

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**

**CURSO DE DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL**

**POLIQUIMIOTERAPIA COM DURAÇÃO FIXA EM  
HANSENÍASE MULTIBACILAR**

**MARIA EUGENIA NOVISKI GALLO**

***Orientador: Prof Euzenir Nunes Sarno***

**Rio de Janeiro, 1998**

# **POLIQUIMIOTERAPIA COM DURAÇÃO FIXA EM HANSENÍASE MULTIBACILAR**

**MARIA EUGENIA NOVISKI GALLO**

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos necessários a obtenção do grau de Doutor em Medicina - área de concentração - Medicina Tropical

EXAMINADORES:

---

Prof. Dr. José Rodrigues Coura  
*(Presidente da Banca)*

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Norma Tiraboschi Foss

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Maria Leyde Wan-del-Rey de Oliveira

---

Prof. Dr. Ruben David Azulay

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Keyla Belízia Feldman Marzochi

---

Prof.<sup>a</sup>. Dra. Fatima Alvarenga  
*(suplente)*

---

Prof. Dr. Antonio Carlos Franciscone do Valle  
*(suplente)*

Trabalho realizado no Centro de Referência Nacional em Hanseníase, Laboratório de Hanseníase, Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz.

## FICHA CATALOGRÁFICA

GALLO, Maria Eugenia Noviski.

**Poliquimioterapia com Duração Fixa em Hanseníase Multibacilar**, Rio de Janeiro FIOCRUZ, IOC, 1998

xi, 115 f.

Tese: Doutor

1. Hanseníase Multibacilar
2. Poliquimioterapia
3. Dose fixa

I. FIOCRUZ. Medicina Tropical

II. Título

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho não poderia ter sido realizado sem a colaboração de muitas pessoas, entre elas:

- Adalberto Rezende dos Santos, Aida Gomes Celestino, Alice de Miranda Machado, Amilton Moura, Ana Miranda da Silva, Carlos Gonçalves, Christiane de Fátima Silva Marques, Daniel Chaves de Mesquita, Danuza Esquenazi, Dayse Pereira Campos, Denise Vieira de Moura, Edina Rita Leite Mendes, Edna de Carvalho Mota, Edson C.A. Albuquerque, Eloíza Palmeira, Emilia Bittencourt Soares, Esther Borges, Fabiana Dias Leite, Genilton Vieira, Janete de Lima Pinto, Heloisa Maria de Nogueira Diniz, José Antonio da Silva, Maria Andrelina de Brito dos Santos, Maria das Graças Leite Femandes, Maria Helena dos S. Damasco, Mansa Signorelli, Nádia Cristina Duppre, Nelson Chagas, Patricia Elizabeth Pignataro, Pedro José da Rocha, Raquel Tardim, Rita M. Oliveira Pereira, Sérgio Luis Gomes Antunes, Sérgio Viana, Sônia M. R. de Almeida, Tadiana Moreira, Tania F. da Silva Guedes, Valcemir de França Silva Filho.
- Aos Professores e à Coordenação do Curso de P6s-Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz.
- A todos os colegas do Laboratório de Hanseníase do Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz.
- À Direção e a todos os funcionários do Hospital Evandro Chagas
- *À Euzenir Nunes Sarno, José Augusto da Costa Nery e Maria Fernanda Sardella Alvim que fazem do exercício da profissão um ato de amor.*

*Para Ana Paula e Daniele*

*"Um assunto que tem dado margem a numerosas controvérsias é aquele que diz respeito ao tratamento. Enquanto alguns autores a consideram incurável, outros de real competência admitem a sua radical curabilidade. Hansen admitia que a lepra qualquer que seja sua modalidade é suscetível de cura."*

**Salvador de Castro Barbosa.** "Pequena Contribuição ao tratamento da lepra." p.30.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Bahia em 30 de Outubro de 1924.

(Grau de Doutor em Ciências médico-cirúrgicas)

*"La lepra es curable, y tanto más aprisa cuanto más pronto fuere diagnosticada y tratada. El tratamiento puede ser intensivo, semi-intensivo o periódico."*

**Dr. HC de Souza Araújo.** Revista Colombiana de Leprologia, Vol. 1, nº 1, p. 48-53. Março, 1933.

## ÍNDICE

|                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Apresentação .....                                                                                                                                                                                                             | XII |
| Resumo .....                                                                                                                                                                                                                   | XIV |
| Abstract .....                                                                                                                                                                                                                 | XVI |
| Introdução .....                                                                                                                                                                                                               | 1   |
| Quimioterápicos em Hanseníase .....                                                                                                                                                                                            | 3   |
| Associação de Quimioterápicos em Hanseníase .....                                                                                                                                                                              | 5   |
| Drogas que devem ser associadas nos esquemas padrão recomendadas pela OMS .....                                                                                                                                                | 7   |
| Associação de quimioterápicos no tratamento da Hanseníase no Brasil .....                                                                                                                                                      | 12  |
| Poliquimioterapia no Centro de Referência Nacional em Hanseníase / Departamento de Medicina Tropical da FIOCRUZ, IOC/FIOCRUZ .....                                                                                             | 14  |
| Objetivos da tese .....                                                                                                                                                                                                        | 16  |
| Metodologia .....                                                                                                                                                                                                              | 17  |
| ARTIGOS ANEXADOS                                                                                                                                                                                                               |     |
| <i>Artigo 1</i> - "Two multidrug fixed-dosage treatment regimens with multibacillary leprosy patients". Indian J Lepr 68(3), 1996.....                                                                                         | 23  |
| <i>Artigo 2</i> - "Recidivas e Reinfecção em Hanseníase". Medicina, Ribeirão Preto, 30: 351-357, jul/set, 1997 .....                                                                                                           | 24  |
| <i>Artigo 3</i> - "Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar - seguimento de $50.32 \pm 19.62$ meses e $39.70 \pm 19.47$ meses". Hansen. Int., 22(1): 5-14, 1997..... | 25  |
| <i>Artigo 4</i> - Bacilloscopic evaluation and <i>M leprae</i> viability obtained from multibacillary leprosy patients after MDT/WHO with 24 supervised doses duration. Manuscrito em preparação para publicação. ....         | 26  |
| Discussão.....                                                                                                                                                                                                                 | 27  |
| Conclusões.....                                                                                                                                                                                                                | 41  |
| Referência Bibliográfica.....                                                                                                                                                                                                  | 42  |
| Anexos.....                                                                                                                                                                                                                    | 58  |
| I. Protocolo para diferenciação entre reação e recidiva pós poliquimioterapia (dose fixa) ..                                                                                                                                   | 59  |
| II. Recidivas                                                                                                                                                                                                                  |     |

Tabela I - Características dos casos de recidiva no diagnóstico, durante e no término do tratamento..... 60

Tabela II - Exames clínico, baciloscópico e histopatológico nas avaliações subsequentes a suspensão do tratamento constituído por RFM 600 mg e DDS 100 mg diários por 3 meses seguidos de DDS 100 mg diários auto-administrados por 21 meses..... 61

Tabela III - Exames clínico, baciloscópico e histopatológico no diagnóstico de recidiva ... 62

III. Documentação fotográfica ..... 63

IV. Efeitos Colaterais a PQT/OMS ..... 70

**LISTA DE ABREVIATURAS**

|                  |                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| BB               | Borderline-Borderline                                           |
| BL               | Borderline-Lepromatoso                                          |
| BT               | Borderline-Tuberculide                                          |
| CFZ              | Clofazimina                                                     |
| CIM              | Concentração inibitória mínima                                  |
| DDS              | Dapsona                                                         |
| DNA              | Deoxyribonucleid acid                                           |
| DNDS             | Divisão Nacional De Dermatologia Sanitária                      |
| ENH              | Eritema Nodoso Hansênico                                        |
| FINEP            | Financiadora de Estudos e Projetos                              |
| FIOCRUZ          | Fundação Oswaldo Cruz                                           |
| GI               | Grau de Incapacidade                                            |
| IB               | Indice Baciloscópio                                             |
| IFNy             | Interferon gama                                                 |
| ILB              | Indice logarítmico de biópsia                                   |
| IM               | Indice Morfológico                                              |
| LL               | Lepromatoso-Lepromatoso                                         |
| LLs              | Lepromatoso sub polar                                           |
| Lob              | Lóbulo auricular                                                |
| M                | Masculino                                                       |
| <i>M. leprae</i> | <i>Mycobacterium leprae</i>                                     |
| MB               | Multibacilar                                                    |
| mg               | miligramas                                                      |
| MMSSs            | Membros superiores                                              |
| MS               | Ministério da Saúde                                             |
| N                | Neurite isolada                                                 |
| OFLO             | Ofloxacin                                                       |
| OMS              | Organização Mundial de Saúde                                    |
| PB               | Paucibacilar                                                    |
| PQT/OMS          | Poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial de Saúde |
| RFM              | Rifampicina                                                     |

|              |                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| RNA          | Ribonuclei acid                                                                         |
| RR           | Reação Reversa                                                                          |
| SES/RJ       | Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro                                          |
| THELEP       | Subcommittee on clinical trials scientific working group on the chemotherapy of leprosy |
| TNF $\alpha$ | Tumor necrose factor alfa                                                               |
| UFRJ         | Universidade Federal do Rio de Janeiro                                                  |
| WHO          | World Health Organization                                                               |

