

## **Two Multidrug Fixed-Dosage treatment regimens with multibacillary leprosy patients.**

*MEN Gallo, MFSAlvim, JAC Nery, ECA Albuquerque & EN Sarno.*

*Indian JLepr, 68 (3) 235-244, 1996.*

Neste artigo apresentamos as características dos pacientes alocados no estudo comparativo com os dois esquemas terapêuticos de acordo com sexo, faixa etária, classificação clínico-histopatológica, índice baciloscópico e grau de incapacidade no momento do diagnóstico. Comparamos a ocorrência e tipo de manifestação reacional dos pacientes na vigência dos tratamentos. Avaliamos comparativamente os resultados dos exames dermatológicos, fisioterápicos, baciloscópicos e histopatológicos na alta terapêutica. Os resultados demonstraram não existir diferença significativa na involução das lesões cutâneas e alterações histopatológicas das biópsias cutâneas assim como na queda dos índices baciloscópicos e nos graus de incapacidade entre os dois esquemas terapêuticos no momento da alta. A frequência e a ocorrência de reação tipo ENH foi significativamente menor nos pacientes no qual a clofazimina foi um dos componentes do tratamento específico. Relatamos os resultados com a utilização da técnica de Shepard para verificação da viabilidade do *M. leprae* em biópsias cutâneas realizadas, em alguns casos na alta terapêutica, e em um caso de recidiva diagnosticado 4 anos e 7 meses após a alta.

*Original Article***TWO MULTIDRUG FIXED-DOSAGE TREATMENT REGIMENS WITH MULTIBACILLARY LEPROSY PATIENTS**

MEN Gallo, MFS Alvim, JAC Nery, ECA Albuquerque, EN Sarno

---

*This study compares the clinical, bacilloscopic, and histopathological evolution of 140 patients classified as having multibacillary leprosy with no previous specific treatment who were submitted to two multidrug treatment regimens with a fixed dose. Regimen I - Group I: 70 cases received 600 mg rifampicin (RMP) + 100 mg dapsone (DDS) daily for three consecutive months followed by 100 mg DDS daily, self-administered doses for 21 months. Regimen II - Group II. 70 cases received 600 mg RMP + 300 mg clofazimine (CLO) once a month under supervision plus self-administered doses of 50 mg CLO + 100 mg DDS daily for 24 months.*

*The bacilloscopic, histopathological and neuromotor evaluation parameters showed no statistically meaningful differences ( $P>0.05$ ) between the two groups except for reaction frequency ( $P<0.05$ ) in that group II patients presented the least number of reactional episodes during the treatment and in the dermatological examination at discharge.*

*Follow-up after treatment was carried out for a consecutive four year period. During routine clinical examination one case submitted to regimen I developed nodular skin lesion over the right arm. Skin biopsy was done for histopathological examination and mouse foot-pad experiment by Shepard technique. The drug susceptibility test with DDS and RPM showed that *M. leprae* strain isolated was susceptible to both the drugs.*

---

## INTRODUCTION

The World Health Organization has recommended multidrug therapy for leprosy disease patients since 1970s (WHO 1977). Standardized methods of treatment have been tested on thousands of patients worldwide for all forms of leprosy (WHO 1982). Irudayaraj and Aschhoff (1989) carried out a randomized clinical study with 132 multibacillary (MB) patients not previously treated, using three multidrug regimens which combined dapsone (DDS), rifampicin (RMP) and Isoprodian for a consecutive three-year period. The results showed that 63% of the cases remained positive at the end of the treatment. In addition, no significant reduction of the bacterial index (BI) was found nor did mouse foot-pad

---

MFS Alvim, Technologist. National Coordination Sanitary Dermatology of the Ministry of Health:

JAC Nery, Researcher, MEN Gallo. Researcher, ECA Albuquerque, Technologist;

EN Sarno. Chairman.

Fundação Oswaldo Cruz/Leprosy Department, Av. Brasil, 4365 - Manguinhos, 21.045-900 - Rio de Janeiro - RJ, Brazil. E-mail: SARNO@DCC001.CICT.FIOCRUZ.ER

Correspondence and reprint requests: Dr Maria Eugenia Noviski Gallo.

inoculation demonstrate any variation. A THELEP-coordinated study (THELEP 1989) in Bamako, Mali and Chingleput with 215 MB patients who had not been previously treated also employed a variety of multidrug regimens containing RMP, DDS and clofazimine (CLO) or prothionamide (KB) and did not record any differences among them in clinical response, collateral effects or in the frequency of persistent *M. leprae*.

In a multicentric study done in Thailand, the Phillipines and Korea, Cellona et al (1990) applied the following multidrug therapy regimens during five years to a group of 358 MB patients who had neither received prior medication nor had been subject to sulphone monotherapy and classified as relapsed: DDS + RMP; DDS + CLO; DDS + RMP + PTH; RMP + CLO and RMP + PTH. No significant differences were found in BI reduction, clinical response or histopathological alterations in connection with any of the regimens. On the other hand, Pattyn et al (1992) evaluated 305 MB cases, in the Republic of Burundi, who had been treated with daily doses of RMP + ethionamide (ETH) + DDS + CLO for eight straight weeks under supervision followed by 26 unsupervised weeks of daily doses of ETH + DDS + CLO. All of the cases thus treated demonstrated satisfactory clinical status with an average lowering of BI by 0.53 log/year. A follow-up study done four years later showed a 0.33/100 patient years relapse rate wherein all mouse foot-pad inoculated cases were seen to be susceptible to the drugs in use. A reduction in the use of the RMP + ETH regimen was shown to contribute to lowering the frequency of hepatotoxicity.

In India, MB patients were administered with one of the two different therapeutic regimens. The first consisted of daily doses of RMP + CLO + DDS for 14 consecutive days followed by the standard World Health Organization multidrug treatment (WHO/MDT), while the second regimen consisted solely of the WHO-recommended treatment (Rao et al 1992). It was found that bacilloscopic indexes (BI) improved and that a significantly larger proportion of cures were obtained among those treated exclusively with WHO/MDT without prior intensive therapy.

In Brazil, pioneering work in multidrug treatments was carried out by Opromolla et al (1981) in two groups of MB patients. One group received daily doses of 450 mg RMP + 50 mg DDS; the other group was given daily doses of 50 mg DDS in combination with 1200 mg AMP per month. After six months of treatment, similar results were found between the two groups regarding lowering BIs of the logarithmic index of biopsies (LIB) and in clinical evolution.

The WHO-recommended multidrug treatment regimen for MB patients was first introduced in Brazil in 1986 in pilot programmes especially constituted for that purpose. These patients received 600 mg RMP together with 300 mg CLO administered under supervision and 100 mg DDS + 50 mg CLO which was self-administered until a negative BI was reached. Simultaneously, the national public health care services adopted the 1983 protocol set forth by the Dermatological Division of the Ministry of Health, which recommended 600 mg RMP + 100 mg DDS on a daily basis for three consecutive months followed by 100 mg DDS per day for at least ten years after disease inactivity. Andrade et al (1993) later utilized the WHO/MDT regimen with 67 MB patients both with and

without prior treatment for 24, 36 and 48 supervised doses and came up with sharply lower BIs averaging from 0.6 to 1.0 log/year within the subsequent two-year period.

In 1993, the WHO study group for chemotherapy of leprosy for control programmes revised the existing recommendations taking into account recent findings and determined that paucibacillary patients would receive fixed dosage for six months and MB patients would receive 24 doses, over a 24 month period.

The current study involved a retrospective cohort of 140 MB patients not previously treated which was divided into two groups of equal number but had received two different multidrug treatment regimens, both consisting, however, of 24 monthly doses administered over a consecutive 24-month period, for the purpose of comparing clinical and laboratory parameters. The group assigned to clinical studies was evaluated by dermatological examination, neuromotor examinations and occurrence and/or type of reaction. The evolution of bacilloscopic index (BI) (Ridley 1964) and morphological index (MI) (Waters & Rees 1962) was followed up throughout the entire period of treatment.

### MATERIAL AND METHOD

This study was carried out in the Souza Araújo out-patient clinic at the Leprosy Disease Laboratory of the Oswaldo Cruz Foundation in the city of Rio de Janeiro, Brazil. This city and the surrounding area are considered highly endemic for leprosy disease. The prevalence rate of leprosy for the State of Rio de Janeiro as a whole was 13.26/10,000 inhabitants in 1993. Suspected leprosy patients are referred to the out-patient clinic from both public and private health care facilities throughout the region by way of spontaneous recommendation and of active search techniques. Leprosy patients and their contacts are attended to and treated as deemed appropriate. All new cases are immediately examined by a practising dermatologist who has specialized in leprosy care. Between October 1986 and November 1989, 253 cases with a positive bacilloscopic examination were diagnosed and treated. In this study, 140 leprosy cases classified according to the Ridley and 'opting (1966) into borderline-borderline (BB), borderline lepromatous (BL), or lepromatous lepromatous (LL), with no previous treatment, were submitted to two different multidrug therapies. All patients had the clinical diagnosis confirmed by histopathological examination before starting treatment. Group I consisting of 70 patients received self-administered doses of 600 mg RMP and 100 mg DDS daily for three months followed by 100 mg of DDS daily for another 21 months. Group II, also composed of 70 patients, received 600 mg RMP + 300 mg of CLO once a month under supervision and 100 mg DDS + 50 mg CLO self-administered daily doses, over a 24-month period.

**Bacilloscopic examination:** The BI is an estimate of bacterial burden by microscopy and is the number of acid-fast bacilli (AFB) per 100 x field (oil immersion). Slit smears for BI determination were taken from six standard sites: earlobes, elbows, right knee and leprosy lesion. The average of the results of six skin smears was considered to be the final result. The patients were distributed into the two groups according to the BI averages of the skin smears found at diagnosis, which at the time varied from 0.83 to 5.5. In most cases, patient averages varied between 3.16 and 4.16 log (Fig.1).

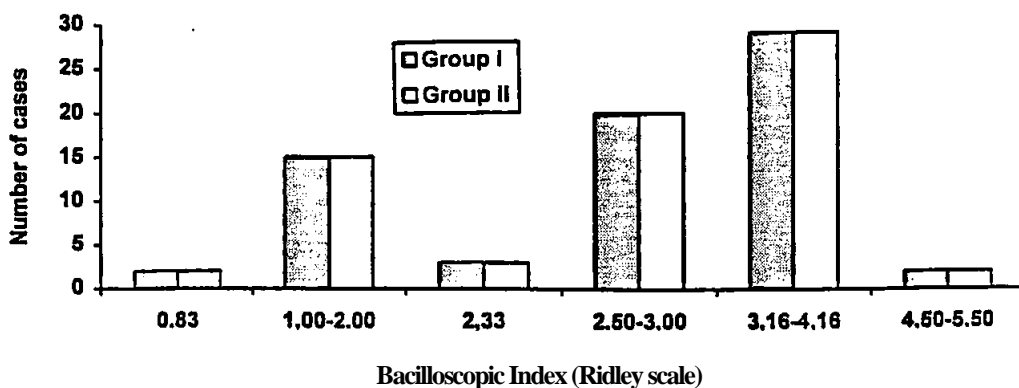


Fig.1. Distribution of the 140 cases into groups I and II according to the bacilloscopic index. No significant statistical differences were found in the bacilloscopic index average between groups.

The following procedure was followed upon initial diagnosis: thorough physical/dermatological examination, skin biopsy and collection of samples for bacilloscopic examination. In addition, neuromotor evaluations were carried out along with determination of physical grading of disabilities (WHO 1988), blood tests and x-rays of the thorax.

Periodic (monthly) check-up was carried out at the out-patient clinic. The medical visit was used for the update of clinical data, administration of supervised medication and/ or provision of self-administered medication, and setting up of the subsequent monthly appointment. Those found to be having reaction were provided with anti-reactional drugs in addition to their regular medication in accordance with the gravity and type of reaction. These patients were seen weekly till the condition subsided. When the first three months had elapsed, the patients of both groups had their blood tests repeated.

After 24 months of treatment, the tests originally carried out upon diagnosis were repeated in all patients included in this study. Urine specimens were collected for DDS analysis (Castro 1978) in group I patients. Evaluation as to the efficacy of the MDT regimens was assessed from clinical observation and the tendency toward lower BIs. Reactional states were examined as regards frequency, percent of patients affected, and types of reactions observed.

The results were analyzed by way of the EpiInfo version 5:1 word processing database and statistics programme for epidemiology on microcomputers (Dean et al 1990). Statistical comparisons of proportions were made using the two-tailed chi-square (CI 95%) test and Fisher's exact test was used when necessary. Differences between means were analyzed through ANOVA (variance analysis) and Bartlett's test was used for homogeneity of variance. Differences were considered significant at the 95% level of confidence. The P value is equivalent to that for the Student's t test, since there were only two samples.

## RESULTS

Distribution of the patients according to sex: There were 54 men patients (77.1%) and 16 women patients (22.9%) in each group. The mean age was 36 years in both groups

(range 16-62 in group I and 9-70 in group II). Both groups showed an almost equal number of patients distributed along the multibacillary spectrum. Group I: BB 1, BL 41 and LL 28. Group II: BB 3, BL 40 and LL 27.

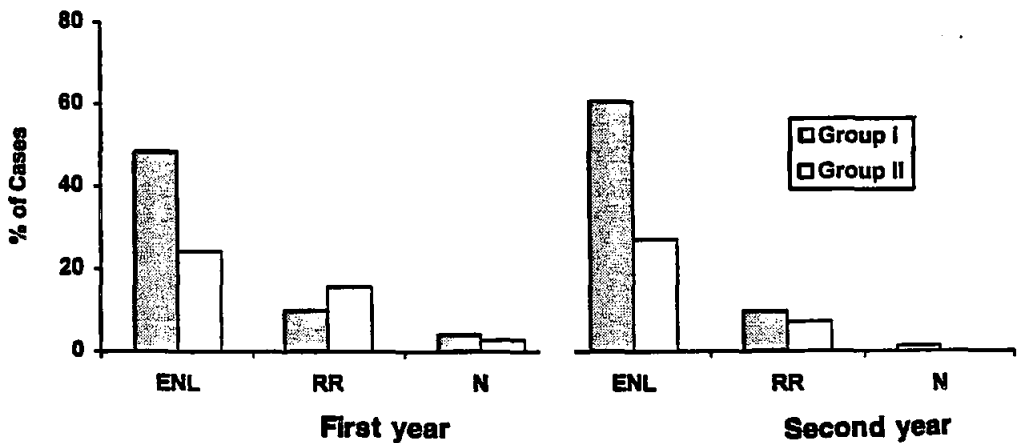
Initial grading of disabilities (GD): Even at the beginning of treatment. 63.5% of the original 140 patients (n=89) presented a GD  $\geq 1$ , thereby indicating the presence of some degree of neuromotor alteration and/or sensibility requiring special attention.

