

A questão das 12 doses da poliquimioterapia para a hanseníase

Editorial

Aceita-se que a melhor prática em medicina é só implementar um novo regime terapêutico após sua eficácia e segurança ter sido adequadamente demonstrada em ensaios randomizados, controlados e cientificamente conduzidos. Tais experimentações comparariam a eficácia e segurança do novo tratamento ou regime terapêutico com o tratamento correntemente aceito (Win H. Van Brakel)¹.

Por isso fica-se perplexo com a recomendação do Comitê de Técnicos da OMS^{8,9} de encurtar para 12 meses o tratamento dos pacientes de hanseníase, multibacilares.

Dr Ji⁴ em Editorial do *Leprosy Review* em 1998 expõe argumentos que considera favoráveis a essa decisão mas que não são aceitas por outros autores.

O microbiologista primeiro se refere a definição de pacientes multibacilares (MB) que se tornou muito mais ampla desde 1981 quando da introdução da Poliquimioterapia/Organização Mundial da Saúde (PQT). No início o MB deveria ter um índice baciloscópio menor ou igual a 2; depois, que seriam considerados MB todos os casos com baciloscopia positiva; e em seguida, pela dificuldade em se ter uma baciloscopia confiável no campo, esta foi abolida e passou-se a considerar como MB os casos com mais de 5 lesões. Por esse motivo muitos casos que seriam diagnosticados como paucibacilares (PB) passaram a ser considerados como MB e assim o número destes aumentou consideravelmente. Então, pelo fato da metade desses casos ser baciloscopicamente negativos e que as cargas bacilares daqueles positivos ser significativamente menor do que aqueles no passado, poder-se-ia diminuir o tempo de tratamento com a PQT.

Afirmar que o número de bacilos em pacientes baciloscopicamente positivos é maior do que no passado deveria ser mais uma impressão, devido a falta de dados a respeito. Por outro lado essa diluição de pacientes positivos no conjunto de casos MB deveria ser mais valorizada, pois são aqueles que estão mantendo a endemia e é onde as recidivas devem ocorrer se forem tratados inadequadamente. Waters' diz que é talvez irônico de que o medo de recidivas na lepra dimorfa tenha eventualmente levado a uma pressão médico-política para reduzir o tratamento em casos de lepra lepromatosa avançada.

Em segundo lugar é dito que os resultados tanto dos programas de controle como dos projetos de pesquisa tem demonstrado que as taxas de recidiva após a PQT foram muito baixas, cerca de 0,2% anualmente. É dito ainda que apesar de alguns relatos terem sugerido que a taxa de recidivas após a PQT poderia ser significativamente maior entre os pacientes MB com um alto índice inicial, isto é um índice baciloscópio (IB) médio de 4,0, pelo fato deles terem se tornado relativamente escassos no campo, eles não irão prejudicar os programas de controle. Se houver recidivas, eles devem ser simplesmente retratados.

Comentando essas considerações Patrick Lynch⁵, Diretor do Nepal Leprosy Trust, se refere ao fato do Dr. Ji⁴ ter sido co-autor do Estudo do Instituto Marchoux que foi publicado em 1995¹, em um número do IJL, no qual ele e os outros autores concluem que: 'As recidivas ocorreram tardiamente (no mínimo 52 anos) após a parada da PQT'. "A taxa de recidiva correlacionou-se com a carga bacilar do paciente, ocorrendo muito mais frequentemente entre pacientes com um IB de 4,0 antes da PQT". "Para evitar a alarmante alta taxa de recidivas é proposto que a duração da PQT seja dobrada para 4 anos em pacientes com um IB médio de 4,0 antes da PQT". O Dr Patrick⁵ acha irônico que após dois anos e meio, um dos principais autores daquele estudo esteja agora argumentando pela diminuição para um quarto do regime que eles propuseram em 1995 (48 para 12 meses). Diz também que é irônico que em ambos os artigos Dr Ji⁴ se refere ao documento WHO/CTD/LEP/94.1⁹ os quais apontam para uma baixa taxa de recidiva após a PQT. No seu artigo mais recente ele usa a informação como um dos seus principais pontos para justificar os 12 meses de PQT, enquanto que no artigo anterior nós estamos sendo alertados para interpretar os achados desse documento com "grande cuidado". Dizer hoje que os índices 4,0 são raros, quando não se faz mais baciloscopia no campo, é no mínimo precipitado. Dr Patrick Lynch⁴ relata que o Nepal Leprosy Trust em seu centro em Lalgadh, no Distrito de Dhanusha registrou quase um quarto de todos os casos novos Nepali registrados durante o ano fiscal de 1997/98. A proporção de casos MB para os casos PB foi de 60% para 40%, e dos MB registrados, quase 10% tinha um IB 4,0 (Isto é, 1 de