## APRESENTAÇÃO

Tivemos a honra de participar de estudos pioneiros que, utilizando esquemas com associação de quimioterápicos com duração fixa, permitem a alta por cura para os pacientes hansenianos. Nossa participação decorreu do fato de exercermos nossas atividades profissionais em uma das unidades piloto escolhidas para implantação gradual no país dos esquemas propostos pela Organização Mundial de Saúde (PQT/OMS). O ano era 1986 e já acumulávamos 10 anos de prática clínica ambulatorial e hospitalar em Hanseníase.

Após o início dos estudos os desafios foram uma constante -na rotina assistencial. Nos primeiros meses de trabalho, constatamos a ocorrência de efeitos colaterais muito graves justamente com o esquema "novo". Não tínhamos até então convivido, apesar da década de experiência, com quadros de toxicidade a drogas tão graves. Os trabalhos continuaram, felizmente sem intercorrências com a gravidade das observadas inicialmente e, chegou o momento da alta terapêutica para alguns pacientes. Neste momento houve a constatação da positividade das baciloscopias cutâneas, da involução apenas parcial das lesões cutâneas e neurológicas e da presença de manifestações reacionais. A insegurança, diante destes dados concretos, não foi amenizada pelas críticas de colegas incrédulos com a conduta de suspensão dos tratamentos nas circunstâncias citadas. E os pacientes com alta terapêutica retomando ao Ambulatório com episódios reacionais. Como transmitir segurança e explicar o que não entendíamos (e continuamos tentando entender). A relação da equipe de saúde com o paciente nesta eventualidade tomou-se bastante difícil. Diante de cada caso uma abordagem diferente, uma revisão de conceitos e posições, muito tempo investido. E a dúvida: estávamos agindo corretamente ou corretos estavam os colegas que polemizavam a nossa conduta. Foram tempos difíceis. Não fosse o espírito inovador, revolucionário e a competência de algumas pessoas, as quais com décadas de dedicação à ciência médica e afeitos a intervenções diferentes dos padrões comuns, teríamos aderido às críticas e

retomado a confortável conduta - manter os tratamentos dos hansenianos por tempo indefinido - sugerido por alguns colegas. A experiência adquirida com o passar do tempo, a avaliação dos resultados pela exatidão matemática das estatísticas, transformaram as inseguranças em certezas. Certeza que podemos e devemos aceitar as inovações. Não sem antes convivermos diária e pessoalmente com elas, discutindo, pesquisando, analisando.

Não foi absolutamente, um trabalho solitário do tipo do pesquisador que, isolado na bancada do laboratório consegue desenvolver e concluir seus experimentos. Para que pudéssemos expor o que aqui apresentamos foi necessário a participação de muitas pessoas que, com sua contribuição diária, anônima, permitiram a realização dos trabalhos. Não estamos falando só dos profissionais envolvidos, mas também dos pacientes. Foi com eles e para eles que trabalhamos. A nossa contribuição foi irrisória, temos consciência disto porque somos limitados e divididos.

Novos desafios se apresentam, todos com o objetivo único de permitir aos portadores do *M. leprae* uma melhor qualidade de vida e se nos for permitido, vamos enfrentá-los.

## RESUMO

A perspectiva de controle e a eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública nos países endêmicos estão, atualmente, diretamente relacionados com a utilização dos esquemas poliquimioterápicos recomendados pela OMS. A eficácia dos regimes terapêuticos preconizados possibilita a diminuição dos tempos dos tratamentos pela fixação do número de doses. Objetivando um melhor entendimento do comportamento clínico e laboratorial dos pacientes submetidos a associação de quimioterápicos com duração fixa apresentamos os resultados observados em dois grupos de pacientes classificados como multibacilares. Um grupo recebeu Rifampicina - 600 mg e Dapsona - 100 mg diários por 3 meses seguidos de Dapsona 100 mg diários por 21 meses auto- administrados, esquema adaptado do preconizado pela Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (DNDS/MS). O outro grupo, Rifampicina 600 mg e Clofazimina 300 mg uma vez ao mês, supervisionados, associados a Dapsona 100 mg e Clofazimina 50 mg diários, auto- administrados com duração de 24 doses supervisionadas, esquema preconizado pela Organização Mundial de Saúde (PQT/OMS). O estudo analisa comparativamente aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes em diferentes momentos: no diagnóstico, na vigência dos tratamentos, na alta terapêutica e após a alta. Os critérios utilizados para alocação dos pacientes nos grupos foram o índice baciloscópico (escala de Ridley) e a classificação clínica e histológica (Ridley & Jopling). Foi observado diferença significativa na frequência de episódios reacionais tipo Eritema Nodoso Hansênico, tendo o grupo submetido a PQT/OMS menor número de casos com este tipo de reação tanto na vigência dos tratamentos quanto no seguimento pós alta. Este resultado, no entanto, não influenciou a evolução das lesões dermatológicas, histopatológicas, carga bacilar e comprometimento neurológico, não tendo sido encontrado diferença significativa destes parâmetros entre os grupos em nenhum momento do estudo.

A viabilidade do *M. leprae* foi avaliada pela inoculação no coxim plantar de camundongos imunocompetentes (técnica de Shepard) em material proveniente de biópsia cutânea. O procedimento foi realizado em 36 casos na alta terapêutica, 12 submetidos ao esquema DNDS/MS e 24 ao esquema PQT/OMS e os resultados demonstraram contagem bacilar inferior a considerada como padrão de multiplicação, em todos os casos.

Nas avaliações posteriores a suspensão dos tratamentos observou-se diminuição progressiva na ocorrência de reações e nos valores dos índices baciloscópicos. A prova terapêutica com corticosteróides foi decisiva no diagnóstico diferencial entre reação e recidiva, confirmando, pela resolutividade, o quadro reacional.

Foram diagnosticados dois casos de recidiva entre os submetidos ao esquema DNDS adaptado, ambos após 4 anos da alta terapêutica. No seguimento total de  $39.70 \pm 19.47$  meses com 1.897 pacientes/ano submetidos ao esquema PQT/OMS com 24 doses, não foi diagnosticado nenhum caso de recidiva.

## ABSTRACT

The perspective of leprosy control and elimination as a public health problem in endemic countries is, nowadays, strictly related to the application of multidrug therapeutic regimens recommended by the World Health Organization (WHO). The efficacy of these standardized regimens allows the diminution of treatment duration by the fixation of doses. In order to better understand the clinical and laboratorial evolution of patients which undergo the chemotherapies association with fixed dosage, we present here the results obtained from two groups of multibacillary patients. One group received Rifampicin 600 mg and Dapsone 100 mg daily for 3 months followed by Dapsone 100 mg daily for 21 months, self-administered (regimen adapted from the one standardized by the National Division of Sanitary Dermatology (DNDS)). The other group underwent Rifampicin 600 mg and Clofazimine 300 mg once a month, supervised, associated to Dapsone 100 mg and Clofazimine 50 mg daily, self-administered with 24 supervised doses duration (MDT/WHO). This study analyses clinical and laboratorial aspects from these patients at different moments: at diagnosis, during treatment, at discharge and after discharge moment. The criteria of location of patients in the groups were bacterial index (Ridley's scale) and clinical and histological classification (Ridley and Jopling). A meaningful statistical difference was observed concerning Erythema Nodosum Leprosum reactional episodes, where the group which underwent MDT/WHO presented the lowest number of cases with this type of reaction both during treatment and on follow-up after discharge. This result, however, did not influence the evolution of dermatological lesions, histopathology, bacterial load and neurological impairment. Indeed, no significative difference was found concerning those parameters between the groups in any moment.