Bacilloscopic examination: The initial mean BI (at diagnosis) for group I was 2.77 and it was 2.84 for group II, the difference between them being 0.064. The initial mean MI was 1.94 for group I and 1.91 for group II, with a 0.029 difference between them.

No statistically significant differences between the two groups were found regarding clinical forms, sex, age, neuromotor evaluation, or in the average BIs and MIs between the groups, allowing, therefore, comparative study.

**OBSERVATIONS DURING TREATMENT**

Reactional episodes: During the first 12 months of the study, 74 (52.8%) of the total number of cases had developed reactions: 44 (31.4%) belonged to group I and 30 (21.4%) to group II. The most frequently observed type of reaction was erythema nodosum leprosum (ENL) in both groups. Seventy patients (50%) presented reactions during the period 13th month of treatment until treatment completion, 46 (32.8%) from group I and 24 (17.1%) from group II. Just as in the fast year, ENL was most frequently observed during this period (Fig.2).



**Fig.2. Reactional episodes during MDT treatment span (140 patients). Significant statistical difference (P<0.05) between group I and group II. ENL: Erythema nodosum leprosum; RR: Reversal reaction; N: Isolated neuritis (without ENL or RR)**

During the entire treatment span (24 doses/24 consecutive months), 53 (38%) of the 140 patients had developed reactions more than once, 36 (51.3%) in group I and 17 (24.2%) in group II. Among those with recurrent episodes, 48 patients had (34.2%) ENL (Table I).

**Table I. Recurrence of reaction during MDT treatment span**

Type of reaction	Group I (n=70)		Group II (n=70)		Groups I and II (n=140)	
	Multiple episodes patients		Multiple episodes patients		No.	%
	No.	%	No.	%		
Erythema nodosum leprosum	34	48.5	14	20.0	48	34.2
Reversal reaction	1	1.4	3	4.2	4	5.7
Isolated neuritis	1	1.4	-	-	1	1.4
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>51.3</b>	<b>17</b>	<b>24.2</b>	<b>53</b>	<b>38.0</b>

Significant statistical difference ( $P>0.05$ ) between group I and group II.

Around the 12th month of treatment, the bacilloscopic examination was repeated in the majority of patients. in 56 group I patients (80%) and 40 (57.1%) group II patients. The mean BI in the two groups at this time was 1.04 and 0.59 respectively. Thirteen (23.2%) of the group I members showed negative skin smears as did 17 (42.5%) of group II.

Neuromotor evaluations were carried out among all the patients and regression in neurological involvement was observed in 11 cases (7.8%).

#### AT THE TIME OF STOPPING TREATMENT

Histopathologic evaluation: Skin biopsies were repeated in 133 (95%) of the cases, in 66 (94.2%) of the group I patients and 67 (95.7%) of the group II patients. In comparison with the biopsies taken at the time of diagnosis, the histopathological lesions were seen to have regressed in 125 (93.9%) of the patients; 107 (85.6%) were AFB-positive according to the Wade stain test; and 18 (14.4%) were AFB-negative. Histopathological picture was compatible with ENL. in 8 (6%) of the cases.

Dermatological evaluation: The leprosy lesions showed clinical regression ranging from pronounced regression in 110 (78.5%) to moderate regression in 30 (21.4%) cases. Reactional states were observed in 30 (21.4%) patients.

Neuromotor evaluation: On comparing final evaluations with those made at the time of starting the treatment, 9.3% of the patients showed improvement. The disability grading was one or above in 76 cases (54.2%), compared to 89 (63.5%) initially.

Bacilloscopic evaluation: At the end of the MDT treatment, a total of 29 (20.7%) of the patients had become smear negative (BI and MI = 0); 12 (17%) from group I and 17 (24%) from group II. The average final BI was 1.24 in group I and it was 0.92 in group II, with a 0.30 difference between the two. The average final MI was 0.029 for group I and it was 0.001 for group II, with a 0.027 difference between these two figures. The average difference between the BI at diagnosis and that at end of treatment for group I showed a decline by 134 log; and by 1.91 log for group II (Fig.3). The decline in MI was the same (1.91) in both groups.

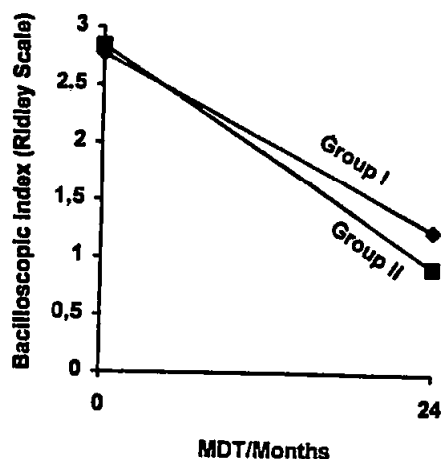


Fig.3. Bacteriological index (BI) at onset and at the end of treatment. No significant statistical difference ( $P>0.05$ ) between group I and group II.

*Treatment compliance:* Urine specimens were collected for DDS analysis from 44 (62.8%) of the group I patients who had taken part in the wholly self-administered MDT regimen, and the results were positive for 40 (90.9%) and negative for four (9%).

*Comparison:* The results showed no statistically significant difference ( $P>0.05$ ) between group I and group II at the end of treatment with respect to the mean BI, MI and disability grading. However, a statistically significant ( $P<0.05$ ) difference was found in the frequency of occurrence of reactions, group II showing significantly less frequent reactive episodes during the 24-month treatment period.

The bacilli recovered from the biopsies of 12 group I and 24 group II patients were inoculated into foot-pads of mice according to the technique of Shepard (1960). The mice were sacrificed 12 months later, and no multiplication of *M. leprae* was observed.

#### FOLLOW-UP AFTER TREATMENT

The patients were followed up annually for a consecutive four-year period. The patients were also encouraged to immediately report the appearance of any new symptoms or suspected lesions during that time. Four years and seven months after completion of treatment and 13 months after disease inactivity, one patient included in group I presented with two nodular leprosy lesions (nodules/lepromas) in the upper right arm. Slit-skin smear examination (average of six skin smear tests) showed a BI of 1.16 (MI=0). One of the sites showed a BI of 4 that permitted mouse foot-pad inoculation by Shepard technique to verify viability and drug resistance. Our results demonstrated that *M. leprae* did not grow in mice whose diet included DDS and RMP, which suggests that in this case, the relapse was due to resurgence of persisters sensitive to the drugs used. After initiation of the standard WHO/ MDT, the patient's symptoms regressed satisfactorily and no further progress was observed. By the time the 12th supervised dose was given, his skin smear had become negative for AFB.



No relapses have occurred in any of the group II patients till date.

## DISCUSSION

In this study, statistical analysis clearly demonstrated similar bacilloscopic evolutionary results for groups I and II at the end of both MDT regimens. Monthly doses of RMP proved to be highly bactericidal and, up to the present time, there is nothing in the literature to indicate that monthly doses are any less effective than daily doses of the medication (WHO 1994).

Rao et al (1992) moreover have concluded that the improvement expressed as bacilloscopic "clearance" was much more frequently observed among those patients whose medication, was limited to single RMP dosages per month as opposed to those patients submitted initially to daily dosage of RMP followed by monthly doses. The low number of BI-negative cases found at the end of treatment in both groups I and II corroborates the MDT clinical trial results referred to in the literature till date (Ganapati et al 1989, Huang-Yng et al 1989, Irudayaraj & Aschhoff 1989, Pattyn et al 1989).

An improvement has been found as regards the grading of disabilities prior and subsequent to treatment completion. Nonetheless, the neuromotor evaluations carried out before and after treatment showed no statistically significant differences between the two groups as regards degree of physical incapacity. The results were obtained according to the norms established by the WHO Guide to leprosy control (WHO 1988). Jakeman and Smith (1994) have pointed out the difficulties involved in adequately interpreting the results of published MDT treatment studies due to the variety of methodologies employed by the researchers in reaching those results that the reader is often times unaware of. Likewise, according to Jakeman, most studies only evaluate their patients upon diagnosis and fail to do so later on. According to WHO data (1994), during the course of treatment, MDT regimens only indirectly affect the degree of physical incapacity found at the onset. Improvement is most often observed in follow-up programmes, which are, of course indispensable to the successful completion of any MDT treatment regimen.

In this study, in contrast to results found by other authors (Becx-Bleumink & Berhe 1992, Becx-Bleumink 1994, Huang-Yng et al 1989, WHO 1994), reactional episodes occurred in half of the total number of patients under study and they were mostly instances of ENL. Bullock (1983) affirms, however, that treatment regimens that employ only sulfonic monotherapy will result in more frequently occurring ENL, reversal reaction (RR) and isolated neuritis.

Erythema nodosum leprosum (ENL) was the most frequently observed type of reaction found in groups I and II during the first and second years of treatment. RR, on the other hand, was seen more often in the first year accompanied by a lower recurrence rate than ENL. These results were similar for both groups. The results regarding neuritis with no systemic or skin symptoms of reaction were likewise similar for the two groups with greater frequency observed during the first year together with a reduced number of recurrence. Nay (1995) found very similar results with WHO/MDT. The statistical tests utilized here

demonstrated significant differences between the two groups with a higher frequency of reactions in group L

In those studies in which a decline in the incidence of ENL was observed (Becx-Bleumink & Berhe 1992, Becx-Bleumink 1994, WHO 1994) the authors seemed to believe that clofazimine adequately prevented this type of reaction and that the frequency and severity of ENL were greater in regimens that did not include the drug, which is exactly what has been noticed in this study. The group I patients who did not receive clofazimine suffered ENL episodes more often.

The histopathological examinations of the skin biopsies carried out at the end of treatment and compared to those done at the onset showed wide-ranging degrees of regression. The Wade stain showed most cases to be AFB-positive with predominant fragmented bacilli. No significant differences were found between the two groups, which is in agreement with several other comparative studies (Cellona et al 1990, Ganapati et al 1989). The clinical and histopathological evaluation also coincided with several recently published studies (Cellona et al 1990, Irudayaraj & Aschhoff 1989, Opromolla et al 1981) in that most cases presented pronounced regression of skin lesions at the end of treatment.

All patients in this study fulfilled the stipulated requirements in that no group I patients missed their monthly medical appointments more than four consecutive times and that all group II patients took their 24 doses under supervision during a period not exceeding 36 months (Brazil 1994, Dermatological Division of Ministry of Health, Brasilia). Urine tests for the presence of dapsone in group I patients attest to treatment compliance in 90% of the cases tested.

Based on our results we can, therefore, conclude that the MDT regimen followed by group II patients (the WHO/MDT regimen for MB leprosy) proved to offer more advantage in effectively controlling ENL-type reactions. This may be attributed to the anti-inflammatory properties inherent to clofazimine used in this regimen. No other epidemiological or clinical differences could be detected in this study.

The only case of relapse was found in a group I patient who had not been given the standard WHO/MDT treatment regimen. The mouse foot-pad inoculation excluded drug resistance in that case.

#### ACKNOWLEDGEMENT

We express our thanks to Mrs. E. Borges and Mrs. ERL Mendell. Mr. A. Moron for technical and secretarial assistance.

#### REFERENCES

- Andrade VLG, Boechat AM, Viana FR et al 1993. Estudo do índice baciloscópico em pacientes de Hanseníase Multibacilares durante tratamento com esquema MDT/OMS e no período de dois anos após a interrupção da terapêutica. *An Bras Dermatol* 68:191-193.

2. Becx-Bleumink M, Berhe D 1992. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia Int J Lepr 60:173-184.
3. Becx-Bleumink M 1994. Success of the WHO multidrug therapy? Trop Geograph Med 46:6164.
4. Brazil 1994. National Coordination Sanitary Dermatology of the Ministry of Health, Brasilia.
5. Bullock WE 1983. Rifampicin in the treatment of leprosy. Rev Infect Dis 5:600-613.
6. Castro IM 1978. Adaptação do método de controle da sulfonúria. Bol Div Nac Dermatol Sanitaria 43-44.
7. Cellona RV, Fajardo Jr TT, Kim D at al 1990. Joint chemotherapy trials in lepromatous leprosy conducted in Thailand, the Philippines and Korea. Int J Lepr 58:1-11.
8. Dean AG, Dean IA, Dicker RC 1990. EpiInfo version 5:1 word processing, database and statistics program for epidemiology on microcomputers, ESD, Inc. Stone Mountain, Georgia (USA).
9. Ganapati R, Pai R, Gandewar KL, Thressia XJ 1989. For how long should a multibacillary leprosy patient be treated? Indian J Lepr 61:467-471.
10. Huang-Yng L, Xio-Lu Y, Mao-Sheng Z at al 1989. Short-term multidrug therapy in multibacillary leprosy - Review of 80 cases in two provinces of China (1983-1988). Int J Lepr 57:622-627.
11. Irudayaraj P, Aschhoff M 1989. Assessment criteria and multidrug therapy. Inc J Lepr 57 (Suppl):426.
12. Jakeman P, Smith WCS 1994. Evaluation of a MDT programme of leprosy control. Lepr Rev 65:467-471.
13. Nay JAC 1995. *Reação na Hanseníase: was descrição epidemiológica* UFF, Rio de Janeiro, 129f. Tese para obtenção do título de Mestre em Dermatologia.
14. Opromolla DVA, Morello CIS, McDougall AC et al 1981. A controlled trial to compare the therapeutic effects of dapsone in combination with daily or once-monthly rifampicin in patients with lepromatous leprosy. Int J Lepr 49:393-396.
15. Pattyn SR, Bourland J, Grillone S at al 1989. Combined regimens of one year duration in the treatment of multibacillary leprosy - L Combined regimens with rifampicin administered during one year. Lepr Rev 60:109-117.
16. Pattyn SR, Bourland J, Kazeze Y 1992. Ambulatory treatment of multibacillary leprosy with a regimen of 8 months duration. Lepr Rev 63:36-40.
17. Rao PS, Reddy BN, Krishnamurthy P at al 1992. Initial intensive therapy for multibacillary leprosy patients in retrospect Lepr Rev 63:350-357.
18. Ridley DS 1964. Bacterial indices. *leprosy in theory and practice*, appendix III. eds Cochrane RG, Davey T. Edn 2, John Wright, Bristol.
19. Ridley DS, Jopling WH 1966. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. Int J Lepr 34:255-273.