cada 10 pacientes MB sujeito a um "alarmante alto risco de recidiva". Com base nos comentários do Dr. Ji⁴ com relação ao diagnóstico excessivo de hanseníase, a percentagem real seria muito maior. O Dr. Wim H. Van Brakel¹ também do Nepal diz que não acha que a hanseníase com altos índices baciloscópicos seja rara. Ele refere que a baciloscopia tem sido feita em 80% dos casos MB na ocasião do diagnóstico. De 2346 casos diagnosticados em anos recentes e nos quais foi feita a baciloscopia, 308 (13%) tinham um esfregaço inicial de 3+. Esse autor cita ainda os dados do *Weekly Epidemiological Record* (WER) de 2 de maio de 1997. Essa publicação mostra que os pacientes com índices baciloscópicos altos não são raros. Cerca de 17% de 142.844 novos, casos MB relatados em 1995 tinham IB=3. O Dr Brakel refere que nessa publicação há uma tabela onde consta que a Índia registrou um número estimado de 8842 novos casos que tinham um índice baciloscóptico alto, e também o Brasil com 5388 casos, Indonésia 1507, Nepal 1374, Etiópia 1329 e Madagascar 980. Devido a falta de condições para a realização da baciloscopia em programas de campo nesses países, esses dados podem bem ser subestimados.

O terceiro argumento do Dr Ji⁴ se refere ao fato de que o principal papel do componente Dapsone-Clofazimina (DDS-CLO) da PQT é assegurar a eliminação dos bacilos resistentes a rifampicina e que os resultados tanto nas experimentações com o *nude mouse* como em um ensaio clínico, mostraram que esse componente tinha um efeito bactericida maior do que o esperado. Três meses de tratamento diário com o componente DDS-CLO sozinho matou mais do que 99,999% de micobactérias viáveis, sugerindo que todas as variantes resistentes a rifampicina podem ser eliminadas por essa associação.

Desde os primeiros ensaios de Shepard na pata do camundongo, toda a terapêutica hanseníase se baseou nos dados experimentais naquele animal. Muitas drogas foram testadas nesse modelo e descartadas ou não quanto a sua atividade antihanseníase, apesar das dificuldades na extrapolação dos resultados obtidos para o homem. Mesmo a resistência bacteriana à sulfona, descrita do ponto de vista clínico, desde os trabalhos iniciais de Floch na Guiana Francesa, a sua existência só foi reconhecida quando se pode comprová-la na pata do camundongo. O *nude mouse* mais recentemente também vem sendo utilizado com a mesma finalidade. A utilização da PQT da mesma maneira está relacionada a dados microbiológicos, onde o conhecimento da tremenda atividade bactericida da rifampicina e sua possível utilização uma vez por mês foi crucial para o seu desenvolvimento. Por isso, apesar de todas as recomendações terapêuticas da OMS estarem baseadas em dados de um único laboratório, que é o do Dr Ji⁴ em Paris, ela que é uma organização idônea, também deverá estar acatando a

informação de que três meses de administração do componente DDS-CLO da PQT equivalem a uma dose de rifampicina, isto é, matam a maioria das bactérias inclusive a subpopulação resistente a esse antibiótico. É interessante considerar que durante todos esses anos os dados obtidos das inoculações em pata de camundongo imunocompetente, nas quais está baseado o tratamento da hanseníase, tem demonstrado que tanto a Dapsone como a Clofazimina são essencialmente bacteriostáticas e com uma fraca ação bactericida.

De posse dessas novas informações quanto a ação do componente DDS-CLO, é difícil entender porque não se utiliza então a PQT durante 6 meses apenas. Isso tem base em dados bacteriológicos e seria útil do ponto de vista operacional e econômico, pois todos os pacientes tanto PB como MB poderiam ser tratados com um esquema terapêutico único com a mesma duração.

O quarto argumento do Dr Ji⁴ com relação a utilização dos 12 meses de PQT está baseado essencialmente no estudo duplo-cego, multicêntrico, do qual fazem parte alguns países, inclusive o Brasil, que procura comparar quatro esquemas terapêuticos a saber : a) rifampicina+ofloxacina durante um mês; b) a PQT+Ofloxacina; c) PQT durante 1 ano; e d) PQT durante dois anos. Diz ele que dados ainda não publicados lhe permitem afirmar que 12 meses de PQT é tão efetivo quanto 24 meses com esse mesmo esquema. Apesar dos códigos ainda não terem sido oficialmente abertos, o Dr Ji⁴ deve ter tido acesso a alguns dos resultados, contudo acho difícil que já se tenha tabulado os índices baciloscópicos iniciais de cada grupo experimental e saber quantos pacientes teriam índices maior do que 2, que era o mínimo exigido para a admissão em cada um desses grupos. Além do mais, como refere o Dr Waters¹, um seguimento de 7 a 10 anos é desejável para se observar taxas de recidiva, e ainda falta algum tempo para se atingir essas metas nesse estudo multicêntrico.