*M leprae* viability was evaluated by the foot pad inoculation in normal mice (Shepard's technique) with material from skin biopsies. This procedure was followed in some cases after discharge and results showed bacterial count below the one standardized as bacterial multiplication.

In evaluations done after treatments suspension, a gradative downturn in reactional episodes and bacterial index values was observed. The therapeutic proof on corticosteroids was decisive in differential diagnosis between reaction and relapse, where positive answering confirmed reactional episode.

Two relapse cases were diagnosed among those patients undergoing the modified treatment from DNDS, both 4 years after discharge. On total follow-up of  $39 \pm 19,47$  months, with 1.897 patients/year which underwent MDT/WHO regimen with 24 doses, no relapse was diagnosed.

## INTRODUÇÃO

Em julho de 1997 a Organização Mundial de Saúde recomenda que a duração do tratamento preconizado para os hansenianos classificados como multibacilares (MB), constituído por rifampicina (RFM) 600 mg e clofazimina (CFZ) 300mg, uma vez ao mês, supervisionados, associados a dapsona (DDS) 100 mg e CFZ 50 mg diários auto-administrados, seja reduzida de 24 doses para 12 doses supervisionadas. Esta recomendação foi resultante da avaliação de estudo multicêntrico organizado pelo Comitê da OMS de Terapêutica de Doenças Micobacterianas. Neste estudo foram avaliados 4 grupos de pacientes MB submetidos a quatro regimes terapêuticos diferentes: com 24 doses do esquema padrão; com 12 doses do esquema padrão; com 12 doses do esquema padrão associado a ofloxacina (OFLO) 400 mg por semana; com RFM 600 mg e OFLO 400 mg diários por 4 semanas. O follow-up dos grupos (2-4 anos) não detectou nenhum caso de recidiva (WHO, 1997). Ponnighaus (1995) já sugeria que 18 doses do esquema padrão são suficientes para o tratamento dos casos MB.

Nas recomendações finais do Comitê reunido em Genebra em 1997, encontramos, entre outras, as seguintes:

- com base nas informações dos estudos multicêntricos avaliados é possível que a duração do esquema padronizado para os casos MB possa ser reduzido para 12 meses;
- atenção especial para a prevenção e reabilitação das incapacidades.

Estas atuais recomendações parecem-nos bastante similares às citações do Tratado de Leprologia (1950) que estabelece que na investigação terapêutica dos **anti-lepróticos** devem ser cumpridos alguns requisitos, entre eles haver evidências clínicas e bacteriológicas da supressão ou regressão da enfermidade dentro de um prazo de 12 meses, e que, seria deplorável admitir-se que o tratamento do enfermo da **lepra** fosse só a base de medicamentos, recomendando prevenção e atenção a invalidez e deformidades. Em relação a alta encontramos "difícil estabelecer a definição

do que seja conceder alta ao doente de **lepra**" surgindo a necessidade de normas reguladoras as quais foram fixadas pela lei nº 1045 de 2 de janeiro de 1950 e pela Portaria nº 11 de 8 de março do mesmo ano pelo Serviço Nacional de Lepra. Estabelece a lei dois tipos de alta: provisória e definitiva. Atualmente, de acordo com Oliveira (1996) o assunto da alta relacionado com a cura em Hanseníase ainda é "controverso no meio científico, quase desconhecido e até desacreditado pela população". No Brasil, pela legislação atual, o paciente MB recebe alta por cura após 24 doses do esquema preconizado pela OMS (Brasil, 1993; Brasil, 1994).

É interessante que as recomendações das reuniões de especialistas, nacionais e internacionais, distantes no tempo por meio século sejam tão similares apesar dos progressos científicos, principalmente nas áreas de terapêutica, imunologia e biologia molecular alcançadas nas últimas décadas nos estudos da infecção hansênica. Entre estes progressos, um dos mais relevantes pode ser considerado o da área terapêutica. Os resultados conseguidos com a associação de quimioterápicos com propriedades bactericidas e bacteriostáticas contra o *M. leprae*, utilizados nos tratamentos específicos, constituem, no momento, a estratégia mais importante para o controle da doença, assinalando com a perspectiva da eliminação (taxa de prevalência de 1 paciente para 10.000 habitantes) da infecção como problema de saúde pública nos países endêmicos, entre eles o Brasil (Brasil, 1995).

O caminho percorrido, no entanto, até a implantação dos esquemas poliquimioterápicos com duração fixa, não foi muito fácil. Ross (1987) aponta e discute 11 diferentes tópicos que devem ser aplicados para a introdução e implementação da multidrogaterapia. As dificuldades práticas, como a necessidade de revisão dos programas de controle, pela obrigatoriedade de um controle e supervisão mais rígidos do que com a monoterapia, e as dúvidas a respeito dos esquemas recomendados tiveram que ser consideradas. Associado a estes problemas concretos observou-se entre alguns técnicos da área de saúde um receio excessivo e injustificado em aceitar as modificações propostas.

A divulgação pela OMS das taxas de resistência primária e secundária a dapsona, de 19% até 50% respectivamente, foram no entanto, decisivas para a não aceitação de tratamentos monoterápicos com qualquer droga, mesmo com quimioterápicos altamente bactericidas como a RFM. A única maneira de prevenir o surgimento e propagação da Hanseníase quimiorresistente é com a utilização do tratamento combinado com a finalidade de prevenir a emergência de cepas de *M. leprae* resistentes às drogas.

### **Quimioterápicos em Hanseníase:**

Os objetivos da utilização de quimioterápicos em doenças infecciosas podem ser resumidos em assegurar a cura do doente e interromper a transmissão da infecção na comunidade. Na tentativa de atingir estes objetivos na infecção hansênica foram utilizados no século passado ésteres derivados do óleo de HYDNOCARPUS (CHAULMOOGRA), cuja utilização remonta ao século VI na Birmânia tendo sido introduzida na Europa em 1854. A partir de 1907 foi produzida comercialmente: Antileprol-Bayer (Dubois, 1939). Segundo as opiniões formuladas na Conferência do Rio de Janeiro em 1946 (Tratado de Leprologia, 1950) os progressos e bons resultados no tratamento da doença foram derivados tanto da terapêutica com o óleo de hydnocarpus quanto aos derivados sulfônicos. Concluem que as sulfonas constituem a droga de eleição principalmente no tratamento das formas **lepromatosas** aonde se observou em primeiro lugar uma melhora clínica, seguida da bacteriológica. Chamam atenção para as modificações na morfologia do *M. leprae* causadas pelas sulfonas. O trabalho pioneiro com um derivado sulfônico, glicosulfona sodica - Promin, foi realizado em Carville, em 1943 por Faget (Faget et al, 1943). Outras sulfonas utilizadas foram a sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfametoxipiridazina e sulfonamidas (Manual de Leprologia, 1960).

Em 1962 os resultados favoráveis com um corante iminofenazínico, a clofazimina (CFZ) no tratamento da Hanseníase foram publicados (Browne et al, 1962; Browne et al, 1981). Estudos pioneiros em nosso país em ensaios clínicos com a droga, foram realizados por Opromolla (Opromolla et al, 1972) e Azulay (Azulay et al, 1975).

Antibióticos foram utilizados desde a década de 40 entre eles, as tetraciclina, kanamicinas, cicloserina e a rifampicina (Manual de Leprologia, 1960). De acordo com a revisão de Opromolla (Opromolla, 1972) no Congresso Internacional de Leprologia no Rio de Janeiro em 1963, foram apresentados resultados de tratamentos com associação de drogas e Convitt (1964) em relatório para a OMS apresenta os resultados da associação medicamentosa em vários países, entre eles o Brasil, aonde se associou sulfona, tiambutazina e sulfametoxipiridazina ou sulfadimetoxina. Estudos clínicos comparativos utilizando a Rifampicina como monoterapia e associada a outras drogas entre elas a sulfona e a sulfadimetoxina foram realizados por Opromolla (Opromolla et al, 1981).

## ASSOCIAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS EM HANSENÍASE

Os motivos que subsidiaram a necessidade da combinação de drogas no tratamento da Hanseníase foram as taxas de prevalência de casos sulfono resistentes, a persistência bacilar e o abandono ao tratamento pela sua longa duração. Os objetivos da poliquimioterapia são basicamente, a eliminação do agente infeccioso no menor tempo possível e a prevenção do aparecimento de cepas de *M. leprae* resistentes. Atingindo estes objetivos, diminui-se o risco de recidivas e o número de abandonos, pela possibilidade de diminuição dos tempos de tratamento.