20. Shepard AC 1960. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. J Exp Med 112:445-454.
21. THELEP 1989. Subcommittee on clinical trials, scientific working group on the chemotherapy of leprosy (THELEP). Response of THELEP trial patients to combined drug regimens. Int J Lepr 57:428 (Abstract).
22. Waters MFR, Rees RN/ 1962. Changes in the morphology of *M. leprae* in patients under treatment. Int J Lepr 36:266-272.
23. WHO 1977. Standard protocol for chemotherapy trials in lepromatous leprosy. World Health Organization. Geneva. TDR/SWG THELEP 1:77-83.
24. WHO 1982. Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Tech Rep Ser 675.
25. WHO 1988. WHO Expert Committee on leprosy, Sixth Report WHO Tech Rep Ser 768.
26. WHO 1994. Chemotherapy of leprosy. WHO Tech Rep Ser 847

**WANTED**

**Schieffelin Leprosy Research and Training Centre, Karigiri  
invites applications for the following posts:**

<b>POST</b>	<b>QUALIFICATION</b>
<b>Ophthalmologist</b>	<b>M.S. (Ophth.) / D.O.</b>
<b>Physician</b>	<b>M.D. (General Medicine)</b>
<b>Surgeon</b>	<b>M.S. Orthopaedic Surgery or General Surgery / D. Ortho.</b>

**Salary according to qualifications and experience. Apply with necessary details to the Director, SLR & TC, Karigiri - 632 106, Tamil Nadu with a Postal Order / DD for Rs. 50/- in favour of SLR & TC, Karigiri.**

## **Recidivas e Reinfecção em Hanseníase.**

*Maria Eugenia N. Gallo & Maria Leyde W, Oliveira.  
Medicina, Ribeirão Preto, 30: 351-357, Jul/Set, 1997.*

Tema apresentado no Simpósio de Hanseníase promovido pela Liga de Combate à Hanseníase "Luís Marino Bechelli" do Centro Acadêmico Rocha Lima da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, pela primeira autora.

Revisão da literatura e critérios adotados para o diagnóstico de recidiva em hansenianos pós monoterapia sulfônica e poliquimioterapia (PQT/OMS). Experiência do Laboratório de Hanseníase do IOC/ Fiocruz no acompanhamento de casos multibacilares após tratamentos poliquimioterápicos com duração fixa. Discussão de um caso de recidiva em paciente submetido a esquema diferente da PQT/OMS e a possibilidade de reinfecção.

# RECIDIVAS E REINFECÇÃO EM HANSENÍASE

## RELAPSES AND REINFECTION IN LEPROSY

Maria Eugenia N. Gallo<sup>1</sup> & Maria Leyde W. Oliveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pesquisador Titular — Centro Nacional de Referência em Hanseníase — Instituto Oswaldo Cruz — Fundação Oswaldo Cruz<sup>2</sup> Professor Assistente da Disciplina de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

CORRESPONDÊNCIA: FIOCRUZ/ Laboratório de Hanseníase — Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - RJ — CEP: 21045-900 - Tel (fax): (021) 270-9997 e-mail: fabby@gene.dbbm.fiocruz.br

---

GALLO MEN & OLIVEIRA MLW. Recidivas e reinfecção em hanseníase. Medicina, Ribeirão Preto, 30:351-357, jul./set. 1997.

RESUMO: São incluídas neste trabalho: 1) Revisão da literatura sobre recidivas em hansenianos multibacilares, após monoterapia sulfônica e poliquimioterapia (PQT/OMS). 2) Critérios utilizados no diagnóstico de recidiva, diferenciação com estados reacionais e taxas de recidiva encontradas em diferentes estudos. 3) Resultados obtidos no seguimento pós-alta de pacientes de um estudo clínico comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos, com duração fixa. 4) Relato de um caso de recidiva de paciente, incluído no estudo anterior, tratado com Rifampicina (RFM) 600 mg e Dapsona (DOS) 100 mg diários, auto-administrados por três meses, seguido de DDS, 100 mg, auto-administrada por vinte e um meses. O resultado da inoculação no coxim plantar de camundongo da biópsia de lesão cutânea, no momento do diagnóstico de recidiva, demonstrou a presença de *M. leprae*, viáveis e suscetíveis a RFM e DDS. Após a instituição do esquema PQT/OMS, o caso evoluiu favoravelmente, sugerindo recidiva por persistência bacilar.

UNITERMOS: Hanseníase. Quimioterapia Combinada. Recidiva.

---

## 1. INTRODUÇÃO

Os esquemas poliquimioterápicos com duração fixa, recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>1</sup> para o tratamento da hanseníase, são utilizados atualmente em todo o território nacional, de acordo com a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (CNDS/MS)<sup>2</sup>. Apesar de não existirem dúvidas quanto à eficácia dos esquemas preconizados, elas existem no que se refere ao tempo de tratamento, principalmente nos casos bacilíferos. Os questionamentos são fundamentados na constatação da positividade bacilos cópica dos casos, no momento da alta terapêutica, demonstrados em vários estudos<sup>3/6</sup>. Segundo a OMS, vinte e quatro doses do esquema preconizado

são suficientes para a cura de um caso multibacilar (MB) não havendo necessidade de continuar o tratamento até a negativação bacilos cópica. Os resultados da avaliação, após uma década da implementação da poliquimioterapia (PQT) revelou que a taxa de recidiva é de 0.77% para os MB e 1.07% para os paucibacilares (PB), em nove anos de seguimento pós-alta<sup>7</sup>.

Bechelli<sup>8</sup> sugere que os casos MB sejam tratados até a negativação clínica, tratamento por três a cinco anos e "follow-up" por dez anos. O Grupo Marchoux<sup>9</sup>, analisando casos tratados com PQT/OMS por dois anos, coloca como indicador de risco de recidiva a carga bacilar dos pacientes: índice bacteriológico (IB) inicial  $\geq 4$  e final  $\leq 3$ , recomendando a manutenção do tratamento por quatro anos, nos casos

com IB inicial  $\geq 4$ . Waters<sup>10</sup> analisa os resultados dos Centros, onde recidiva é bem definida clínica, bacilos-cópica, histopatologicamente e por inoculação, e concluiu que:

- risco de recidiva é muito baixo nas MB que iniciaram PQT com esfregaços negativos;
- risco de recidiva ainda não é bem conhecido nos MB sem tratamento prévio, que receberam PQT até a negativação dos esfregaços;

- risco de recidiva nos MB sem tratamento prévio, que receberam MDT por dois anos, é mais alto nos com IB e 4, no início ou = 3, no término;
- a maioria das recidivas ocorre nos primeiros cinco anos de "follow-up".

As taxas encontradas e os critérios utilizados em diferentes estudos, após o esquema PQT/OMIS para casos MB, estão na Tabela I e após monoterapia sulfônica, na Tabela II.

**Tabela I - Taxas de recaídas pós-PQT em pacientes multibacilares em diferentes estudos**

Autores	Nº de pacientes	Recidiva por 100 pacientes-ano	Definição de recidiva
Van Brakel et al <sup>11</sup>	372	0.8	Retorno de doença ativa, incluindo neurite; perda da função neurológica, irite, reação reversa, lesões novas, baciloscopia positiva, lesão ativa, eritema.
Becx-Bleumink <sup>12</sup>	2.379	0.24	Índice bacteriológico de 2 ou >, em um ou mais locais, confirmado por um segundo teste de baciloscopia cutânea, bacilos presentes na pele ou em biópsia de nervo, déficit neurológico funcional recente, lesão cutânea ativa.
Marchoux Chemotherapy Study Group <sup>13</sup>	44	0.8	Índice bacteriológico aumenta pelo menos dois pontos em qualquer local, confirmado por reexame; lesões novas com IB maior do que em qualquer lesão preexistente.
WHO Expert Committee <sup>7</sup>	9.000	0.02	Não especificada.

**Tabela II - Recidivas após monoterapia de casos multibacilares**

Autor	Nº de casos	Tempo de Seguimento (anos)	Critério	Nº de casos	ICR (índice acumulado de recidiva)
Cartel et al., 1991 <sup>14</sup>	131	36	Reaparecimento de BAAR em um sítio; sinais clínicos em pacientes negativos há três anos ou mais.	36	1.39/100
Waters et al., 1986 DDS/Supervisionada <sup>15</sup>	362	18-22	Reaparecimento de BAAR em pacientes negativos há cinco anos.	25	1.04/100
Qualigliato/Bechelli, 1970 <sup>16</sup>	473	1 ½ - 6 ½	Reaparecimento de BAAR e confirmação histológica, em pacientes negativos há seis meses.	126	18.9% (3 ½)

BAAR: bacilo álcool-ácido resistente.

## 2. CRITÉRIOS DE RECIDIVA

Os critérios para o diagnóstico de recidiva em hanseníase ainda não estão bem definidos, variando de acordo com o lugar ou autor. Operacionalmente, a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária (CNDS/MS) considera a definição de recidiva em hanseníase, baseada na OMS (1988) e na sua própria conceituação (CNDS/1994), como a ocorrência de sinais de atividade clínica da doença, após alta por cura (Tabela III).

Em virtude da dificuldade existente para diferenciar casos que apresentam reação reversa dos casos de recidiva, a CNDS/MS sugere que as características relacionadas na Tabela IV sejam utilizadas para esta finalidade.

### Tabela III - Definição clínica de recidiva na hanseníase\*

Sinais de atividade clínica da doença:

#### a) Cutâneos:

- Novas lesões
- Aumento das lesões preexistentes
- Eritema e Infiltração
- Ulceração não-traumática das lesões

#### b) Neurais:

- Espessamento e/ou hiperesias de nervos e troncos previamente normais
- Paresia ou paralisia de músculos não afetados anteriormente
- Novas áreas anestésicas ou acentuação da alteração de sensibilidade em áreas previamente afetadas

\* Baseada em critérios de OMS (1988) e da CNDS/MS (1994).

Tabela IV - Diferenças entre reação reversa e recidiva

Características	Reação Reversa	Recidiva
Intervalo de tempo	Ocorre, geralmente, durante a quimioterapia ou dentro de seis meses após completado o tratamento.	Ocorre, normalmente, muito depois do término da quimioterapia, em geral depois de um intervalo de um ano.
Aparecimento	Súbito e inesperado.	Lento e insidioso.
Distúrbios sistêmicos	Podem vir acompanhados de febre e mal-estar.	Geralmente, não vêm acompanhados de febre e mal-estar.
Lesões antigas	Algumas ou todas se tornam eritematosas, brilhantes e consideravelmente inchadas, com infiltração.	Algumas podem apresentar bordas eritematosas.
Lesões novas	Em geral, várias.	Poucas, ex.: hansenomas, placas, etc.
Ulceração	Muitas vezes, as lesões se agravam e ficam ulceradas.	Raramente há ulceração.
Regressão	Com descamação.	Não há descamação.
Envolvimento dos nervos	Muitos nervos podem estar envolvidos rapidamente, ocorrendo dor, alteração da sensibilidade e perturbações motoras.	Pode ocorrer em um único nervo; perturbações motoras ocorrem muito lentamente.
Resposta a esteróides	Excelente	Não pronunciada.

Fonte: Adaptado do Manual para o Controle da Lepra, OMS, 2ª ed. 1989.

## 3. ESTUDO CLÍNICO, COMPARANDO DOIS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

Com o objetivo de um melhor entendimento do comportamento dos casos pós-alta terapêutica, apresentamos os resultados clínicos e laboratoriais do seguimento de dois grupos submetidos a esquemas poliquimioterápicos, com duração fixa.

### 3.1. Metodologia

No período entre 1986 e 1989, os pacientes classificados como multibacilares, matriculados no Ambulatório do Centro de Referência Nacional em hanseníase da FTOCRUZ (RJ) foram submetidos a dois esquemas terapêuticos diferentes. Estudamos cento e quarenta casos, divididos em dois grupos de tamanhos iguais, de acordo com o esquema terapêutico.



**Grupo I:** setenta casos receberam Rifampicina (RFM) 600 mg + Dapsona (DDS) 100 mg diários, por três meses consecutivos, seguidos de DDS, 100 mg diários, auto-administrados por vinte e um meses.

**Grupo II:** setenta casos receberam RFM, 600 mg e Clofazimina (CFZ) 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados e DDS, 100 mg e CFZ 50 mg diários. Duração: vinte e quatro doses supervisionadas.

Todos os casos avaliados eram virgens de tratamento, não apresentaram efeitos colaterais às drogas específicas e foram considerados regulares ao tratamento.

Após a alta terapêutica, os casos foram acompanhados durante um período máximo de quarenta e oito meses e avaliados clínica e baciloscopicamente. No exame clínico, estudou-se a freqüência e o tipo de manifestação reacional em cada grupo. Os casos foram tratados com drogas anti-reacionais, de acordo com o tipo e a gravidade da manifestação reacional. Corticoterapia com Prednisona na dose de 1 mg/kg/dia para reação reversa, eritema nodoso hansênico (ENH) com neurite e neurite isolada, e em mulheres em idade fértil, com qualquer tipo de reação. Talidomida 300 mg/dia para os pacientes do sexo masculino com ENH sem neurite. A baciloscopia foi avaliada de acordo com os índices bacteriológicos (IB) determinados nos esfregaços cutâneos. O material foi colhido de seis sítios cu-

tâneos: lóbulos auriculares, cotovelos, joelho direito lesão cutânea ou joelho esquerdo. O resultado utiliza( foi a média dos seis sítios, utilizando a escala de Ridley<sup>17</sup>. Nos casos em que se realizou biópsia cutânea, a classificação foi a de Ridley-Jopling<sup>18</sup>, com determinação ( índice logaritmico de biópsia (ILB)<sup>19</sup>. Os critérios para diagnóstico de recidiva foram clínicos e baciloscópico de acordo com as referências da literatura<sup>7,9</sup>.

A inoculação no coxim plantar do camundons foi realizada de acordo com a técnica de Shepard<sup>20</sup> avaliando a viabilidade do *M. leprae* e a resistência às drogas utilizadas (RFM e DDS).

