS, N. T.; OLIVEIRA, M. A. S.; SILVA, C. L. Avaliação da atividade macrofágica na hanseníase virchowiana e tuberculóide. **Hansen International**, v. 20, n. 1, p. 5-10, 1995.

FOSS, N. T. Aspectos imunológicos da hanseníase. **Medicina**, v. 30, p.335-339, jul./set., 1997.

FOSS, N. T. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v.74, n. 2, p.113-119, mar./abr. 1999.

GALLO, M. E. N; OLIVEIRA, M. L. W. Recidiva e reinfecção em hanseníase. **Revista de Medicina Ribeirão Preto**. v.30 p. 351-357, jul/set. 1997.

GALLO, M. E. N. **Poliquimioterapia com duração fixa em hanseníase multibacilar**. 1998. Tese de doutorado. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.

GALLO, M. E. N.; NERY, J. A.; ALBURQUERQUE, E. C. A.; SIGNORELLI, M.; FILHO, V. F. S. Hanseníase multibacilar: índices baciloscópico e viabilidade do *M. leprae* após 24 doses da PQT/OMS. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 75, n. 3, p.291-297, mai/jun. 2000.

- GEBRE, S.; PAUL, S.; PETER, B. Relapses after fixed duration multiple drug therapy: the AMFES cohort. **Leprosy Review**, v. 71, p. 325-331, 2000.
- GIRDHAR, B. K.; GIRDHAR, A; KUMAR, A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. **Leprosy Review**. v. 71, p.144-153, 2000.
- JAMET, P.; BAOHONG, J. The Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long term follow-up multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. **International Journal of Leprosy and other Mycobacteria**. v. 63 p.195-201, 1995.
- JESUDASAN, K.; PANNIKAR, U. K.; NANI M. N.; CHRISTIAN, M. Relapse rates in paucibacillary leprosy – WHO regiment versus dapsone monotherapy (Abstract). **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v. 57, p.340, 1989.
- JOPLING, W. H.; MCDUGALL, A. C. **Manual de Hanseníase**, 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1991.
- KATOCH, V. M.; KATOCH, K; RAMANATHAN, U. Effect of chemotherapy on viability of *Mycobacterium leprae* as determined by ATP content, morphological index and FDA-EB fluorescent staining. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v.57, p. 615-621, 1989.
- KLATSER, P. R. Sorology of leprosy. **Tropical Geographic Medicine**. v.46, n. 2, p. 115-118, 1994.
- LAS AGUAS, J. T. Recaídas en Hanseniasis: Experiencia personal. **Hansen International**. v. 22, n. 2, p .5-9, 1997.
- LOBO, D. Treatment failures with multidrug therapy. **Leprosy Review**. v. 63, p. 93-98, 1992.
- MAROJA, M. F. As recidivas com o poli quimioterapia. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE DERMATOLOGIA, 55. 2000. Salvador. **Anais**, p. 73-74.
- MCRAE, D. H; SHEPARD, C. C. Relationship between the staining quality of *Mycobacterium leprae* and infectivity for mice. **Infection and Immunity**, v. 3, p. 116-120, 1971.

MARCHOUX CHEMOTHERAPY GROUP. Relapses in multibacillary leprosy patients after stopping treatment with rifampicin-containing combined regimens. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v. 60, p. 525-535, 1992.

NAAFS, B. Reactions in leprosy. **Biology Mycobacterium**. v. 3, p. 360-402, 1989.

NAAFS, B. Treatment of reactions and nerve damage. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**, v. 64, n. 4, p.21-28, 1996.

NERY, J. A. C.; GARCIA, C. C.; WANZELLER, S. H. O.; SALES, A. M.; GALLO, M. E. N.; VIEIRA, L. M. M. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais na hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). **Anais Brasileiro de Dermatologia**. v. 74, n. 1, p. 27-33, jan./fev. 1999.

NEVES, R. G.; HAHN, M. D.; BECHELLI, L. M.; MELCHIOR J. R. E.; PAGNAN, P. M. G.; HADDAD, N. Análise comparativa entre o diagnóstico clínico da hanseníase e os exames histopatológicos realizados segundo os critérios da classificação de Madrid e a de Ridley-Jopling. **Hansen International**, v. 7, n. 1, p.8-24, 1982.

OLIVEIRA, M. L. W. D. R. **Cura da hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil, estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco**. 1996. 113p. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

OPROMOLLA, D. V. A. Recidiva ou reação reversa: **Hansen International**, v. 19, n.1, p.10-16, 1994.

OPROMOLLA, D. V. A. Terapêutica da hanseníase. **Medicina**, v. 30, p. 345-350, 1997.

PATTY, S. R. Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. **Leprosy Review**. v. 57, n.3, p. 265-271, 1986.

PATTY, S. R.; HUSSER, J. A.; BAQUILLON, G. Evaluation of five treatment regimens, using either dapsona monotherapy or severa doses of rifampicina in the treatment of paucibacillary leprosy. **Leprosy Review**. v. 61, p. 151-156, 1990.