Em 1977 (WHO, 1977) a OMS recomenda que todos os casos multibacilares sejam tratados com no mínimo duas drogas. O Grupo de Estudo em Quimioterapia (WHO, 1982) define os objetivos e critérios do tratamento com associação de quimioterápicos recomendando que os fatores mais importantes para seleção das drogas sejam a potência, aceitabilidade e toxicidade. Considera que a associação de drogas bactericidas e bacteriostáticas permite a administração de esquemas terapêuticos com ingestão de quimioterápicos de modo intermitente e supervisionado. Recomenda, para fins de alocação nos esquemas com multidrogas classificar os pacientes de uma forma simplificada em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). Define como MB os casos classificados de acordo com Ridley e Jopling (1966) em Borderline-Borderline (BB), Borderline-Lepromatoso (BL) e Lepromatoso-Lepromatoso (LL) e com índice bacteriológico (IB) pela escala de Ridley  $\geq 2$  em qualquer sítio cutâneo. Propõe para estes casos o seguinte esquema: RFM - 600 mg e CFZ 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados, associados a DDS - 100 mg e CFZ 50 mg diários, auto-administrados, por um período mínimo de dois anos e, se possível, até a negatificação baciloscópica. Em 1988 (WHO, 1988) considera para fins de alocação na PQT, como MB mantendo a classificação espectral referida, todos os casos com IB positivo (qualquer valor diferente de zero). O Grupo de Estudo em Quimioterapia reunido em Genebra (WHO, 1993) recomenda a duração fixa de 24 doses para os casos MB sem necessidade de nenhuma alteração na composição, ritmo ou posologia do esquema. O critério de regularidade é a ingestão das 24 doses em até 36 meses.

Considerando ser mínimo o risco de recidiva, não recomenda uma rotina de seguimento e enfatiza a importância da educação em saúde no momento da alta. Em 1997 (WHO, 1997) reformula a última recomendação, considerando, para os casos MB, serem suficientes 12 doses do esquema padronizado.

**DROGAS QUE DEVEM SER ASSOCIADAS NOS ESQUEMAS PADRÃO RECOMENDADOS PELA OMS:**

DAPSONA - (DDS) - 1.5 mg/kg/dia

RIFAMPICINA - (RFM) - 10 mg/kg/dia

CLOFAZIMINA - (CFZ) - 1 mg/kg/dia

A posologia deve ser adequada ao peso do paciente. Todas as evidências clínicas e experimentais indicam não haver antagonismo entre as três drogas quando associadas (WHO, 1991).

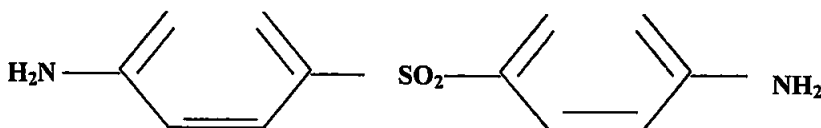
*Tabela com as propriedades das drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos (PQT/OMS) (WHO,1982).*

| Droga        | Concentração inibitória mínima para o <i>M. leprae</i> (CIM) | Dosagem (mg) | Relação pico sérico/CIM (a) | Duração da concentração sérica excedendo CIM (b) | Atividade bactericida (c) |
|--------------|--------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------|
| Rifampicina  | 0.3                                                          | 600          | 30                          | 1                                                | alta                      |
| Dapsona      | 0.003                                                        | 100          | 500                         | 10                                               | baixa                     |
| Clofazimina* | -                                                            | 50           | -                           | -                                                | baixa                     |

\* Devido a distribuição desigual nos tecidos é impossível determinar a CIM.

- (a) relação entre a concentração sérica "pico" no homem depois de uma dose única e a CIM determinada no camundongo.
- (b) concentração sérica no homem depois de uma dose única.
- (c) graus relativos de atividade bactericida.

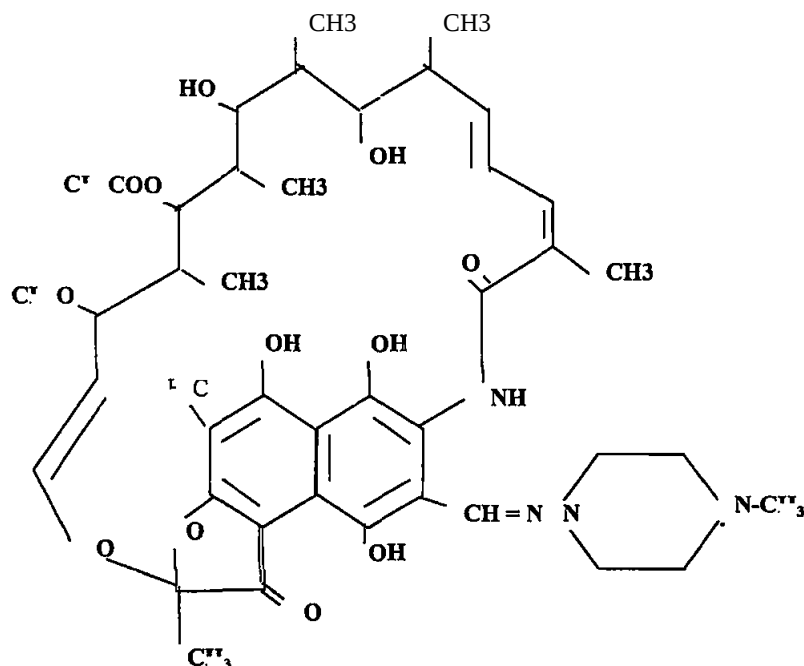
## DAPSONA (DDS): 4 - 4' - DIAMINO - DIFENIL SULFONA



É denominada sulfona-mãe, por representar a parte ativa da molécula de qualquer sulfona estando sua atividade bacteriostática ligada a posição "para" dos grupos amino (-NH<sub>2</sub>), em relação ao enxofre (S). É absorvida rápida e quase totalmente, alcançando níveis plasmáticos máximos em 3-6 horas. Distribui-se de maneira uniforme em todo o organismo. A concentração mínima inibitória (CIM) frente ao *M. leprae* é de 0.003 mg/litro. A vida média é de 27 horas e as concentrações séricas permanecem superiores a CIM durante 10 dias. A dose diária de 100 mg proporciona níveis séricos máximos 500 vezes superiores a CIM, inibindo a multiplicação do *M. leprae*, inclusive os com resistência baixa ou moderada.

*Efeitos colaterais:* metahemoglobinemia, anemia hemolítica (em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase); síndrome de Stevens-Johnson, eritrodermia, neuropatia motora periférica; síndrome da Dapsona; hepatite.

## RIFAMPICINA

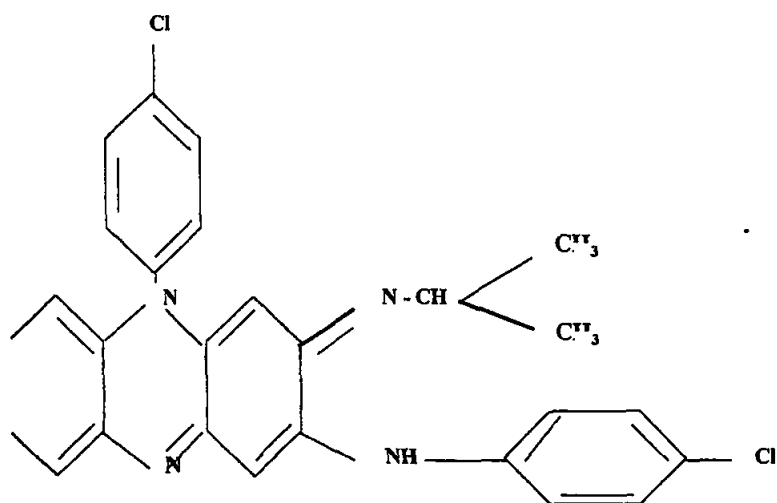


Antibiótico semisintético do grupo das Rifamínas, é rapidamente absorvido com distribuição ampla nos tecidos. Sua propriedade de atravessar membranas lipídicas, mantendo a atividade antimicrobiana em ambiente ácido é particularmente útil no caso de bactérias intracelulares como o *M. leprae*. Ao se unir a subunidade beta da RNA - polimerase dependente do DNA bloqueia a síntese do RNA bacteriano. A CIM frente ao *M. leprae* é de 0.3 mg/litro e na dose de 600 mg a concentração sérica é 30 vezes superior a CIM. Em Hanseníase foi utilizada inicialmente em 1970 em estudos clínicos e laboratoriais (Rees et al, 1970). É bactericida e excepcionalmente potente contra o *M. leprae*. Uma única dose de 600 mg é capaz de eliminar 99,9% da população viável da micobactéria (Levy et al, 1976).