### 3.2. Resultados

Dos cento e quarenta casos agendados para avaliação pós-alta terapêutica, compareceram 95 (133/140), sendo sessenta e seis do Grupo I e sessenta e sete do Grupo II. Sessenta e quatro (47,4 dos casos avaliados apresentaram manifestações reacionais, 57,5% (38/66) do Grupo I e 38,8% (26/67) do Grupo II (Figura 1). Nestes casos, o IB foi negativo em 53,8% (16/38) do Grupo I e 42,1% (14/26) do Grupo II. O ENH foi a manifestação reacional mais freqüente e recorrente em ambos os Grupos: vinte e seis casos do Grupo I e catorze do grupo II. (Figura Os casos de reação reversa e neurite isolada foram menos freqüentes. Dos quarenta e um casos reacio-

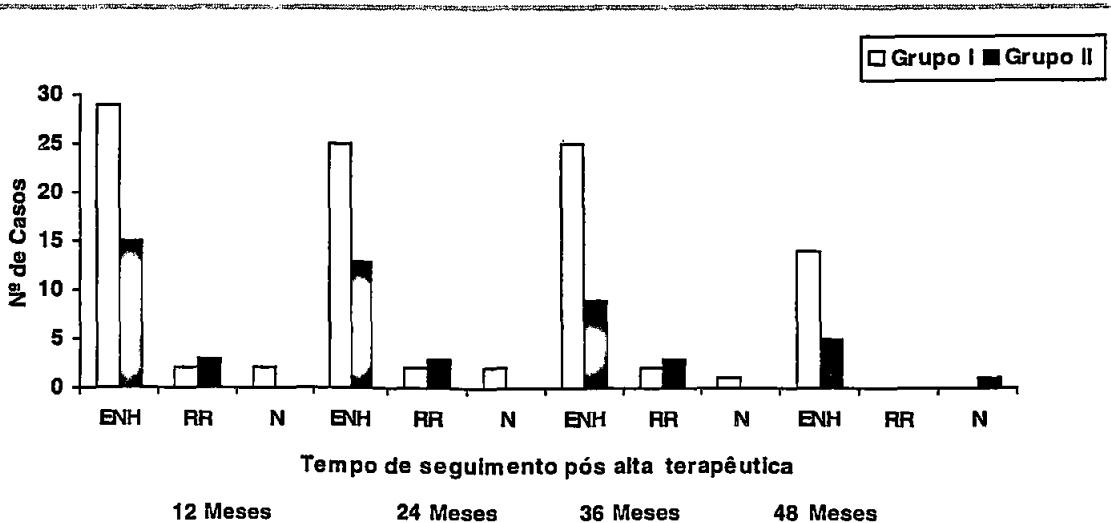


Figura 1 - Tipo de reação hansênica em cada período do seguimento pós-tratamento.

ENH = Eritema Nodoso Hansênico

RR = Reação Reversa

N = Neurite isolada

**Grupo I:** vinte e três pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + DDS 100 mg diários, por três meses consecutivos, seguidos de DDS, 100 mg diários, auto-administrados por vinte e um meses.

**Grupo II:** dezoito pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + CFZ, 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados e DDS, 100 mg e CFZ 50.

nais biopsiados, vinte e três eram dos alocados no Grupo I e dezoito, no Grupo II. O ILB foi positivo em oito do Grupo I e em sete do Grupo II (Tabela V). A evolução baciloscópica, com a média dos IB dos casos avaliados em cada período do seguimento, está representada na Figura 2.

**Tabela V - Lesões reacionais na hanseníase multibacilar. Biópsia cutânea de pacientes pós-tratamento**

	Grupo I - n=23	Grupo II - n=18
ILB negativo (= 0)	15 (65,2%)	11 (61%)
ILB positivo ( $\geq 0,3$ )	08 (34,7%)	07 (38,8%)
Médias ILB	0.25	0.55

**Grupo I:** vinte e três pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + DDS, 100 mg diários, por três meses consecutivos seguidos de DDS, 100 mg diários, auto-administrados por vinte e um meses.

**Grupo II:** dezoito pacientes em alta terapêutica, pós-RFM, 600 mg + CFZ, 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados, e DDS, 100 mg e CFZ 50.

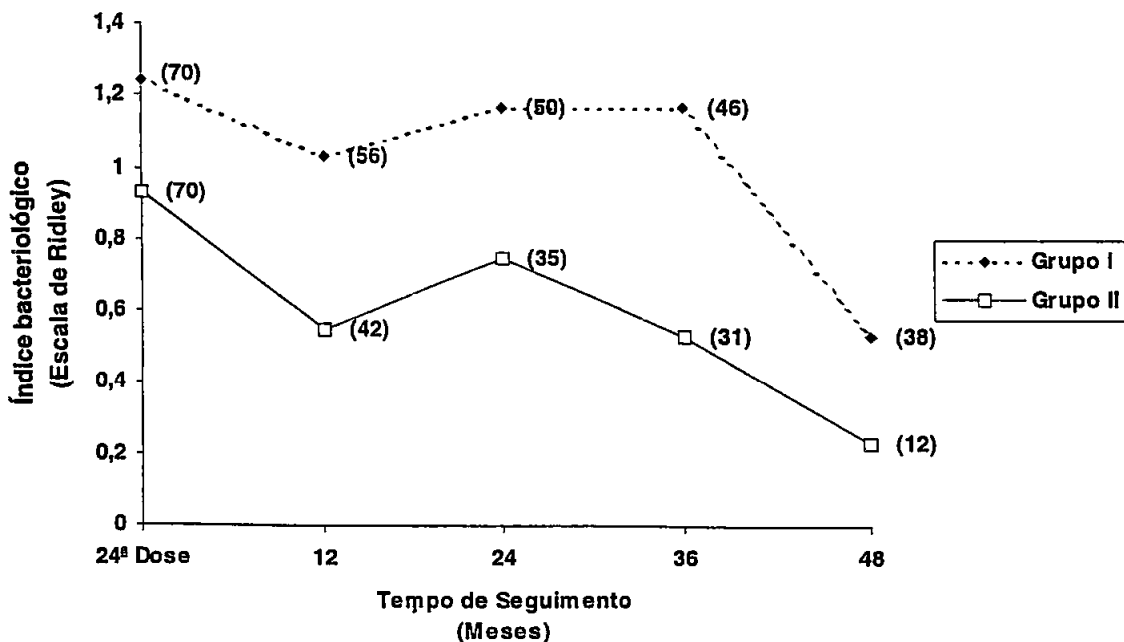
Duração: vinte e quatro doses supervisionadas. IBL: índice logarítmico de biópsia.

### 3.3. Discussão

A evolução baciloscópica dos casos de nosso estudo pós-alta terapêutica foi semelhante à observada em outros estudos<sup>4,21,22</sup>, com os valores médios dos IB dos casos avaliados, diminuindo gradativamente, na medida que o tempo do seguimento aumentava.

A ocorrência de manifestações reacionais pós-alta terapêutica, é referida por vários autores<sup>12,23,24</sup>. Estas ocorrências, bastante freqüentes, principalmente nos primeiros anos após alta terapêutica, exige o diagnóstico diferencial com recidivas.

Em nosso estudo, a resposta às drogas anti-reacionais, nos casos diagnosticados como reação, foi favorável em todos os casos. No diagnóstico diferencial entre reação reversa e recidiva, o critério "resposta aos esteróides" foi decisivo para a conclusão diagnóstica final de reação e não recidiva. O único caso em que foi diagnosticado recidiva apresentou lesões típicas das formas MB, não havendo necessidade da utilização do protocolo de diagnóstico diferencial. As recidivas em hanseníase podem ser causadas por resistência aos quimioterápicos utilizados ou por persistência bacilar



**Figura 2 - Curva da evolução baciloscópica pós alta terapêutica. (n) Número de casos avaliados no período. Grupo I e Grupo II: vide Figura 1.**

O resultado da inoculação do material do caso do nosso estudo demonstrou serem os bacilos viáveis, porém, sensíveis às drogas utilizadas. Este resultado laboratorial foi corroborado pela evolução satisfatória do caso pós-introdução do esquema PQT/OMS. Com estas evidências, podemos concluir que a recidiva ocorreu por persistência bacilar. Acharmos importante, conforme citado por Reddy & Cherian<sup>25</sup>, refletir sobre a possibilidade de reinfecção, com base na irreversibilidade da deficiência imunológica específica ao *M. leprae*, nas formas polares e na história epidemiológica que constatou que o paciente coabita com vários familiares, também portadores da infecção.

Não temos metodologia científica para comprovar a reinfecção, achamos porém, que ela não deve ser esquecida. O importante, porém, é que o paciente, após ter iniciado o esquema PQT/OMS, evoluiu satisfatoriamente, tendo recebido alta por cura.

#### 4. DISCUSSÃO DE CASO CLÍNICO

*Um caso submetido ao esquema terapêutico do Grupo I apresentou, cinquenta e cinco meses após alta terapêutica e treze meses após negatificação clínica e baciloscópica, lesões cutâneas, tipo tubérculos, sem comprometimento cutâneo ou neurológico, sendo diagnosticado como recidiva. Os exames baciloscópicos e histopatológicos comprovaram o diagnóstico clínico, tendo sido introduzido o esquema PQT/OMS para MB. O resultado da inoculação da biópsia cutânea demonstrou crescimento do *M. leprae* apenas nos camundongos que não receberam, na dieta, DDS e RMP, demonstrando serem os microorganismos viáveis, porém, sensíveis às drogas utilizadas. A evolução favorável do caso, após a introdução na PQT/OMS, confirmou os re.cultadn.c laboratoriais.*

GALLO MEN & OLIVEIRA MLW. Relapses and reinfection in leprosy. *Medicina, Ribeirão Preto*, 30: 351-357, July/sept. 1997.

**ABSTRACT:** We included in this work: 1) Review of the literature on relapses in multibacillary leprosy patients after sulfonic monotherapy and multidrug therapy (MDT/WHO). 2) Criteria used in diagnosis of relapse, differentiation from reactional episodes and relapse rates found in different studies. 3) Results obtained in follow-up after discharge of patients from a comparative clinic study with two multidrug therapeutic with fixed duration. 4) A case report of a relapse in a patient from the previous study, submitted to Rifampicin (RMP) 600 mg and Dapsone (DDS) 100 mg daily, self-administered for 3 months, followed by DDS 100 mg self-administered for 21 months. Mouse, foot pad injected with skin lesion biopsy at relapse showed presence of viable *M. Leprae* susceptible to DDS and RMP. After MDT/WHO regimen initiation, the case had good evolution, suggesting a relapse by bacillum persistence.

**UNITERMS:** Leprosy. Drug Therapy, Combination. Recurrence.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chemotherapy of leprosy. WHO Tech Rep Ser 847, 1994.

2 - BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária, 20 ed. Guia de Controle da Hanseníase. Brasília, 1994.

3 - IRUDAYARA J & ASCHHOFF M. Assesment criteria and multidrug therapy. *Int J Lepr* 57: 426, 1989. Suppl.

4- ANDRADE VLG et ai. Estudo do índice baciloscópico em pacientes de Hanseníase Multibacilares durante tratamento com esquema MDT/OMS e no período de dois anos após a interrupção da terapêutica. *An Bras Dermatol* 68: 191-193, 1993.

5 - GANATAPI R et al. For how long should a multibacillary leprosy patient be treated? *Int J Lepr* 61: 467-471, 1989.

6 - PATTYN SR et al. Comparative study of two regimens-combined chemotherapy of one year duration in MB leprosy: results after 4 and 5 years follow-up. *Int J Lepr* 52: 297-303, 1974.

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

8 - BECHELLI LM. Prospects of global elimination of leprosy as a Public Health Problem by the year 2.000. *Int J Lepr* 62: 284292,1994.

9 - JAMET P; JI B & MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. Relapses after long-term follow-up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Lepr* 63: 195-201,1995.

- 10 - WATERS MFR. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 66: 1-9, 1995.
- 11 - VAN BRAKEL Wet al. Relapses after multidrug therapy for leprosy: a preliminary report of 22 cases in West Nepal. *Lepr Rev* 60: 45-50, 1989.
- 12 - BECX-BLEUMINCK M. Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the leprosy Control Programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia; Practical difficulties with diagnosing operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr* 60: 421-435, 1992.
- 13 - MARCHOUX CHEMOTHERAPY STUDY GROUP. Relapses rates in multi bacillary leprosy patients after stopping treatment with Rifampin - containing combines regimens. *Int J Lepr* 60: 525-535,1992.
- 14 - CARTELJL et al. Longitudinal study on relapse of leprosy in Polynesian. *Lepr Rev* 62: 186-192, 1991.
- 15 - WATTERS MFR et al. The rate of relapse In lepromatous leprosy following. *Lepr Rev* 57: 101-109, 1986.
- 16 - QUAGLIATO R & BECHELLI LM. Bacterial negativity and reactivation (Relapse) of lepromatous. *Int J Lepr* 38: 250-262,1970.
- 17 - RIDLEY DS. The SFG (solid, fragmented, granular) index for bacterial morphology. *Lepro Rev* 42: 96-97, 1971.
- 18 - RIDLEY DS & JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity; a five group system. *Int J Lepr* 34: 255-273, 1966.
- 19 - RIDLEY DS & NILSON GRF. A logarithmic Index of Bacilli in Biopsies. *Int J Lepr* 35: 184-186, 1967.
- 20 - SHEPARD CC. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot pad of the mouse. *Int J Lepr* 30: 291-306, 1962.
- 21 - KATOCH K et al. Clinical and bacteriological progress of highly bacillated BL-LL patients discontinuing treatment after different periods of MDT. *Int .1 Lepr* 59: 249-254, 1991.
- 22 - CUNHA MGS et al. Fixed duration combined chemotherapy in multibacillary leprosy. *Int J Lepr* 61: 11A, 1993. Abstracts.
- 23 - VIJAYAKUMARAN P; MANIMOCHIN N & JESUDASAN K. Incidence of late lepra reaction among multibacillary leprosy patients after MDT. *Int J Lepr* 63: 18-22, 1995.
- 24 - SCOLLARD DM et al. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr* 62: 559-569, 1994.
- 25 - REDDY PK & CHERIAN A. Relapse in Hansen's Disease after multidrug therapy and its differential diagnosis with reversal reaction. *The Star*. March/April (8-12), 1991.