O quinto e último ponto abordado pelo Dr Ji se refere aos pacientes recuperados após terem abandonado a PQT em vários períodos do tratamento. Ele comenta dois estudos em que os pacientes recuperados estavam bacilosscopicamente negativos e somente uma pequena proporção ainda se mantinha positiva. Ele acha que os dados obtidos sugerem um efeito satisfatório do tratamento de 12 meses com a PQT, embora admita que se deva ter cautela na interpretação de informações obtidas de análises retrospectivas porque os registros são frequentemente incompletos, o tamanho da amostra é relativamente pequena e as características no pré tratamento dos pacientes entre os grupos podem não ser comparáveis.

A nosso ver o maior cuidado em valorizar esses

resultados se prende ao índice baciloscópio inicial dos pacientes que abandonaram o tratamento e que vieram a ser recuperados após um tempo variável, e isso não é referido. Se bem que seja muito discutível, está claro que o único critério atual de certeza da cura de um paciente é a negatificação bacteriológica e que esta é obtida após um período que está relacionado estreitamente com a carga bacilar de início. Por isso baseado nos dados obtidos dos pacientes recuperados é impossível recomendar um regime único de 12 meses para os pacientes MB.

No último Congresso Internacional de Lepra', realizado em Beijing em 1998 na sessão plenária que discutiu as conclusões do workshop sobre terapêutica deixou claro que os dados realmente são insuficientes para uma recomendação formal das 12 doses, tanto que se admitiu que a sua utilização ou não ficasse a critério dos países e dos profissionais envolvidos nos programas de controle.

Desde 1997 o que se tem na literatura especializada a respeito das 12 doses da PQT são os editoriais, as cartas ao editor referidas, as conclusões do Comitê de Técnicos da OMS, e no Congresso da China, os resultados do workshop sobre terapêutica e a apresentação de três trabalhos, um de Grosset e Ji Bahong, um outro de Ganapati et al., relatando observações em 50 doentes e ode Amar Kant Jha Amar que estuda 3740 pacientes MB, em regimes de 1 e 2 anos de duração e seguidos durante 5 anos.

Van Brakel' diz que, hoje, pelo fato da baciloscopia não ser realizada no campo, não é possível tratar de maneira diferente os pacientes com índices baciloscópicos maiores ou menores, e desta maneira todos os pacientes MB receberiam o mesmo tratamento independentemente do seu exame baciloscópio inicial.

Por isso estamos de acordo com esse autor quando considera que da mesma maneira que não seria ético o regime de 12 meses para pacientes com alto índice baciloscópio, também não seria ético tratar qualquer paciente MB com esse regime já que não é mais possível determinar seu "status" bacteriológico.

No entanto Dr Ji⁴ concluindo o seu editorial sobre as 12 doses da PQT diz que a recomendação foi aceita por quase todos os programas de controle de lepra dos principais países endêmicos e que está sendo implementada.

Se isso for assim, não há como mudar uma situação que está politicamente definida e só nos resta fazer votos para que no fim, tudo dê certo e que os pacientes não venham a sofrer com essas medidas. De qualquer forma, qualquer resultado positivo que se obtenha será mais obra da Divina Providência do que consequência de decisões tomadas de maneira ética e científica.

D.V.A. Opromolla

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRACKEL, Win H. Van Proposal regarding MDT. **Leprosy Review**, v.70, p.71-72, March, 1999. (Letters to the Editor).
- INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 25, Beijing, 1998. **Reports**. Beijing, China: The International Leprosy Association, 1998.
- JAMET, Pierre, Ji Bahong. Relapse after long up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. **International Journal of Leprosy**, v.63, no 2, p.195-201, June, 1995.
- Ji Bahong. Why multidrug therapy for multibacillary leprosy can be shortened to 12 months. **Leprosy Review**, v.69, no 2, p.106-109, March, 1998. (Editorial).
- LYNCH, Patrick. Multidrug therapy. **Leprosy Review**, v.70, p.70-71, March, 1999. (Letters to the Editor).
- McDOUGALL, A. Colin. Recent development in the chemotherapy of leprosy. **Leprosy Review**, v.68, no 4, p.294-298, December, 1997. (Editorial).
- WATERS, M. Is it safe to shorten multidrug therapy for lepromatous (LL and BL) leprosy to 12 months. **Leprosy Review**, v.69, no 2, p.110-111, March, 1998. (Commentary).
- WHO Expert Committee on Leprosy, Seventh report. **WHO technical report Series**, no 874. World Health Organization, Geneva 1998.
- WHO Study Group. Chemotherapy of leprosy. **WHO technical report Series**, no 847. World Health Organization, Geneva 1994.