*Efeitos colaterais:* eritema e prurido cutâneo; dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia; hepatite; trombocitopenia, anemia hemolítica, purpuras ou sangramentos anormais; síndrome pseudo-gripal; nefrite intersticial e choque. Os efeitos colaterais cutâneos, gastro-intestinais e a síndrome pseudo-

gripal aparecem habitualmente 2-3 h após a ingestão, sendo a ocorrência das manifestações cutâneas durante o primeiro mês, das manifestações gastro-intestinais nos primeiros 6 meses e da síndrome pseudo-gripal entre o 2º e 5º mês de tratamento.

### CLOFAZIMINA:



Seu componente ativo é um corante imMofenazínico e é o único medicamento de primeira linha no tratamento da hanseníase que possui efeito anti-inflamatório. E bacteriostático, não se conhecendo o mecanismo exato de sua ação, e não é possível determinar sua concentração inibitória mínima (CIM) devido a não homogeneidade de sua distribuição. E utilizada em doenças granulomatosas infecciosas e não infecciosas (Arbiser et al, 1995). Estudos indicam que seu efeito antibacteriano é igual ao da Dapsona (Ahrens T.F. et al, 1975). As propriedades anti-inflamatórias da droga estão relacionadas com a diminuição da mobilização dos neutrófilos e da transformação linfocitária induzida por mitogênese (Gather et al, 1982). A constatação destas propriedades anti- inflamatórias como controladoras e redutoras de episódios de ENH foram observadas por vários autores (Vischer, 1969; Waters, 1969; Schulz, 1972). Jamet (Jamet et al, 1992) demonstrou que a

dose de 1200 mg mensal produz resultados similares aos obtidos com a posologia do regime padrão (300 mg mensais + 50 mg diários), assinalando com a possibilidade da administração totalmente supervisionada da droga.

Efeitos colaterais: ictiose e xerose cutâneas; coloração avermelhada na pele, suor, secreção pulmonar e urina; dor abdominal, diminuição da peristalse e ileíte.

## **ASSOCIAÇÃO DE QUIMIOTERÁPICOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE NO BRASIL**

**1976** - A Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (Brasil, 1976) modifica o regime terapêutico de monoterapia sulfônica ou com clofazimina para um tratamento associado com rifampicina. Preconiza o seguinte esquema para os casos classificados de acordo com a classificação de Madri como Virchovianos e Dimorfos: RFM - 600 mg e DDS - 100 mg diários, auto-administrados por 3 meses, seguidos de DDS - 100 mg diários auto-administrados até 10 anos após a cura clínica e negatificação baciloscópica (Brasil, 1976).

**1982** - Criação de um Comitê Assessor de Peritos em Alternativas Terapêuticas que considerou a não expansão de projetos terapêuticos alternativos para a rede de serviços básicos do país antes de se dispor de uma análise precisa, dos resultados dos projetos piloto em andamento, seja quanto a adequação dos esquemas propostos em termos de eficiência e para-efeitos seja em termos de factibilidade (Brasil, 1982).

**1984** - Pontos principais das recomendações do Comitê Assessor de Peritos em Alternativas Terapêuticas (Brasil, 1984):

1. Necessidade da investigação científica sobre a eficácia dos esquemas poliquimioterápicos propostos pela OMS através de estudos metodologicamente adequados em Centros Nacionais qualificados.

2. Realização de estudos controlados de poliquimioterapia com novas drogas ou já conhecidas ainda não testadas.

3. Que se considerem como procedimentos inaceitáveis: A implantação imediata em todo o território nacional dos esquemas preconizados pela OMS pelas razões expostas no item 1.

**1986** - Aprovação da implantação gradual dos esquemas preconizados pela OMS no país (Brasil, 1986).

**1989** - Na Portaria nº01 de 07 de novembro de 1989, MS/DNDS, estão referidos para os MB os seguintes esquemas terapêuticos: o instituído pela DNDS em 1976 e o preconizado pela OMS em 1982. Para alocação na PQT/OMS são considerados como multibacilares (MB) os classificados como Virchowianos, Dimorfos e Indeterminados com Mitsuda negativo (Madri). Para a alta terapêutica devem ser aplicados os critérios de inatividade e os casos devem ser mantidos em observação sem tratamento quimioterápico (EOSTQ) por 5 anos.

**1992** - A Portaria nº 864/GM do Ministério da Saúde normaliza que para efeitos operacionais sejam classificados como multibacilares (MB) os casos Virchowianos, Dimorfos e Indeterminados com Mitsuda negativo. O esquema terapêutico adotado é o padronizado pela OMS sendo o período mínimo de tratamento de 24 doses ou até a negativação baciloscópica.

**1993** - A Legislação sobre o Controle de Doenças na área de Dermatologia Sanitária normaliza a utilização dos esquemas padronizados (PQT/OMS) com duração fixa de 6 doses para os PB e 24 doses para os MB (Brasil, 1993).

**1994** - Guia de Controle da Hanseníase (Brasil, 1994): para alocação nos esquemas poliquimioterápicos (PQT/OMS) o paciente deve ser classificado em paucibacilar (PB) e multibacilar (MB). Os critérios para os MB são: a) clínico: pacientes classificados como Virchowianos e Dimorfos segundo a classificação de Madri, e os não classificados. b) baciloscópico: pacientes com baciloscopia positiva em qualquer dos esfregaços examinados. A suspensão do tratamento deverá ser feita quando o paciente tiver completado suas doses preconizadas independente da situação clínica e baciloscópica. Os pacientes recebem alta por cura baseada em dois parâmetros: regularidade e nº de doses ingeridas. O critério de regularidade é da ingestão das 24 doses em até 36 meses, desde que não ocorram 4 faltas consecutivas, para os MB e de 6 doses em 9 meses para os PB (Brasil, 1994).

**POLIQUIMIOTERAPIA NO CENTRO DE REFERÊNCIA NACIONAL EM  
HANSENÍASE, LABORATÓRIO DE HANSENÍASE. DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA TROPICAL - IOC/FIOCRUZ**

**1. O projeto inicial:**

**1986** - Iniciou-se a seleção dos casos provenientes da demanda do Ambulatório Souza Araújo para o projeto de pesquisa financiado pela Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP - denominado "poliquimioterapia em Hansenianos Multibacilares", sob a coordenação da Dr<sup>a</sup>. Lygia Madeira Cesar de Andrade.

Participaram na elaboração e consultorias do Projeto os técnicos: Dr<sup>a</sup> Aguinaldo Gonçalves, Dr. Diltor Opromolla, Ester Borges, Dr<sup>a</sup> Maria Eugenia Noviski Gallo, Dra. Maria Leyde Wal-Del-Rey de Oliveira, Dr. Paulo Sabroza, De. Sonia Maria Rocha de Almeida, Dra. Vera Lucia G. Andrade.

*Objetivos do Projeto:*

*Gerais:*

- Investigação científica sobre esquemas poliquimioterápicos, através de estudos metodologicamente adequados, em centro nacional qualificado;
- Contribuir para o controle da endemia hansenica através de modelo de tratamento com associações medicamentosas.

*Específicos:*

- Avaliar a eficácia dos esquemas poliquimioterápicos recomendados pelas:

a) Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária do Ministério da Saúde (DNDS/MS):  
RFM - 600 mg + DDS 100 mg diários durante 3 meses, seguidos de DDS - 100 mg diários, auto-administrados.

b) Organização Mundial de Saúde (PQT/OMS): RFM - 600 mg + CFZ 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados, associados a CFZ - 50 mg e DDS - 100 mg diários, auto-administrados.

### **1. Reestruturação do projeto inicial:**

**1987** - o projeto inicial foi reestruturado, sob a coordenação da Dra Euzenir Nunes Sarno, intitulado-se "Poliquimioterapia na **Lepra**: eficácia, intercorrências, resistência". Fixou-se a duração dos tratamentos: 24 meses para o proposto pela DNDS/MS e 24 doses supervisionadas para o da OMS (PQT/OMS).