Recebido para publicação em 02/07/97

Aprovado para publicação em 30/07/97

**Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar. Seguimento de  $50.32 \pm 19.62$  e  $39.70 \pm 19.74$  meses.**

*Maria Eugênia Noviski Gallo<sup>1</sup>, Maria Fernanda Sardella Alvim<sup>2</sup>, José Augusto da Costa Nery<sup>1</sup>.*

*Edson Cláudio Araripe Albuquerque<sup>1</sup>*

***Hansen. Int.** 22(1): 5-14, 1997*

Apresentamos os resultados do seguimento total dos casos estudados, do diagnóstico à última avaliação pós alta:  $50.32 \pm 19.62$  meses com 2.110 pacientes/ano, com dois casos de recidiva para o grupo submetido ao esquema DNDS/MS adaptado e  $39.70 \pm 19.47$  meses com 1.897 pacientes/ano e nenhum caso de recidiva para o grupo submetido ao esquema PQT/OMS. Relatamos a queda progressiva dos índices baciloscópicos e da frequência de reações a medida que o tempo de seguimento aumentou. Enfatizamos a importância do uso de corticosteroides para o diagnóstico diferencial entre reação e recidiva pós alta e descrevemos as características clínicas e laboratoriais dos casos de recidiva.

## ESTUDO COMPARATIVO COM DOIS ESQUEMAS POLIQUIMIOTERÁPICOS (DURAÇÃO FIXA) EM HANSENÍASE MULTIBACILAR - SEGUIMENTO DE 50.32 ± 19.62 E 39.70 ± 19.47 MESES

Maria Eugênia Noviski Gallo<sup>\*</sup>  
 Maria Fernanda Sardella Alvim<sup>\*\*</sup>  
 José Augusto da Costa Nery<sup>\*</sup>  
 Edson Cláudio Araripe Albuquerque<sup>\*</sup>

*RESUMO - Estudo comparativo da evolução clínica e baciloscóptica de 140 casos de hanseníase classificados como multibacilares, divididos em dois grupos e submetidos a dois tratamentos com associação de quimioterápicos com duração fixa. Grupo I: 70 casos submetidos a Rifampicina (RFM) 600 mg e Dapsona (DDS) 100 mg diários auto administrados por 3 meses consecutivos seguidos de DDS - 100 mg diários auto administrados por 21 meses. Grupo II: RFM - 600 mg e Clofazimina (CFZ) 300 mg uma vez ao mês, supervisionados, associados a DDS - 100 mg e CFZ 50 mg diários, auto administrados com duração fixa de 24 doses supervisionadas. Não foram encontradas diferenças significativas ( $p > 0.05$ ) na evolução baciloscóptica e neuromotora entre os Grupos, na vigência dos tratamentos e no seguimento pós alta por cura. Foi encontrada diferença estatística ( $p < 0.05$ ) na ocorrência de manifestações reacionais tendo o Grupo I apresentado maior número de casos com reação durante o tratamento e pós alta. Esta diferença foi atribuída a presença da CFZ no esquema terapêutico do Grupo II. O follow-up total do Grupo I foi de 2.110/pacientes ano com média de 50.32 ± 19.62 meses sendo diagnosticado dois casos de recidiva. Em 1 dos casos procedeu-se a inoculação da biópsia cutânea para inoculação no coxim plantar do camundongo de acordo com Shepard para verificação da viabilidade bacilar e resistência a RFM e DDS. Os resultados demonstraram bacilos viáveis, susceptíveis as drogas testadas. Este resultado foi confirmado pela evolução clínica e baciloscóptica do caso após introdução no esquema poliquimioterápico preconizado pela OMS. Para o Grupo II, submetido ao esquema preconizado pela OMS e o atual em vigência em nosso país, o seguimento total foi de 1.897/pacientes ano, média 39.70 ± 19.47 meses não tendo sido diagnosticada nenhuma recidiva.*

*Palavras-chave: Poliquimioterapia, Hanseníase Multibacilar, Estudo Comparativo.*

### 1. INTRODUÇÃO

A implantação dos esquemas padronizados pela Organização Mundial de Saúde (PQT / OMS) para o tratamento da Hanseníase (WHO, Tech Ser. 675, 1982 p.24) e a fixação do número de doses (WHO, Study Group on

Chemotherapy of Leprosy, 1993 p.22) constitui, no momento, uma das mais importantes estratégias para o controle da infecção, principalmente nos países endêmicos. No Brasil, de acordo com a Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 1994 p.86) os pacientes recebem alta

<sup>\*</sup>Laboratório de Hanseníase. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>\*\*</sup>Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde.

por cura obedecendo a dois critérios: número de doses supervisionadas e regularidade ao tratamento. Nos casos classificados como multibacilares (MB) o paciente é considerado curado após a ingestão de 24 doses do esquema PDT/OMS em até 36 meses desde que não ocorram 4 faltas consecutivas, independente da situação clínica e baciloscópic.

Em estudos com as associações de quimioterápicos, preconizados pela OMS e adaptações destas, por diferentes períodos, foi observada redução da carga bacilar com permanência da positividade baciloscópic no momento da suspensão dos esquemas terapêuticos, em percentuais variados de casos (IRUDAYARAJ et al, 1989 p.487, PATTYN et al, 1989 p.111, GANAPATI et al, 1989 p.469, ANDRADE et al, 1993 p.192).

Pattyn (PATTYN, 1986 p.266) já admitia a interrupção do tratamento na presença de baciloscopia positiva devido aos resultados da inoculação no coxim plantar dos camundongos terem demonstrado serem estes bacilos não viáveis.

Ensaio clínico em Bamako e Chingieput (THELEP, 1987 p.335) concluiu que *M.leprae* persistentes estão presentes em cerca de 10% dos casos bacilíferos e que nenhum esquema de associação de drogas atua sobre eles, sendo a população de persistentes diretamente proporcional a carga bacilar.

Trabalhos que estudam o comportamento dos casos após a suspensão do tratamento específico referem a ocorrência de episódios reacionais principalmente nos primeiros anos do seguimento (BECKX-BLEUMINCK, 1992 p.433, VIJAYAKUMARAN et al, 1995 p.20). Estas manifestações reacionais em casos considerados curados, principalmente com baciloscopias cutâneas positivas, podem induzir a suspeição diagnóstica de recidiva.

Com o objetivo de um melhor entendimento da evolução dos casos bacíferos ria vigência de esquemas poli-quimioterápicos com dose fixa e após a alta terapêutica, estudamos retrospectivamente uma coorte de pacientes submetidos a dois esquemas terapêuticos com duração fixa de 24 doses / 24 meses.

Avaliamos a frequência e o tipo de manifestação racional, a evolução das baciloscopias e do comprometimento neurológico e a ocorrência de recidivas. O tempo de seguimento total dos casos foi de  $50.32 \pm 19.62$  meses para os pacientes alocados no Grupo I e  $39.70 \pm 19.47$  meses para os alocados no Grupo II.

## 2. METODOLOGIA

No período entre 1986 e 1989, dos casos com baciloscopia positiva tratados no Ambulatório de Hanseníase da Fundação Oswaldo Cruz, cento e cinquenta e seis foram - submetidos a dois regimes terapêuticos específicos diferentes, com duração fixa. Os pacientes foram alocados nos esquemas de acordo com a média dos índices baciloscópicos (B) e classificação clínica-histopatológica de acordo com Ridley-Jopling (RIDLEY-JOPLING, 1966 p.255). Foram constituídos pares de pacientes com a mesma classificação e IB inicial com o mesmo valor ou diferindo em até 0.5+ log. Os esquemas terapêuticos utilizados foram: Grupo 1: Rifampicina (RFM) 600 mg e Dapsona (DOS) 100 mg diários auto-administrados por 3 meses seguidos de DDS 100 mg diários auto-administrados por mais 21 meses. Tratamento modificado do preconizado pela Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 1983). Grupo II: RFM 600 mg e Clofazimina (CLO) 300 mg uma vez ao mês supervisionados e DDS 100 mg e CLO 50 mg diários auto-administrados. Duração de 24 doses supervisionadas. Esquema terapêutico preconizado pela OMS.

Os procedimentos no momento do diagnóstico foram: exame dermatológico, biópsia cutânea, coleta de material para baciloscopia com determinação do IB (RIDLEY. Leprosy in theory and practice, 1964 p.612-622) de 6 sítios cutâneos: lóbulos, cotovelos, joelho direito e lesão. O resultado utilizado foi a média dos sítios. A avaliação fisioterápica com determinação do grau de incapacidade foi realizada de acordo com o Guia para Controle da Hanseníase da Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (BRASIL, 1983 p.71-75).

O comparecimento ao serviço foi mensal de acordo com agendamento prévio; o paciente era examinado pela dermatologista e recebia a medicação supervisionada e/ou suprimento para as drogas auto-administradas.

Os casos que apresentavam sinais e/ou sintomas compatíveis com quadro reacional eram avaliados no Setor de Prevenção de Incapacidades, recebiam as drogas anti-reacionais, de acordo com o tipo e a gravidade do quadro reacional, mantendo-se sem modificação os esquemas específicos.

Foram diagnosticados como reação reversa (RR) ou reação tipo I os casos que apresentavam um ou mais dos seguintes sinais e/ou sintomas: aparecimento súbito de lesões novas, placas ou papulas, eritema e edema nas lesões pré-existentes com ou sem neurite. O diagnóstico de eritema nodoso hansênico (ENH)- ou reação tipo II foi estabelecido pelo súbito aparecimento de lesões nodulares ou papulosas, isolados ou em placas, com ou sem comprometimento do estado geral e neurológico. Como neurite isolada foram diagnosticados os casos que apresentavam comprometimento dos nervos sem outros sinais ou sintomas sistêmicos ou cutâneos. Os nervos acometidos apresentavam-se espessados, com dor a palpação e/ou espontânea.

Para o tratamento dos casos de ENH sem comprometimento neurológico utilizou-se a Talidomida 100-300mg/diários, exceto para as mulheres em idade fértil. Os com diagnóstico de RR, ENH com comprometimento neurológico, neurite isolada e as mulheres em idade fértil com qualquer tipo de reação foram tratados com Prednisona 1 mg/kg/peso/dia. A avaliação da resposta às drogas anti-reacionais foi semanal e a redução e interrupção dependeram da resposta individual.

Após completar os tempos estipulados dos regimes específicos os procedimentos realizados no momento do diagnóstico foram repetidos.

Na alta terapêutica os casos receberam orientação sobre a importância de procurar imediatamente o serviço na vigência do aparecimento de novas lesões cutâneas, áreas de hipo/anestesia, diminuição da força muscular

ou dor no trajeto dos nervos. Na ausência de qualquer alteração o comparecimento obedeceu a agendamento anual.

Durante o seguimento pós alta terapêutica os procedimentos foram: exame dermatológico, avaliação fisioterápica e coleta de material para baciloscopia realizada nos mesmos sítios coletados no diagnóstico e na alta.

Para diagnóstico dos estados reacionais foram utilizados os mesmos critérios utilizados na vigência dos tratamentos. Nestes casos procedeu-se a biópsia cutânea, coleta de material para baciloscopia e avaliação fisioterápica. No diagnóstico diferencial entre reação reversa e recidiva avaliou-se a resposta a corticoterapia. Utilizou-se Prednisona 1 mg/kg peso/dia com avaliações clínicas e reduções das dosagens mensalmente. O diagnóstico final de reação reversa foi estabelecido na evidência da involução total dos sinais e sintomas.

A hipótese diagnóstica de recidiva foi fundamentada no diagnóstico clínico: surgimento de lesão cutânea com características das formas multibacilares (hansenomas). Os procedimentos nestes casos foram: coleta de material para baciloscopia, avaliação fisioterápica e biópsia da lesão cutânea para histopatologia e inoculação no coxim plantar do camundongo para verificação da viabilidade bacilar e resistência a RMP e DDS (SHEPARD, 1960 p.445).

Para inoculação procedeu-se de acordo com Shepard sendo o inóculo de  $5.0 \times 10^3$  baar/pata realizado em camundongos imunocompetentes Balb/c isogênicos, divididos em 3 lotes. Lote 1: animais que receberam incorporados a dieta, DDS nas concentrações de 0.01, 0.001 e 0.0001/gr para cada 100 gr de ração. Lote 2: animais que receberam RMP 10 mg para cada kg de peso, semanalmente, via oral, por cânula esofageana. Lote 3: animais controle. Os camundongos foram sacrificados 12 meses após a inoculação e o valor considerado com multiplicação foi  $1.0 \times 10^5$  baar/pata (BULLOCK, 1983 p.606).

Neste trabalho selecionamos 140 casos, dos quais 70 foram submetidos ao esquema terapêutico do Grupo I e 70 do grupo II. Os critérios de seleção foram: não terem recebido nenhum tratamento específico prévio



classificação como borderline-borderline (BB), borderline-lepromatoso (BL) ou lepromatoso-lepromatoso (LL), não terem apresentado nenhum efeito colateral às drogas específicas utilizadas e considerados regulares ao tratamento.

O critério de regularidade para o Grupo I foi a ausência de faltas consecutivas e para o Grupo II a ingestão de 24 doses em até 36 meses.

Para análise dos dados utilizou-se o sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para epidemiologia em microcomputadores Epi Info versão 6:1 (DEAN et al, 1990 p.237). Os testes do qui-quadrado (IC 95%) e Fisher foram utilizados nas comparações estatísticas, ANOVA para as diferenças entre as médias e o teste de Bartlett para homogeneidade da variância. As diferenças foram consideradas significantes com intervalo de confiança de 95%. O valor de p é equivalente ao teste de Student para duas amostras simples.

### 3. RESULTADOS

Distribuição dos casos no espectro multibacilar do Grupo I: borderline-borderline 1,

borderline-lepromatoso 41 e lepromatoso-lepromatoso 28. No Grupo II: borderline-borderline 3, borderline-lepromatoso 40 e lepromatoso-lepromatoso 27. Em relação ao sexo encontramos distribuição idêntica nos dois Grupos: 54 homens e 16 mulheres. A faixa etária média foi de 36 anos para ambos os Grupos (1662 no Grupo I e 9-70 no Grupo II).

Avaliação fisioterápica demonstrou 63,5% (89/140) dos casos com grau de incapacidade (GI) <sup>3</sup> 1, no momento do diagnóstico. A média das baciloscopias iniciais foi 2.77 para o Grupo I e 2.84 para o Grupo II.