PEDRAZZANI, E. S.; TOYODA, C. Y.; BROGNHARA, M. A.; MALUF, S. A. Controle dos comunicantes; sua interferência na situação epidemiológica da hanseníase. **Hansen International**, v. 11, n. 1-2, p. 44-54, 1986.

- PENNA, G. O.; PINHEIRO N. A. C.; HAJJAR, L. A. A talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 73, n. 6, p. 501-514, 1998.
- RAMACHANDRAN, A.; SESHADRI, P. S. Relapse or reversal reaction: the case for a therapeutic trial of steroids. **Leprosy Review**. v. 59, p.271-273, 1988.
- RECIFE. Secretaria de Planejamento Urbanismo e Meio Ambiente. **Perfil da Cidade do Recife**. Recife, p. 48, 1998.
- REDDY, P. K.; CHERIAN, A. Relapse in Hansen's Disease after multidrug therapy and its differential diagnosis with reversal reaction. **The Star**, v. (8-12), 1991.
- RIDLEY, D. S.; RADIA, K. B. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterium**. v. 49, p. 383-391, 1981.
- ROUQUAYROL, M. Z.; KERR, P. A medida da saúde coletiva. In: ROUQUAYROL, M. Z. **Epidemiologia & saúde**. 4. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1993. p.23-76.
- SANTOS, I. B.; AMORIM, M. G. M.; SANT'ANNA, I. P.; MARIS, M. M. Hanseníase e gestação. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 63, n. 6, p. 447-449, 1988.
- SAUNDERSON, P. R; WADDELL, K. M. Tuberculoid relapse in lepromatous (letter). **Leprosy Review**, v. 64, p.170-171, 1993.
- SCOLLARD, D. M. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. **International Journal of Leprosy and other Mycobacteria**. v. 62, p. 559-569, 1994.
- SEHGAL, V. N. Reactions in leprosy: clinical aspects. **International Journal of Dermatology**, v. 26, n. 5, p. 278-285, 1987.
- SEHGAL, V. N., JOGINDER. Leprosy in children: correlation of clinical histopathological, bacteriological and immunological parameters. **Leprosy Review**, v. 60, p. 202-205, 1989.
- SHEPARD, C. C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. **Journal of Experimental Medicine**, v. 112, p. 445-464, 1960.

SHEPARD, C. C.; MCRAE, D. H. *Mycobacterium leprae* in mice: minimal infectious dose, relationship between staining quality and infectivity, and effect of cortisone. **Journal of Bacteriology**, v. 89, p. 365-372; 1965.

SHEPARD, C. C. Leprosy Today. **The New England Journal of Medicine**, v. 307, n. 26, p. 1640-1641, 1982.

SHETTY, V. P.; SUCHITRA, K; UPLEKAR, M. W.; ANTIA N. H. Persistence of *Mycobacterium leprae* in the peripheral nerve as compared to the skin of multi drug treated leprosy patients. **Leprosy Review**, v. 63, p. 329-336, 1992.

SHETTY, V. P. WAKADE, A.; ANTIA, N. H. A high incidence of viable *Mycobacterium leprae* in post-MDT recurrent lesions in tuberculoid leprosy patients. **Leprosy Review**, v.72, n. 3, p. 250-253, 2001.

SOUZA, C. S. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina**, v. 30, p. 325-334, jul/set. 1997.

VAN BRAKEL, W. H. Proposal regarding MB - MDT. **Leprosy Review**, v. 70, p. 71-73, 1999.

WATERS, M. F. R.; RIDLEY, D. S. Tuberculoid relapse in lepromatous leprosy. **Leprosy Review**, v. 61, p. 353-365, 1990.

WATERS, M. F. R. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. **Leprosy Review**, v. 66, p. 1-9, 1995.

WATERS, M. F. R. Is it safe to shorten multidrug therapy for lepromatous (LL and BL) leprosy to 12 months. **Leprosy Review**, v. 69, p. 110-111, 1998.

WATERS, M. F. R. Distinguishing between relapse and late reversal reaction in multidrug (MDT)-treated BT leprosy. **Leprosy Review**. v. 72, n. 3, p. 337-344. 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Study Group Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series No.675. World Health Organization, Geneva, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/THELEP. Persisting *M. leprae* among THELEP trial patientes in Bamako and Chingleput. **Leprosy Review**, v. 58, p. 325-337; 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on leprosy. Sixth Report. WHO Technical Report Series No.768. World Health Organization, Geneva, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Diseases. Risk of relapse in leprosy. **WHO/CTD/LEP/94.1**, 1994a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Study Group Chemotherapy of leprosy for control programs. WHO Technical Report Series No.847. World Health Organization, Geneva, 1994b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Experts Committee on Leprosy. Seventh report. Geneva, 38 p. 1997.