#### *Objetivos do Projeto:*

##### *Gerais:*

- Determinar a adequação de tratamentos poliquimioterápicos em pacientes multibacilares no período de dois anos;
- Avaliar a incidência de recidivas nos pacientes tratados com os esquemas terapêuticos estabelecidos no projeto inicial;

##### *Específicos:*

Definir o estado baciloscópico dos pacientes no momento da alta;

Verificar a incidência de recidivas nos primeiros 5 anos após a alta terapêutica;

Caracterizar o comportamento bacilar das recidivas;

Avaliar a evolução das incapacidades durante o seguimento pós alta.

A elaboração desta Tese é resultante do desenvolvimento dos projetos de pesquisa referidos. Seus objetivos diferem, em parte, dos mencionados nos projetos e as modificações foram originadas

pela necessidade de um melhor conhecimento da evolução dos pacientes na vigência e após a suspensão de esquemas poliquimioterápicos com duração fixa.

## **OBJETIVOS DA TESE**

*Geral:* estudar comparativamente, a evolução clínica e baciloscópica de pacientes hansenianos classificados como multibacilares, submetidos a esquemas terapêuticos com associação de quimioterápicos com duração fixa, 24 meses/24 doses supervisionadas, na vigência dos tratamentos e após a alta terapêutica.

### *Específicos:*

- *avaliar* o comportamento de carga bacilar pelo tratamento e após a alta;
- determinar a frequência de manifestações reacionais durante o tratamento e pós alta terapêutica;
- utilizar a corticoterapia como prova terapêutica no diagnóstico diferencial entre reações e recidivas pós alta terapêutica;
- avaliar pela inoculação no coxim plantar de camundongos (técnica de Shepard) a viabilidade do *M leprae* em biópsias cutâneas na alta terapêutica;
- contribuir com subsídios técnicos científicos para monitorizar a conduta pós alta terapêutica dos casos multibacilares.

## METODOLOGIA

Os materiais e métodos estão apresentados com detalhes nos artigos publicados e em preparação para publicação anexados. Algumas informações adicionais e genéricas são descritas a seguir:

- todos os pacientes avaliados foram acompanhados no Ambulatório Souza Araújo, Laboratório de Hanseníase, Departamento de Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz;
- as avaliações fisioterápicas foram realizadas pela equipe do Setor de Prevenção de Incapacidades do Ambulatório Souza Araújo;
- os sulfonúrias, baciloscopias, histopatologias e a inoculação no coxim plantar do camundongo nos respectivos setores do Laboratório de Hanseníase;
- os exames de patologia clínica e radiológicas no Hospital Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz;
- a coorte de pacientes utilizada nas avaliações foi incluída nos tratamentos específicos no período de 1986 a 1989 e o seguimento pós alta terapêutica foi realizado até 1996.

Para o estudo comparativo entre os dois esquemas terapêuticos com duração fixa utilizamos os critérios de inclusão e os da constituição dos Grupos descritos no projeto "Poliquimioterapia em Hansenianos Multibacilares", a seguir relacionados:

- ter o consentimento do próprio paciente, por escrito, se maior de 18 anos, ou no caso de menores, a autorização do responsável;
- diagnóstico clínico-histopatológico, de acordo com a classificação de Ridley-Jopling das formas Borderline-Borderline (BB), Borderline-Lepromatosa (BL) e Lepromatosa-Lepromatosa (LL);
- baciloscopia positiva, nos esfregaços cutâneos;
- apresentar os exames laboratoriais, bioquímica sanguínea e RX de tórax dentro dos limites de normalidade;

- não apresentar doenças crônicas, outras infecções concomitantes ou distúrbio mental.

#### *Constituição dos grupos para o estudo comparativo com os dois regimes terapêuticos:*

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram divididos em dois Grupos denominados Grupo I e Grupo II, de acordo com o esquema terapêutico utilizado. Os Grupos foram constituídos por pares de pacientes com medias dos IB iniciais iguais ou diferindo em até  $0.5 + \log$  e apresentando a mesma classificação clínico histopatológica. O primeiro elemento de cada par foi alocado no Grupo I e o próximo paciente com IB dentro do intervalo de aceitação e mesma classificação clínica no Grupo II.

Exemplificando: paciente incluído no estudo no dia 20/10/86 no Grupo I, forma BL, IB =  $3.0 + \log$ , constituindo o 1º elemento do par nº 4. No dia 03/01/87 foi incluído o 2º elemento do par, forma BL, IB =  $3.5 + \log$ , alocado no Grupo II. Portanto um par poderia ser constituído em uma mesma semana ou demorar meses, dependendo da demanda e dos resultados dos exames que estabeleciam os critérios para alocação nos Grupos.

#### *Esquemas terapêuticos utilizados:*

Grupo I: RFM - 600 mg e DDS 100mg diários por 3 meses, seguidos de DDS 100 mg diários, auto-administrados por 21 meses (esquema adaptado do preconizado pela DNDS/MS).

Grupo II: RFM 600 mg e CLO 300 mg, uma vez ao mês, supervisionados, associados a DDS 100 mg e CLO 50 mg diários auto-administrados. Duração de 24 doses supervisionadas (esquema PQT/OMS).

O período total de inclusão de pacientes no estudo foi de 37 meses (outubro de 86 a novembro de 89), tendo sido pareados um total de 166 casos, 83 em cada Grupo. Para a avaliação comparativa entre os esquemas terapêuticos foram selecionados 140 casos, 70 de cada Grupo.

Os critérios para exclusão dos casos alocados no estudo e não incluídos na avaliação dos resultados foram:

- efeitos colaterais as drogas específicas:

3 casos: insuficiência renal (1), hepatite (1) e farmacodermia (1).

- doenças intercorrentes (surgidas após a introdução dos esquemas específicos):

5 casos: neoplasias (2); leucemia (1), diabetes (2).

- gestação : 2 casos

- irregularidade aos tratamentos: 3 casos.

Os casos pareados com os pacientes excluídos pelos critérios expostos também não foram incluídos nas avaliações.

#### *Inoculação no coxim plantar de camundongos (técnica de Shepard):*

A viabilidade e a sensibilidade as drogas do *M leprae* foram avaliadas em material proveniente de biópsias cutâneas pela inoculação no coxim plantar de camundongos imunocompetentes de acordo com a técnica de Shepard (Shepard, 1960). Em alguns casos foi realizada biópsia cutânea na alta terapêutica para inoculação e avaliação da viabilidade bacilar. O critério de seleção foi clínico, baseado na presença de lesão cutânea tipo tubérculo. Limitações técnicas impossibilitaram que o procedimento fosse realizado em todos os casos com o critério clínico referido. Foram biopsiados para inoculação 36 casos: 12 alocados no Grupo I (esquema terapêutico DNDS adaptado) e 24 no Grupo II (PQT/OMS). Optamos pela inoculação de um número maior dos casos do Grupo II por terem estes sido submetidos ao tratamento em fase de implantação no país. Em um dos casos de recidiva avaliou-se a viabilidade e a sensibilidade as drogas utilizadas no tratamento.

Foram utilizados camundongos normais "Balb c" isogênicos provenientes do Biotério Central da FIOCRUZ. Os camundongos foram inoculados em ambos os coxins plantares com  $5.0 \times 10^3$  *M lepra/lpata* contidos em 0.03 ml. Para cada biópsia cutânea foram inoculados 20 camundongos. As coletas foram realizadas 12 meses após a inoculação. Considerou-se como padrão

de multiplicação as contagens superiores a  $1.0 \times 10^5$  *M. lepraelpata* (Grosset et al 1987; Bullock, 1983).

## **Análise dos dados:**

Para construção do banco de dados utilizamos as informações contidas nos prontuários médicos dos pacientes, transcrevemos para uma planilha elaborada especificamente para a programação da análise de dados. Após o preenchimento das planilhas procedemos a digitação e posterior análise dos resultados utilizando o sistema de processamento de texto, banco de dados e estatística para epidemiologia em microcomputadores EPI INFO versão 5.01b e 6.01b (Dean et al, 1990).

Apresentamos a seguir os quatro artigos resultantes do nosso trabalho na ordem de sua elaboração e publicação:

1. Two Multidrug Fixed-Dosage treatment regimens with multibacillary leprosy patients. Indian J. Lepr. vol. 68(3): 235-244, 1996.
2. Recidivas e Reinfecção em Hanseníase. Medicina, Ribeirão Preto 30: 351-357, jul/set 1997.
3. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em Hanseníase Multibacilar - seguimento de  $50.30 \pm 19.62$  e  $39.70 \pm 19.47$  meses. Hansen Int., Vol. 22 (1): 514, 1997.
4. Bacilloscopic evaluation and *Mycobacterium leprae* viability obtained from multibacillary leprosy patients after MDT/WHO with 24 supervised doses duration. Manuscrito em preparação para publicação.