Não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos ( $p > 0.05$ ) na distribuição por forma clínica, sexo, idade, graus de incapacidade e média dos IB.

Na vigência dos tratamentos, 63,5% (89/140) apresentaram um ou mais episódios reacionais: 77,1% (54/70) no Grupo I e 50% (35/70) no Grupo II. O ENH foi o tipo de reação mais freqüente e recorrente em ambos os Grupos.

Foi encontrada diferença significativa ( $p < 0.05$ ) na ocorrência de reações entre os Grupos, tendo o Grupo II apresentado menor número de casos com reação (Tab.1).

**Tabela 1: Episódios reacionais durante o tratamento**

	Grupo I	Grupo II
Total de casos que apresentaram reações	54 (77,1%)	35 (50%)
Reação Tipo I	08 (11,4%)	12 (17,1%)
Reação Tipo II	44 (62,8%)	21 (30%)
Neurite isolada	02 (2,8%)	02 (2,8%)
> de 1 episódio reacional	43 (75,6%)	20 (28,5%)
> de 1 episódio reação tipo II	40 (93%)	17 (85%)

Diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os Grupos

Grupo I: 70 casos: RFM 600 mg + DDS 100 mg diários por 3 meses auto administrados seguidos de DDS - 100 mg diários auto administrados por 21 meses.

Grupo II: 70 casos: RFM 600 mg + CFZ 300 mg uma vez ao mês, supervisionados e DOS 100 mg + CFZ 50 mg auto administrados. Duração 24 doses supervisionadas.

No final do tratamento, 20,7% (29/140) dos casos apresentavam-se baciloscópicamente negativos (IB = 0); 17% (12/70) do Grupo I e 24% (17/70) do Grupo II. A média dos IB foi de 1.24 no Grupo I, queda de 0.7 log/ano. No Grupo II a média foi 0.92, queda de 0.9 log/ano.

A avaliação fisioterápica constatou que 34.2% (58/140) dos casos apresentavam GI 3 1, isto é, presença de áreas anestésicas em extremidades, com ou sem deformidades.

Não foram encontradas diferenças estatísticas ( $p > 0.05$ ) entre os Grupos no final dos tratamentos nos parâmetros evolução baciloscópica e neuromotora.

Follow-up pós alta terapêutica: Dos 140 casos, 133 (95%) compareceram a no mínimo uma revisão pós alta. Episódios reacionais foram diagnosticados em 43% (59/133). No Grupo I 56% (37/66) e no Grupo II 32,8% (22/67) apresentaram reação, com diferença estatisticamente significativa, tendo o Grupo II menor número de casos com reação ( $p < 0.05$ ). O ENH foi a reação mais freqüente e recorrente, exatamente como na vigência do tratamento. Observou-se queda gradativa na ocorrência de

reação a medida que o follow-up aumentava. em ambos os Grupos. A ocorrência e tipo de reação durante o tratamento e pós-alta terapêutica dos casos do Grupo I estão representados na Fig. 1 e do Grupo II na Fig.nº2.

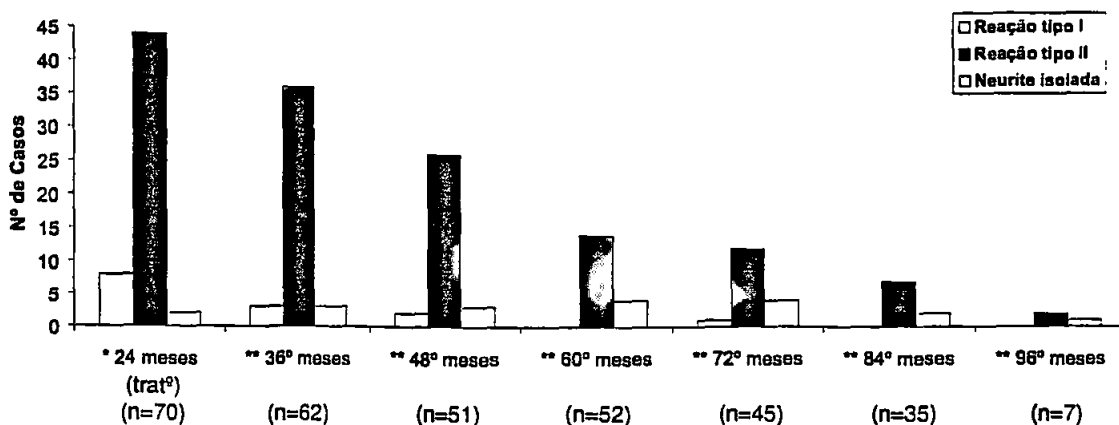
Avaliação fisioterápica foi realizada em 63,9% (85/133) dos casos. Destes, 61% (52/85) apresentavam na alta terapêutica GI 3 1. Foi constatada melhora (GI = 0) em 59,6% (31/52), piora (GI = 2) em 9,6% (5/52) tendo 30,7% (16/52) permanecido com o GI = 1.

Na avaliação baciloscópica após a interrupção dos esquemas terapêuticos observamos queda gradativa nas médias dos IB dos casos avaliados, em ambos os Grupos, sem diferença estatística ( $p > 0.05$ ). A evolução baciloscópica dos casos na vigência do tratamento e pós alta está representada na Fig. 3.

Desde o inicio do estudo em 1986 o follow-up total para o Grupo I foi de 2.110 pacientes/ano com média de  $50.32 \pm 19.62$  meses com dois casos de recidiva. Para o Grupo II foi de 1897 pacientes/ano com média de  $39.70 \pm 19.47$  meses e nenhum caso de recidiva.

Em um dos casos de recidiva procedeu-

**Fig. 1:** Ocorrência e tipo de manifestação reacional durante o tratamento e pós alta terapêutica nos casos do Grupo I.



**Follow-up  $50.32 \pm 19.62$  meses - 2.110 pacientes/ano**

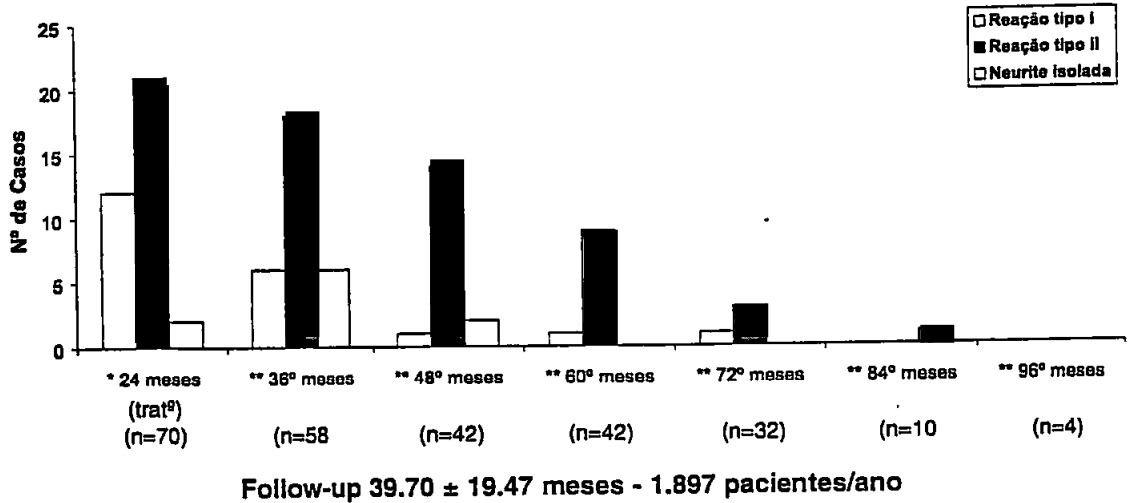
( ) = n<sup>o</sup> de casos avaliados

\* na vigência do tratamento: RFM 600 mg e DDS 100 mg diários, auto administrados por 3 meses seguidos de DDS 100 mg diários auto administrados por 21 meses.

\*\* pós alta terapêutica.

GALLO, M.E.N. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar - seguimento de 50.32 ± 19.62e 39.70 ± 19.47 meses

**Fig. 2:** Ocorrência e tipo de manifestação reacional durante o tratamento e pós alta terapêutica nos casos do Grupo II.

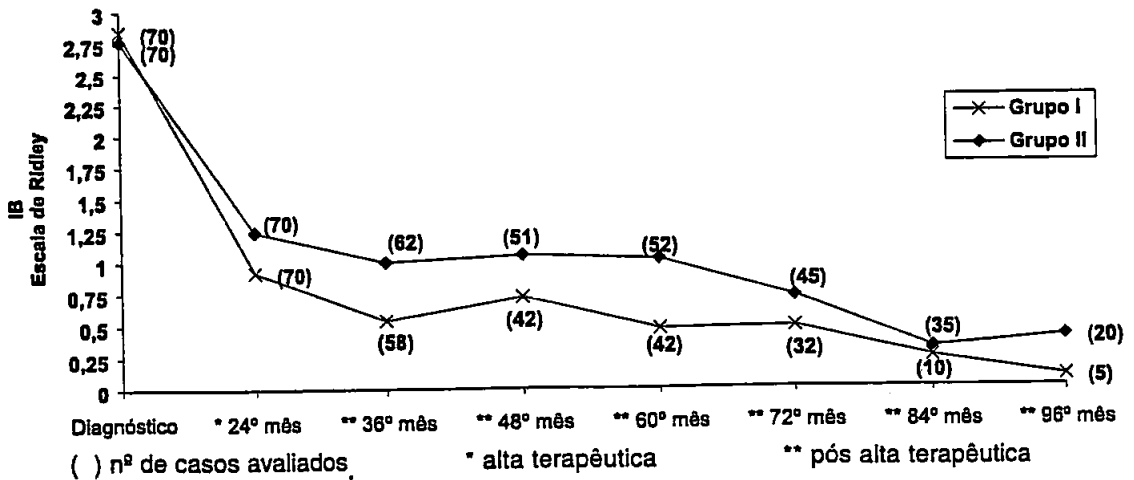


( ) = n<sup>o</sup> de casos avaliados

\* na vigência do tratamento: RFM 600 mg e CFZ 300 mg uma vez ao mês, supervisionados e DDS 100 mg diários e CFZ 50 mg diários, autoadministrados. Duração 24 doses supervisionadas.

\*\* pós alta terapêutica.

**Fig. 3:** Evolução baciloscóptica dos casos na vigência dos tratamentos e pós alta.



Sem diferença significativa (p>0.05) entre os Grupos

Grupo I: 70 casos: RFM 600 mg + DDS 100 mg diários por 3 meses auto administrados seguidos de DDS - 100 mg diários auto administrados por 21 meses.

Grupo II: 70 casos: RFM 600 mg + CFZ 300 mg uma vez ao mês, supervisionados e DDS 100 mg + CLZ 50 mg auto administrados. Duração 24 doses supervisionadas.

se a biópsia cutânea para inoculação no coxim plantar do camundongo para verificação da viabilidade bacilar e sensibilidade às duas drogas utilizadas, RMP e DDS.

Após 12 meses os animais foram sacrificados e a contagem dos bacilos nas patas demonstrou que os valores encontrados nos camundongos que receberam DDS e RMP foram inferiores ao padrão de multiplicação. Nos

animais do grupo controle os valores foram compatíveis com o padrão de multiplicação, concluindo-se serem os bacilos viáveis porém sensíveis as drogas utilizadas. As características clínicas e laboratoriais dos casos de recidiva do grupo I estão representadas na Tabela II.

Ambos os casos foram introduzidos no esquema POT/OMS para os casos MB evoluindo satisfatoriamente.

**Tabela II:** Características clínicas e laboratoriais de dois casos MB que apresentaram recidiva pós alta do esquema terapêutico com RFM - 600 mg + DDS - 100 mg diários por 3 meses seguidos por DDS - 100 mg auto administrados por 21 meses.

Caso	Classif	Média de IB			ILB (Índice logarítmico de biópsia)			GI			Reação	Tempo recidiva pós alta Terapêutica	Clínica Recidiva	Inoculação		
		Antes trat*	Término trat*	Antes Recidiva (s)	Recidiva	Antes trat*	Término trat*	Recidiva	Antes trat*	Término trat*					Recidiva	
01	LL	1.50*	1.83*	0	1.16*	3.80	1.00	4.70	1	1	0	ENII	Pós alta Terapêutica	55 (meses)	2 lesões (tuberculosas)	6/8
02	LL	1.83*	4.00*	0.50*	1.16*	4.95	2.50	4.00	1	0	0	ENII	ENII (>3 anos)	73 (meses)	1 lesão (tuberculosas)	não realizada

- (a) Resultado determinado no último exame antes da recidiva: 17 meses no caso 1 e 12 meses no caso 2.
- (b) Técnica de Shepard. Camundongos Balb/c isogênicos inoculados com  $5.0 \times 10^3$  baar/pata. Padrão de multiplicação  $\geq 1.0 \times 10^5$  baar/pata. Resultados avaliados 12 meses após baar/pata expressos como nº de camundongos que apresentavam multiplicação / nº de camundongos examinados.

#### 4. DISCUSSÃO

Algumas das polêmicas que ainda existem em relação a fixação de doses no tratamento das formas multibacilares da Hanseníase são fundamentadas na constatação que um considerável número de casos apresentam-se baciloscópicamente positivos no momento da alta terapêutica. A evolução baciloscóptica dos nossos casos foi semelhante as referências, com a maioria apresentando baciloscopias positivas no momento da suspensão dos tratamentos e com queda gradativa nos valores médios dos IB a medida que o tempo de seguimento aumentava (PANNIKAR, 1988 P.49, KATOCH et al, 1991 p.251, CUNHA et al, 1993, 11A).

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na evolução baciloscóptica

entre os Grupos em nenhum momento do estudo.

A diferença estatisticamente significativa entre os Grupos na ocorrência de manifestações reacionais tanto na vigência dos tratamentos como após alta terapêutica pode ser explicada pela presença da CFZ no esquema terapêutico do Grupo II que apresentou menor número de casos com reação. Vários estudos constataram a eficácia da droga para prevenir e diminuir a gravidade das reações, principalmente do ENH (BECX-BLEUMINCK et al, 1992 p.175, WHO, Tech Rep Ser 847, 1994).