## ANEXO I

Questionário do estudo dos pacientes hansenianos reintroduzidos na PQT pós-alta em Recife/PE

**GRUPO** [    ] 1– Caso; 2 – Controle

### **I. DADOS GERAIS DE IDENTIFICAÇÃO**

1. NOME DO PACIENTE \_\_\_\_\_
2. UNIDADE DE ATENDIMENTO \_\_\_\_\_  
NUMERO DO PRONTUARIO \_\_\_\_\_
3. IDADE \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO \_\_\_\_\_
4. SEXO [    ] 1 – Masculino; 2 – Feminino
5. COR DO PACIENTE \_\_\_\_\_
6. OCUPAÇÃO: \_\_\_\_\_
7. ESCOLARIDADE \_\_\_\_\_
8. BAIRRO DE RESIDÊNCIA \_\_\_\_\_  
MUNICIPIO \_\_\_\_\_ ESTADO \_\_\_\_\_

### **II. DADOS DO DIAGNÓSTICO INICIAL**

9. TEMPO ENTRE DIANÓSTICO E INÍCIO TRATAMENTO \_\_\_\_\_ (Anos)
10. FORMA CLÍNICA [    ] 1 – MHI; 2 – MHT; 3 – MHD; 4 – MHV; 8- SI.
11. DIAGOP1 [    ] 1 – PB; 2 – MB; 8 - SI
12. BIOPSIA1 [    ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI LAUDO \_\_\_\_\_
13. BACILO1 [    ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI IBINICIAL [    ] IBALTA [    ]
14. COMUNICANTE [    ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI
15. ESQUEMA1 [    ] 1 – PB; 2 – MB/24Doses; 3 – PB/alt; 4 – MB/alt; 5 - MB/12meses;  
6 – MB até negativar BAAR; 7 – Monoterapia; 8 – ROM; 9 – Mono+PQT; 10 – Outros.
16. REGUL1 [    ] 1 – Regular; 2 – Irregular; 8 – SI
17. CRITERIO1 DE ALTA DO TRATAMENTO [    ] 1 – Cura; 2 – Administrativa; 8 – SI.
18. REAÇÃO1 [    ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI **ESPECREAC1** [    ] 1 – Antes ttt; 2 – Durante ttt; 3 – Após; 4 - Antes/durante/após; 5 – Antes/durante; 6 – Antes/após; 7 –

Durante/após; 8 – SI. **TIPO1** [ ] 1 – ENH; 2 – RR; 3 – N; 4 – NC; 5 – RR+N; 6 – ENH+RR; 8 – SI **CONDUTA** [ ] 1 – Predn; 2 – Talid; 3 – Pred+Talid; 4 – Outros; 8 – SI.

DATA INICIOTT1 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

TERMINOTT1

NDOSES1 \_\_\_\_\_

DURAÇÃO1 DO TRAT EM MESES

\_\_\_\_\_

### **III. DIAGNÓSTICO DE REINTRODUÇÃO**

19. NUMRETRAT [ ]

20. CRITERIO PARA REINTRODUÇÃO2 [ ] 1 – Clínico; 2 – Histopatológ.; 3 – Baciloscópico; 4 – Clínico+Histo; 5 – Histo+Bacilo; 6 – Clinico+Bacilo; 7 – Clinico+Histo+Bacilo; 8 - SI

21. DIAGOP2 [ ] 1 – PB; 2 – MB; 8 – SI.

LESÕES NOVAS [ ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI

NUMERO DE LESÕES [ ] 1 - <5; 2 - >5; 8 – SI; 9 – N/A.

TIPO [ ] 1 – Pápula; 2 – Mácula; 3 – Nódulo; 4 – Infiltração; 5 – Ulceração; 8 – SI; 9 – N/A

NERVO [ ] 1 – Espessado; 2 – E+Dor; 8 – SI; 9 – N/A.

22. REAÇÃO2 [ ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI **TIPO2** [ ] 1 – ENH; 2 – RR; 3 – N; 4 – NC; 5 – RR+N; 6 – ENH+RR; 8 – SI; 9 – N/A **CONDUTA2** [ ] 1 – Predn; 2 – Talid; 3 – 1+2; 4 – Outros; 8 – SI; 9 – N/A.

23. BIOPSIA2 [ ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI LAUDO

\_\_\_\_\_

24. BACILO2 [ ] 1 – Sim; 2 – Não; 8 – SI IBM [ ]

25. ESQUEMA2 [ ] 1 – PB; 2 – MB/24 Doses; 3 - MB/12 Doses; 4 – PB+R; 5 – MB/24 Doses+R; 6 – Outros; 8. SI

26. REGUL2 [ ] 1 – Regular; 2 – Irregular; 8 – SI

27. CRITERIO2 DE ALTA DO RETRATAMENTO [ ] 1 – Em rttt; 2 – A/C s/medicação p/R; 3 – A/C c/med. p/R; 4 – Abandono; 5 – Transferência; 6 – Alta adm. 8 - SI.

28. TEMPO ENTRE O TÉRMINO DA PQT INICIAL E REINTRODUÇÃO \_\_\_\_\_  
(MESES)

DATA INICIO2 \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ DATA TERMINO2 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

NDOSES2 \_\_\_\_\_

DURAÇÃO2 DO TRAT EM MESES \_\_\_\_\_