## **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).

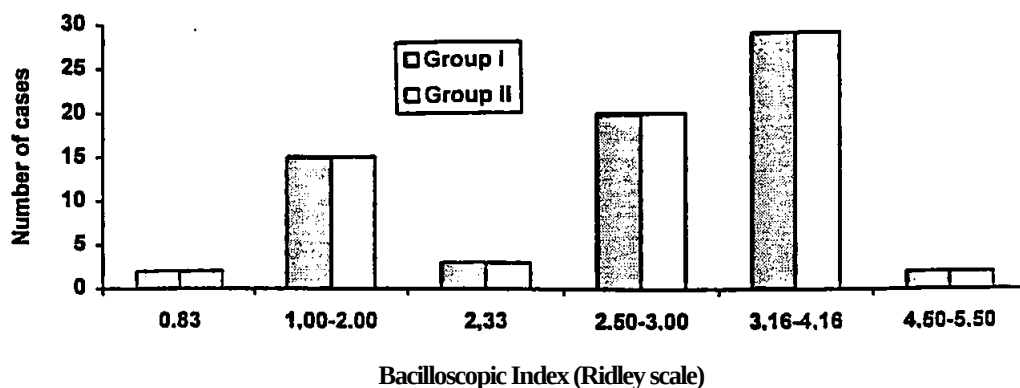


Fig.1. Distribution of the 140 cases into groups I and II according to the bacilloscopic index. No significant statistical differences were found in the bacilloscopic index average between groups.

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 fast 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 (22.5%) 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.

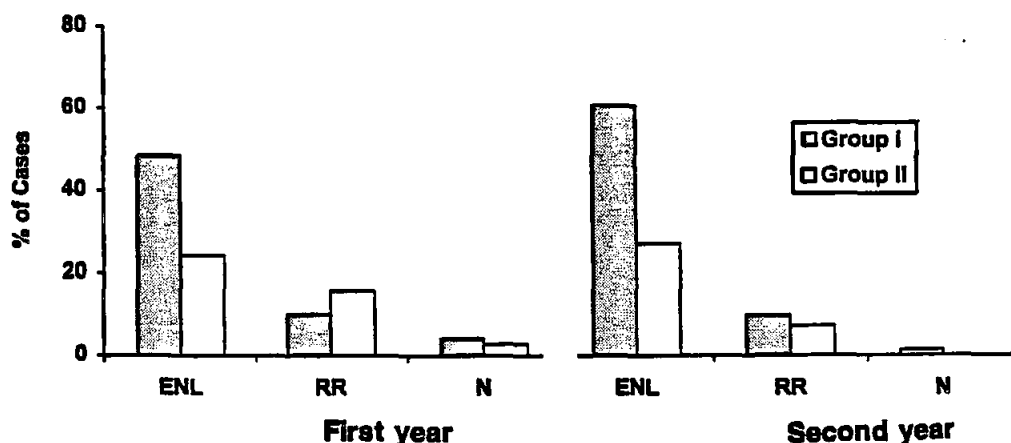
Initial grading of disabilities (GD): Even at the beginning of treatment, 63.5% of the original 140 patients (n=89) presented a  $GD \geq 1$ , thereby indicating the presence of some degree of neuromotor alteration and/or sensibility requiring special attention.

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 past 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<br>(n=70)             |      | Group II<br>(n=70)            |      | Groups I and II<br>(n=140) |      |
|---------------------------|-------------------------------|------|-------------------------------|------|----------------------------|------|
|                           | Multiple episodes<br>patients |      | Multiple episodes<br>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  |
| Total                     | 36                            | 51.3 | 17                            | 24.2 | 53                         | 38.0 |

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.

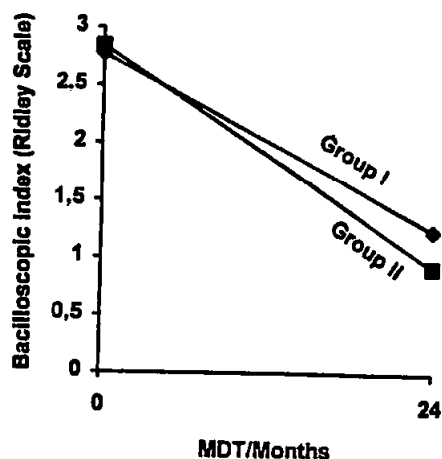


Fig.3. Bacteriological index (BI) at onset and at the end of treatment. No significant statistical difference ( $P>0.05$ ) between group I and group II.

*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<br/>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 suifônica 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 multibaciares, 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.

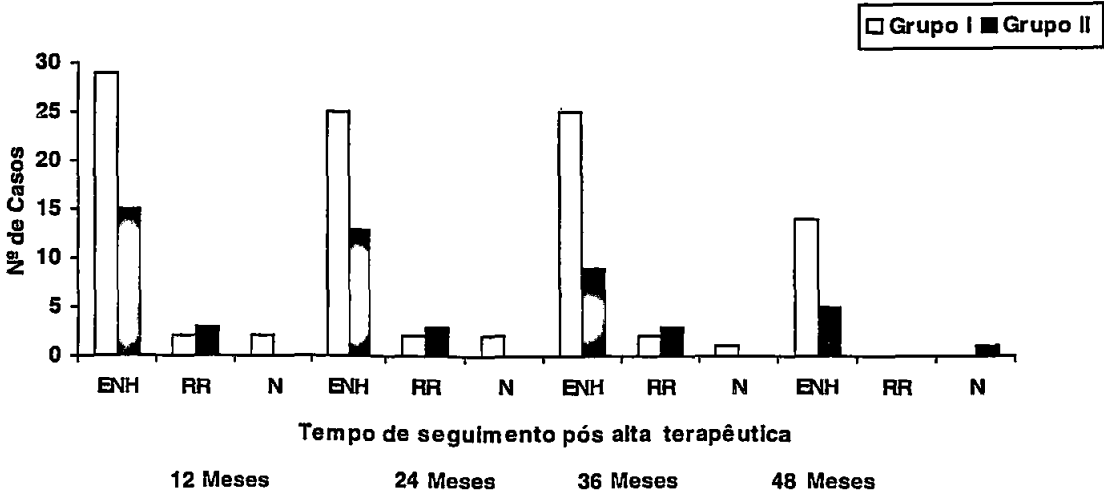
Após a alta terapêutica, os casos foram acompanhados durante um período máximo de quarenta e oito meses e avaliados clínica e baciloscopicamente. No exame clínico, estudou-se a frequência e o tipo de manifestação reacional em cada grupo. Os casos foram tratados com drogas anti-reacionais, de acordo com 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 baciloscópicos 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 (474 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 frequente 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 frequentes. 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 (≥ 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.

ILB: 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 frequentes, 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

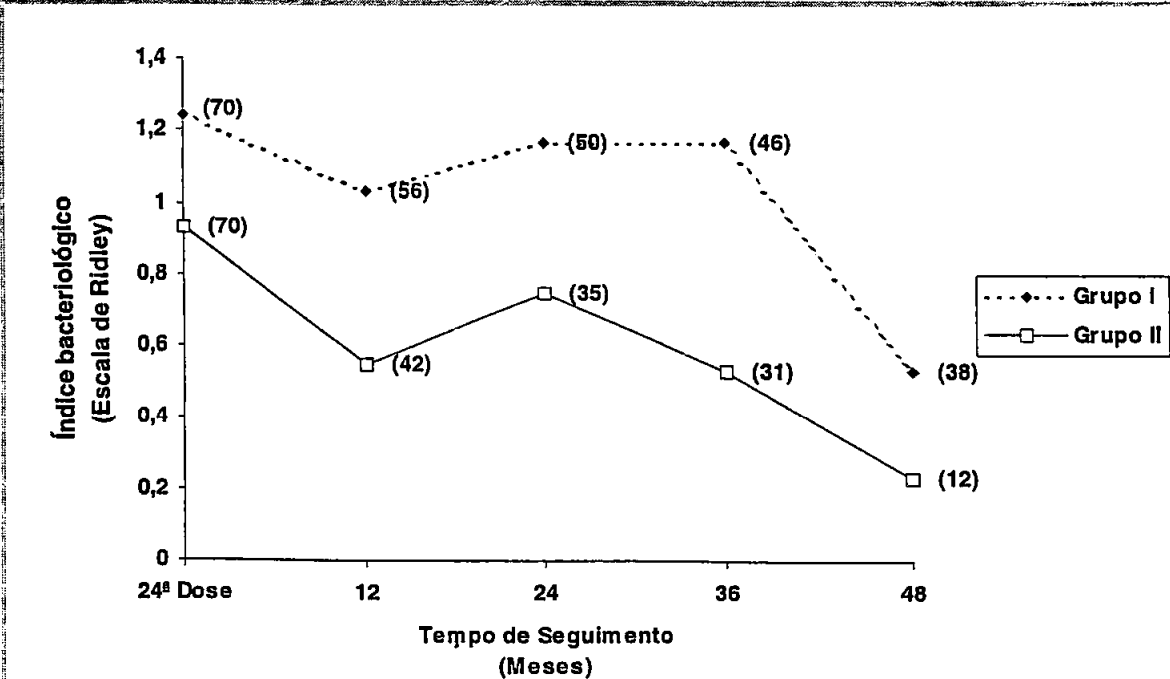


Figura 2 - Curva da evolução baciloscópica pós alta terapêutica. (n) Número de casos avaliados no período. Grupo I e Grupo II: vide Figura 1.