Jopling (JOPLING, 1976 p.1) refere o encontro de cristais de CLO em linfonodos após 4 anos de suspensão da droga, o que nos sugere a hipótese de uma possível ação residual funcionando como moderador dos mecanismos imunológicos das reações, explicando a

diferença significativa ria ocorrência de reação entre os Grupos encontrada pós alta terapêutica. A ocorrência de RR pós alta é referida (WHO/CTD/LEP, 1994 p.6) como critério para diagnóstico de recidiva. Em nosso estudo a utilização da corticoterapia nestes casos evidenciou resposta favorável confirmando o diagnóstico de manifestação reacional.

Na avaliação neuromotora não foi encontrada diferença significativa entre os Grupos e de acordo com a OMS os quimioterápicos não influenciam diretamente a evolução das alterações neurológicas. Os casos que apresentavam risco potencial de desenvolver incapacidades receberam, no momento da alta, orientação sobre autos cuidados específicos e as avaliações posteriores constataram, pelo considerável percentual de casos com involução do grau de incapacidade, a importância deste tipo de orientação.

O diagnóstico de recidiva inicialmente

clínico foi confirmado pela baciloscopia e histopatologia. Apesar de ter ocorrido em apenas dois casos, ambos submetidos ao esquema terapêutico não preconizado pela OMS, não necessitou da utilização do protocolo para diferenciação entre recidiva e reação. A exteriorização clínica, pelo tipo de lesão cutânea apresentada (hansenomas), característico das formas MB, não induziu ao diagnóstico diferencial. Em ambos os casos, o tempo de aparecimento e as características das lesões coincidem com a referência da literatura (JAMET et al, 1995 p.198) em casos de recidiva submetidos a PQT/OMS.

Durante o seguimento do estudo não foi diagnosticado nenhum caso de recidiva nos pacientes do Grupo II, submetidos ao esquema padronizado pela OMS e normalizado pela Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (CNDS/MS) desde 1994.

#### **Agradecimentos:**

*Agradecemos a Fabiana Dias Leite e Christiane de Fátima S. Marques pela digitação e versão do texto.*

**ABSTRACT** - *This study compares the bacilloscopic and clinical evolution of 140 multibacillary leprosy cases, divided in two groups and submitted to two treatment regimens with chemotherapics association with fixed dosage. Group I: 70 cases received Rifampicin (RMP) 600 mg and Dapsone (DDS) 100 mg daily, for three consecutive months, followed by DDS 100 mg daily self administered for 21 months. Group II: RMP 600 mg and Clofazimine (CLO) 300 mg once a month under supervision, plus self-administered doses of DDS 100 mg and CLO 50 mg daily, with 24 supervised doses duration. No statistically meaningful differences were found ( $p > 0,05$ ) on neuromotor and bacilloscopic evolution between the Groups, neither on treatment vigence nor on follow-up after discharge. A significant statistical difference ( $p < 0,05$ ) was found on reactional manifestations occurrence, where Group I showed a greater number of reactional cases, during treatment and after discharge. This statistical difference was attributed to CLO presence in Group II therapeutic regimen. Group I: total follow-up was 2.110 patients/year with mean 50.32 " 16.62 months, wherein 2 relapse cases were diagnosed. In Group II, wich was submitted to the WHO recommended multidrug treatment regimen for multibacillary patients, which is the regimen vigent in our country, total follow- up was 1.897 patients/year, mean 39.70 " 19.47 months, and no relapse was diagnosed. In one of the relapse case, a skin biopsy was inoculated into foot-pads of mice (Shepard's technique) to verify bacillar viability and drug sensibility to RFM and DOS. The results suggest that in this case, the relapse was due to the resurgence of bacilli persisters sensitive to the drugs used. After the initiation of the standard WHO/MDT both cases have a satisfactory evolution.*

**Key Words:** *multidrug therapy, multibacillar leprosy, comparative study.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**ANDRADE V.L.G., BOECHAT A.M., VIANA F.R. ET AL** Estudo do índice baciloscópio em pacientes de Hanseníase Multibacilares durante tratamento com esquema MDT/OMS e no período de dois anos após a interrupção da terapêutica. *An Bras Dermatol* 68(4): 191-93, 1993

**BECKX - BLEUMINCK M.** Relapses among leprosy patients treated with multidrug therapy: Experience in the Leprosy Control Programme of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia: Practical difficulties with diagnosing operational procedures and criteria for diagnosing relapses. *Int J Lepr* 6a421-435, 1992.

**BECX-BLEUMINK M., BERRE D.** Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Etiopia. *Int J Lepr* 60(2): 173-84, 1992.

Brasil. **GUIA DE CONTROLE DA HANSE-  
NÍASE.** Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária, 1983.

Brasil. **GUIA DE CONTROLE DA HANSE-  
NÍASE.** Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária, 2ª ed., Brasília, 1994.

**BULLOCK, W.E.** - Rifampicin in the Treatment of Leprosy. *Rev Infect Dis*, 5 (Supplement 3): 607-611, July-August, 1983.

**CELLONA R.V., FAJARDO JR T.T., KIM D.** et al. Joint Chemotherapy Trials in Lepromatous Leprosy Conducted in Thailand, the Philippines and Korea. *Int J Lepr* 58: 1-11, 1990.

**CUNHA M.G.S., PENINI S.N., REBELLO P.B., DIAS LC., PARREIRA V., DIAS E.P., SADAHIRO M.** Fixed duration combined Chemotherapy in Multibacillary Leprosy. Abstract CH 46. International Leprosy Congress. *Int J Lepr* (Supplement) 61: 11A, 1993.

**DEAN A.G., DEAN J.A., BURTON A.H., DICKER R.C.** Epi Info, version 6:1: a word processing, database, and statistical program for epidemiology on microcomputers. *Centers for Disease Control. Atlanta, Georgia, USA, 1990.*

**GANAPATI R., PAI R., GANDEWAR K.L. et al.** For how long should a multibacillary leprosy patient be treated ?. *Indian J Lepr* 61(4): 467-7, 1989.

**IRUDAYARAJ P., ASCHHOF F.M.** Assesment criteria and multidrug therapy. *Int. J. Lepr* 57(Suppl): 426-489, 1989.

**JAMET P., BAOHONG J** and the Marchoux Chemotherapy Study Group. Relapse after long term follow-up of multibacillary patients treated by WHO Multidrug Regimen. *Int J Lepr* 63 (2): 195-201, 1995.

**JOPLING W.H.** Complications of treatment with Clofazimine. (Lamprene. B663) *Lepr Rev* 47, 1(1976).

**KATOCH K., NATARJAN M., BAGGA A., KATOCH Y.M.** Clinical and Bacteriological Progress of Highly Bacillated BL-LL patients Discontinuing Treatment After Different Periods of MDT. *Int J Lepr* 59 (2): 249-254, 1991.

**PANNIKAR VK.** Field trial of fixed duration combined chemotherapy in multibacillary leprosy at Karigiri. Proc. Joint Meeting Indian and Thelep Scientists on MDT. Karigiri, 1988, p.49.

GALLO, M.E.N. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar -seguimento de 50.32 ± 19.62 e 39.70 ± 19.47 meses

**PATTYN S.R.** Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 57 (Sup1.3):265-271, 1986.

**PATTYN S.R., BOURLAND J., GRILLONE S. et al.** Combined regimens of one year duration in the treatment of multibacillary leprosy - I. Combined regimens with Rifampicin administered during one year. *Lepr Rev* 60: 109-17, 1989.

**RIDLEY D.S.** Bacterial indices. In: Cochrane, R.G.J. & Davey, T. et al. *Leprosy in theory and practice*. 2 ed. Bristol, John Wright & Sons, Appendix III. p. 612-622, 1964.

**RIDLEY D.S., JOPLING W.H.** Classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr* 34: 255-73, 1966.

**SCOLLARD D.M., SMITH T., BHOOPAT C.** et al. Epidemiologic Characteristics of Leprosy Reactions. *Int J Lepr* 62 (4) 559-569, 1994.

**SHEPARD A.C.** The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J Exp Med* 112.445-454, 1960.

**THELEP.** Subcommittee on Clinical Trials of the Chemoterapy of Leprosy Scientific Working Group of the UNDP/ World Bank/ WHO

Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. Persisting *Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients Bamako and Chingleput. *Lepr Rev* 58: 325-337. 1987.

**VIJAYAKUMARAN P., MANIMOCHI N., JESUDASAN K.** Incidence of Late Lepra Reaction. Among Multibacillary Leprosy Patients After MDT. *Int J lepr* 63 (1): 18-22, 1995.

**WHO Study Group.** Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes. Geneva: WHO 1982; *Tech Rep Ser.* 675.

**WHO Study Group on Chemotherapy of Leprosy.** Report a WHO Study Group. Geneva 1993.

**WHO - Leprosy Programme.** MDT - Questions and Answers - WHO/ LTD/ LEP/ .91.3. Geneva.

**WHO. Chemotherapy of leprosy.** WHO Tech Rep. Ser 847, 1994.

**WHO. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Diseases.** Risk of relapse in leprosy. WHO/LTD/LEP/94.1, 1994.

**Bacilloscopic evaluation and *M. leprae* viability obtained from  
multibacillary  
leprosy patients after MDT/WHO with 24 supervised doses duration.**

*Maria Eugenia Noviski Gallo, Edson Claudio Araripe Albuquerque, Valcemir França Filho and  
Christiane de Fátima Silva Marques.*

*Manuscrito em preparação para publicação*

Este trabalho apresenta os resultados da utilização da técnica de inoculação no coxim plantar de camundongos (Shepard), para verificação da viabilidade do *M. leprae* e compara a carga bacilar dos esfregaços cutâneos com a dos esfregaços do homogeneizado da biópsia cutânea utilizada no inóculo em material coletado de pacientes multibacilares na 24<sup>a</sup> dose da PQT/OMS.

A comparação dos resultados entre as duas amostras demonstrou valores significativamente maiores apenas nos índices baciloscópicos (IB) nos esfregaços do homogeneizado. Não foi encontrado diferença significativa nos índices morfológicos.

A concentração do *M. leprae* no material coletado 12 meses após a inoculação apresentou, em todos os casos, valores inferiores ao referido como padrão de multiplicação. Este resultado sugere que, com a metodologia utilizada a população bacilar presente nas biópsias cutâneas na 24a dose do PQT/OMS dos casos avaliados pode ser considerada não viável (não infectiva).



**Bacilloscopic Evaluation and *M. leprae* viability in Leprosy  
Multibacillary Patients After MDT/WHO  
with 24 supervised doses duration**

*Maria Eugenia Noviski Gallo<sup>+</sup>*  
*Edson Claudio Araripe Albuquerque*  
*Valcemir França Silva Filho and*  
*Christiane de Fátima Silva Marques*

+ Leprosy Laboratory. Tropical Medicine Department.  
Oswaldo Cruz Institute  
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro  
RJ - 21045-900 - Brazil

## ABSTRACT

With the material from leprosy multibacillary patients after MDT/WHO with 24 supervised doses duration we proceeded a comparison of bacterial load by the determination of bacteriological index (BI) and morphological index (MI) and the evaluation of *M. leprae* viability by mouse foot pad inoculation (Shepard's technique). Bacteriological index (BI) was determined in slit-skin smears and in skin biopsies homogenates, used for inoculation.

Results showed a significant difference in the comparison of BI between the two samples, where skin biopsies homogenates presented significative higher values than slit-skin smears. *M. leprae* count in mouse foot pad 12 months after inoculation showed, in all cases, values lower than bacterial multiplication standard. We concluded, according to the methodology that was used, that despite the cases presented a bacilli effective concentration for inoculation in skin biopsies, no bacillar multiplication occurred, showing that *M. leprae* were not viable.

## RESUMO

Utilizando material procedente de pacientes hansenianos multibacilares no momento de alta terapêutica após 24 doses da PQT/OMS, procedeu-se a comparação da carga bacilar pela determinação dos índices bacteriológico (IB) e morfológico (IM), e avaliação da viabilidade do *M. leprae* pela inoculação no coxim plantar do camundongo (técnica de Shepard). Os índices baciloscópicos foram determinados em esfregaços cutâneos e nos esfregaços resultantes do homogeneizado das biópsias cutâneas utilizadas na inoculação. Os resultados demonstraram diferença significativa na comparação dos índices entre as duas amostras, sendo os valores do homogeneizado da biópsia cutânea significativamente maiores do que os dos esfregaços cutâneos. A contagem do *M. leprae* no coxim plantar do camundongo, 12 meses após a inoculação, demonstrou, em todos os casos, valores inferiores ao considerado como multiplicação bacilar. Concluimos que, com a metodologia utilizada, apesar dos casos apresentarem, nas biópsias cutâneas concentração de bacilos suficientes para inoculação, não ocorreu multiplicação bacilar, demonstrando a não viabilidade do *M. leprae*

## INTRODUCTION

The present treatment for all the forms of leprosy is constituted by the association of chemotherapeutic drugs with fixed dosage. According to the WHO recommendation (WHO, 1994), the National Coordination of Sanitary Dermatology of the Ministry of Health (Brasil, 1994) rules for the cases with positive skin smears, classified as multibacillary (MB), a multidrug treatment with the following drugs: Rifampicin (RMP) 600 mg and Clofazimine (CLO) 300 mg once a month, under supervision, associated with Dapsone (DDS) 100 mg and CLO 50 mg daily, self-administered. The therapeutic discharge must be done after the 24<sup>th</sup> supervised dose, in a maximum period of 36 months. No more than 4 consecutive absences are allowed during the treatment in order to consider the patient regularly treated, despite his clinical and bacilloscopic status.

The presence of positive bacilloscopy at the discharge moment in the WHO standardized regimens and in modified schedules has been observed in clinical trials in many countries in the world (Ganatapi et al, 1989; Pattyn et al, 1989; Huang-Yng et al, 1989), including Brazil (Andrade et al, 1993; Cunha et al, 1993; Gallo et al, 1996). In 1986 Pattyn already admitted the interruption of treatment on positive bacilloscopy, emphasizing that the cure criteria should be based on the absence of relapses. Under relapse, there must be a clinical, bacilloscopic and histopathological documentation as well as mouse foot pad inoculation. A clinical trial in Bamako and Chingleput (Thelep, 1987) concluded that persistent *M. leprae* are present in about 10% of bacillary cases and that no drug association affects them.

In 1960, Shepard introduced and standardized the inoculation technique, harvest and count of *M. leprae* in normal mice foot pad, which permitted monitoring of tests with chemotherapies, checking drug resistance and bacterial viability. Nowadays, normal and immunodepressed mice have been used in several types of studies, such as: checking the presence of resistance or bacillar viability in MB patients submitted to therapeutic regimens with RMP to other drugs (Waters, 1995),

to sulfonic monotherapy receiving a single RMP dose (Jamet et al, 1994) and WHO/MDT (Jamet et al, 1995) and comparing the effectiveness between the regimens with the new drugs (Bahong et al, 1996). In our laboratory the mouse foot pad inoculation technique was used in order to evaluate sulfonic resistance in skin biopsies from patients of Amazonic area (Talhari et al, 1985) and to evaluate bacterial viability in skin biopsies from patients with Erythema Nodosum Leprosum reaction (Vieira et al, 1996).

In this work we evaluated material from 21 leprosy patients classified as multibacillary which underwent MDT/WHO with 24 supervised doses duration. Results from bacterial load, determined by bacterial index - BI - (Ridley, 1964) and morphological index - MI - (Waters et al, 1962) in slit-skin smears and in the homogenate from skin biopsies taken for inoculation were compared. *M. leprae* viability was evaluated by mouse foot-pad inoculation and normal mice were used according to Shepard's technique (Shepard, 1962).

Material was obtained after MDT/WHO with 24 supervised doses duration and patients presented positive bacilloscopic results in slit-skin smears and a BI  $\geq$  3+ in skin biopsy homogenates used for inoculation.

The objective of the comparisons between these two samples was to verify whether BI values determined in slit-skin smears, a technique used in leprosy's control programmes, differ from skin biopsy homogenates, evaluated only in research works. The objective of inoculation was to evaluate *M. leprae* viability in skin biopsies of patients after MDT/WHO with 24 supervised doses duration.

## METHODOLOGY

This study was carried out on material from multibacillary leprosy patients from the out-patient clinic of Leprosy Laboratory - Instituto Oswaldo Cruz - (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil.

Inclusion criteria were:

- clinical and histopathological classification according to Ridley-Jopling (1966) as Borderline-Lepromatous (BL) and Lepromatous-Lepromatous (LL);
- to have underwent WHO standardized regimen, constituted by: Rifampicin (RMP) 600 mg and Clofazimine (CLO) 300 mg once a month, supervised doses, associated to Dapsone (DDS) 100 mg and CLO 50 mg self administered doses with 24 fixed doses (WHO, 1994);
- to have been regular treated, wherein regularity criteria was the ingestion of 24 supervised doses in up to 36 months;
- to have not underwent any other specific leprosy treatment before this one;
- to present positive BI in slit-skin smears according to Ridley's logarithmic scale at discharge moment.

Twenty-one patients were evaluated, 16 men and 05 women, aged between 17-60 years-old (average 35,4), classified as 16 LL cases and 05 BL cases.

The following procedures were taken:

- a) Bacilloscopic examination: BI and MI were estimated of bacterial burden by microscopy and was the number of acid-fat bacilli (AFB) per 100x field (oil immersion). Slit-skin smears for BI and MI determination were taken from six skin smears sites: earlobes, elbows, right knee and leprosy lesion. The average result of these six slit-skin smears was considered to be the final result. A skin biopsy from cutaneous lesion (tubercle) was taken for inoculation. In homogenate from this skin biopsy, BI and MI were determinated on the same way slit-skin smears were.

b) Inoculation: Biopsy material was processed and inoculated in mice foot-pads according to Shepard. Balb/c "in bred" mice, provided by Fiocruz Central Animal's house, were used. This material was inoculated in both foot-pads under  $5 \times 10^3$  *M. leprae* / foot-pad concentration in 0,03 ml. For each biopsy 20 mice were inoculated. After 12 months the count of *M. leprae* was carried out. Bacillar multiplication was considered under the presence of  $1,0 \times 10^5$  *M. leprae* / foot-pad superior counts, referred in literature (Grosset, 1987; Bullock, 1983) as a standard multiplication.

Data were analyzed by way of Epi Info version 5: a word processing database and statistics programme for epidemiology on microcomputers (Dean et al, 1990). Statistical comparisons of proportions were made using the two-tailed chi-square test and Fisher's exact test was used when necessary. Differences among means were analyzed through ANOVA (variance analysis) and Bartlett's test was used for homogeneity of variance.

Differences were considered significant at 95% level confidence. The **p** value is equivalent to that for Student's test.

## RESULTS

Bacterial count on slit-skin smears and skin biopsy homogenates from 21 evaluated cases at discharge moment: The determination of BI presented, in slit-skin smears, values between 2.00 + and 4.66+ log, where 2.95+ log was the average. Results from MI were negative (MI = 0) in all cases. In skin biopsy homogenates used in inoculation BI values ranged from 3.00+ to 5.00+ log with 3.16+ log average. In MI results we found 76.0% (16/21) of negative cases and 23.8% (5/21) of positive cases between 1% and 2% with average of 0.28%. Statistical tests showed significant difference ( $p < 0.05$ ) in BI results, wherein values obtained in skin homogenates were meaningfully higher than slit-skin smears results. On MI results no statistical significant difference was found between the samples ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

Bacterial count on mice foot-pads, 12 months after inoculation: in 52.4% (11/21) the absence of bacilli was detected. In 47,6% (10/21) the presence of bacilli was determined, with values ranging from  $2.47 \times 10^2$  to  $2.43 \times 10^4$ , all of them below standard multiplication ( $\geq 1.0 \times 10^5$  AFB/foot-pad) (Table 2).



## DISCUSSION

The examination of slit-skin smears is used to assess the bacteriological status of leprosy patients by means of BI and MI. The BI represents the total number of bacilli seen under an average microscopic field. The MI represents the percentage of solid-staining bacilli seen under the microscopic. MI values decrease quickly after efficient chemotherapies administration, which does not occur to BI, that presents a slow downturn. BI negativation may take up to 11 years in LL cases and 5 years in BL cases (Waters, 1995) and it depends on host immunological system's capacity. Levy (1987) refers MI as an important indicator of chemotherapies efficacy. In our data negative MI values were found in all of the slit-skin smears, but in the homogenate of skin biopsy 23.8% of cases were MI positive. This way, considering MI as an indicator of efficacy, in this percentage of cases the therapeutic regimen was not efficient.

Bacilloscopic Index results showed significant higher values in skin biopsies homogenates. This finding may indicate that this is the most real sample in bacterial load. In recently published studies the comparison of bacillary index in slit-skin smears, skin and nerve biopsies found statistical meaningful difference in values determined in biopsies when compared with slit-skin smears. It considers that the probability of finding bacilli in skin biopsy is higher than in slit smears. It explains this probability by the quantitatively higher distribution of *M. leprae* in deep tissues in superficial derma (Ponnighaus et al, 1997).

In five cases MI was positive in biopsies homogenates, showing that this material had viable bacilli, capable of reproduction. Mouse foot pad count results however, had all values bellow the standard multiplication. We believe that the quantity of viable bacilli still present in skin biopsies after treatment are not enough to obtain values compatible to multiplication in normal mice, as the ones used in our study. Maybe using immunodepressed mice we would have obtained a bacillar count enough to consider results compatible with *M. leprae* multiplication.

We concluded that, with the methodology which was followed, and despite skin biopsies of cases after MDT/WHO with 24 supervised doses duration had showed bacterial count in inoculation above effective bacilli concentration for inoculation, it was not observed the presence of values compatible to *M. leprae* multiplication in any case evaluated by mouse foot-pad inoculation.

The follow-up of these cases was in accord to laboratory results, since all cases present more than 5 years of therapeutic discharge and no relapse case was diagnosed.

**Table 1** - Comparison among results of bacteriological index (BI) and morphologic index (MI) in slit smears and skin biopsies homogenates of 21 leprosy multibacillary patients after 24 supervised doses of MDT/WHO regimen

	Slit-Skin Smears *			Skin Biopsy Homogenates **			
	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Ave.</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	<i>Ave.</i>	<i>P Value</i>
<b>BI</b>	1,50+	4,66+	2,95+	3,00+	5,00+	3,63+	p<0,05
<b>MI</b>	0	0	0	0	2,0%	0,28%	p>0,05

**Min** = lowest value determined among the cases

**Max** = highest value determined among the cases

**Ave** = average of cases

**p value** = p<0,05 is statistically significant

**\*** = average of 6 skin sites values

**\*\*** = value determined in a single smear from a skin biopsy homogenate, processed for mouse foot-pad inoculation

**Table 2** - Concentration of *M leprae* in mouse foot-pad 12 months after inoculation. All cases had values lower than standard multiplication

Patient	<i>M. leprae</i> Count
1	0
2	$2.43 \times 10^4$
3	0
4	$2.47 \times 10^2$
5	0
6	0
7	0
8	0
9	$9.55 \times 10^2$
10	0
11	0
12	0
13	$1.85 \times 10^3$
14	$5.96 \times 10^2$
15	$3.25 \times 10^3$
16	$2.67 \times 10^3$
17	0
18	$8.38 \times 10^3$
19	$2.09 \times 10^4$
20	$2.47 \times 10^2$
21	0

Inoculum:  $5.0 \times 10^3$  AFB/foot pad  
Standard multiplication:  $1.0 \times 10^5$  AFB/foot pad

## REFERENCES

- Andrade VLG, Boechat AM, Viana FR et al, 1993. Estudo do índice baciloscópico em pacientes de Hanseníase Multibacilar durante tratamento com esquema MDT/OMS e no período de dois anos após a interrupção da terapêutica. **An Bras Dermatol 68(4):** 191-193.
- Bahong J, Levy L, Grosset J, 1996. Chemoterapy of Leprosy: Progress since Orlando Congress and the Prospects. **International Workshop on Leprosy Research**. Bancgcok, Thailand, march.
- Brasil, 1994. **Guia de Controle da Hanseníase**. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária, 2<sup>a</sup> ed. Brasilia.
- Bullock WE, 1983. Rifampicin in the Treatment of Leprosy. **Rev Infect Dis (Supplement 3):** 607-611, July-August.
- Cunha MGS, Penini SN, Rebello PB et al, 1993. Fixed duration combined Chemotherapy in Multibacillary Leprosy. **Int J Lepr 61(4)**.
- Dean AG, Dean JÁ, Burton AH, Dicker RC, 1990. **Epi Info, version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers**. Center for disease control, Atlanta, Georgia, USA.

- Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JAC, Albuquerque EC, Sarno EN, 1996. Two multidrug Fixed-Dosage Treatment Regimens with Multibacillary Leprosy Patients. **Indian J Lepr** **68** (3): 235-245.
- Ganapati R, Pai R, Gandewar KL et al, 1989. For how long should a multibacillary leprosy patient be treated? **Indian J Lepr** **61**(4): 467-7.
- Grosset JH & Guelpa CC, 1987. Luras - Activity of Rifampin in Infections of Normal Mice with *Mycobacterium leprae*. **Int J Lepr** **55** (Suppl.4).
- Huang-Yng L, Xio Lu Y, Mao-Sheng, Z et al, 1989. Short tenra multidrug therapy in multibacillary leprosy - Review of 80 cases in two provinces of China (1983-1988). **Int J Lepr** **57**: 622-627.
- Jamet P, Bahong J, and The Marchoux Chemotherapy Study Group, 1995. Relapse after long term follow-up multibacillary patients treated by WHO Multidrug Regimen. **Int J Lepr** **63**(2): 195-201.
- Jamet P, Blanc L, Faye OC, Traore I, Bobin P, 1994. Relapses after a single dose of rifampin in skin-smear negative multibacillary patients after dapsone monotherapy. **Int J Lepr** **62**: 209-214.
- Levy L, 1987. Application of the Mouse Foot-Pad Technique in immunological normal mice in support of clinical drug trials and a review of earlier clinical drug trials in lepromatous leprosy. **Int J Lepr** **55** (Supply.4): 823-829.
- Pattyn SR. Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. **Lepr Rev** **57** (Supl.3): 265-271.

Pattyn SR, Bourland J, Grillone S et al, 1989. Combined regimens of one year duration in the treatment of multibacillary leprosy. I. Combined regimens with Rifampicin administered during one year. **Lepr Rev 60**: 109-117.

Ponninghaus Jorg M, Lienhrot Christian, Lucas Sebastian, Fine Paul et al, 1997. Comparison of Bacillary Index in slit-skin smears, skin and nerve biopsies; a study from Malaw. **Int J Lepr 65**: 211-216.

Ridley DS, 1964. Bacterial indices. **In**: COCHRANE, R.G.J. & DAVER, T. et al. **Leprosy in theory and practice**. 2 ed. Bristol, John Wright & Sons, Appendix III. p. 612-622.

Ridley DS, Jopling WH, 1966. Classification of leprosy according to immunity: a five group system. **Int J Lepr 34**: 255-273.

Shepard CC, 1962. Multiplication of *Mycobacterium leprae* in the foot-pad of the mouse. **Int J Lepr 30**: 291-306.

Shepard CC, 1960. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. **J exp Med 112**: 445-454.

Shepard CC et al, 1986. Sensibility of strains of *M. leprae* isolated prior to 1977 from patients with previously intreated lepromatous leprosy. **Int J Lepr 54**: 11-15.

Talhari S, Damasco MHS, Schettini APM et al, 1985. Sulfonoresistencia: comparação laboratorial em 6 casos. **An bras dermatol 60(4):** 175-178.

Thelep, 1987. Subcommittee on Clinical Trials of the Chemoterapy of Leprosy Scientific Working Group of the UNDP/Word Bank/Who Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases. *Persisting Mycobacterium leprae* among THELEP trial patients Bamako and Chingleput. **Lepr Rev 58:** 325-337.

Vieira LMM, Sampaio EP, Nery JAC, Duppre NC, 1986. Albuquerque, E.C.A.; Scheinberg, M.A.; Sarno, E.N. - Immunological status of ENL (Erythema nodosum leprosum) patients: its relationship I - 2R. **Rev Int Med Trop (São Paulo), 38(2):** 103-111.

Waters MFR, 1995. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. **Lepr Rev 66(1):** 1-9.

Waters MFR, Ress RJW, 1962. Changes in the morphology of *M. leprae* in patients under treatment. **Int J Lepr 36:** 266-272.

WHO, 1994. Leprosy Unit. Chemotherapy of Leprosy. **WHO Tech Rep Ser 847.**