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. Aachamos 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 negativação 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 at 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: 284-292, 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 differencial 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 baciloscópica 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 DOS - 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 baciloscópica 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 baciloscópica 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 baciloscópica.

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 baciloscópica 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 bacilíferos via vigência de esquemas poliquimioterápicos 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.

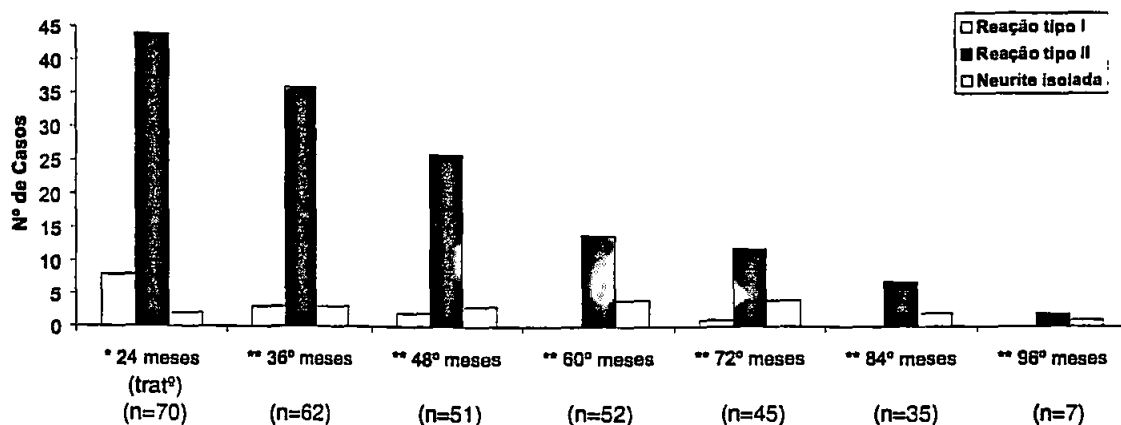
Avaliação fisioterápica foi realizada em 63,9% (85/133) dos casos. Destes, 61% (52/85) apresentavam na alta terapêutica GI <sup>3</sup> 1. Foi constatada melhora (GI = 0) em 59,6% (31/52), piora (GI = 2) em 9,6% (5/52) tendo 30,7% (16/52) permanecido com o GI = 1.

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 início 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**

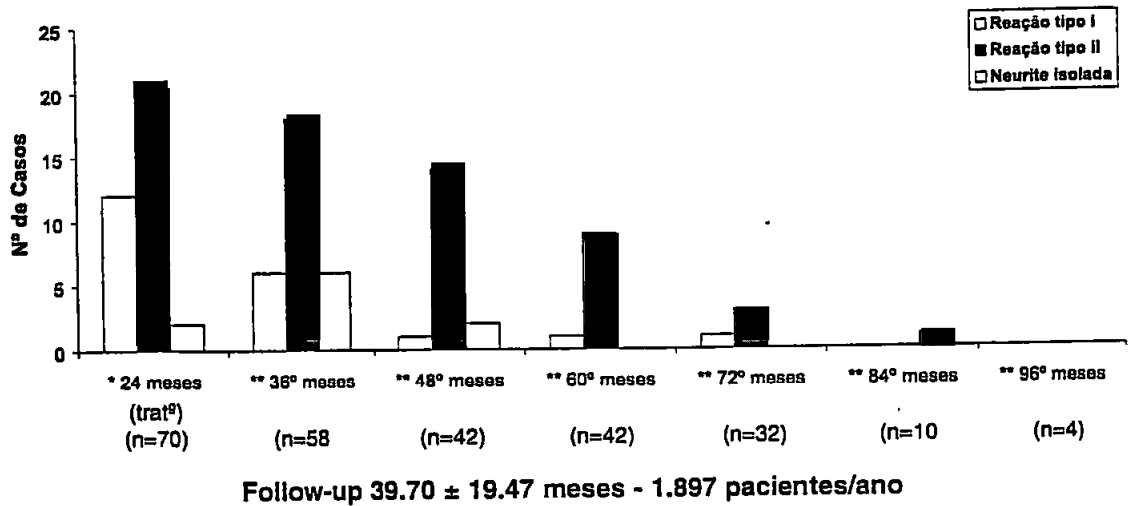
( ) = nº de casos avaliados

\* 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.

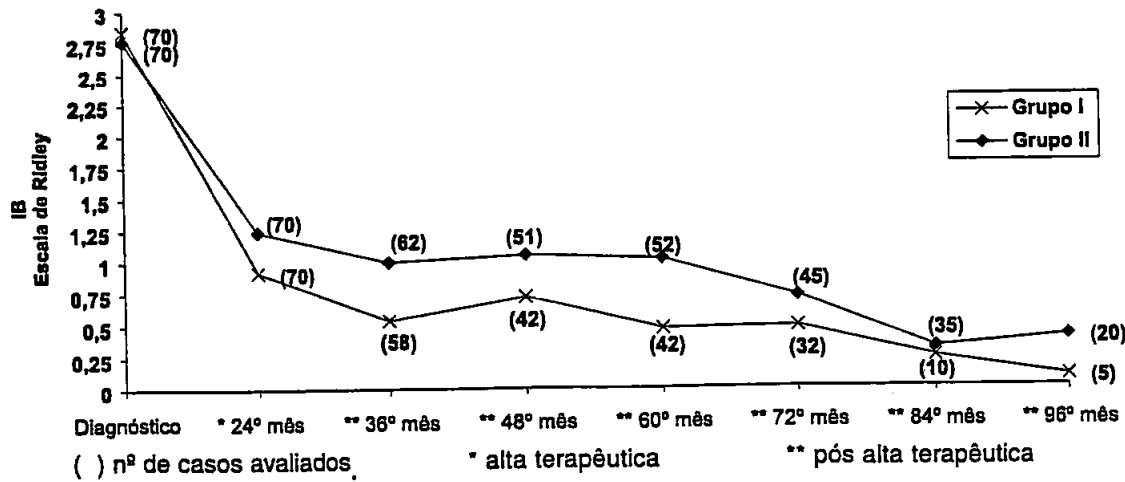
GALLO, M.E.N. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar - seguimento de 50.32 ±19.62e 39.70 ±19.47 meses

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



( ) = nº 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 do IB    |                  |          | ILB<br>(índice leucocitário de biópsia) |                  |          | GI             |                  |          | Reação | Tempo recidiva<br>pós alta<br>Terapêutica | Clínica<br>Recidiva | Inoculação                 |               |
|------|---------|----------------|------------------|----------|-----------------------------------------|------------------|----------|----------------|------------------|----------|--------|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------|
|      |         | Antes<br>trat* | Término<br>trat* | Recidiva | Antes<br>trat*                          | Término<br>trat* | Recidiva | Antes<br>trat* | Término<br>trat* | Recidiva |        |                                           |                     |                            |               |
| 01   | LL      | 1.50+          | 1.83+            | 0        | 1.16+                                   | 5.89             | 1.00     | 4.70           | 3                | 1        | 0      | ENII<br>(>3 anos)                         | 55 (meses)          | 2 lesões<br>(tuberculosas) | 68            |
| 02   | LL      | 1.83+          | 4.00+            | 0.50+    | 1.16+                                   | 4.95             | 2.50     | 4.00           | 1                | 0        | 0      | ENII<br>(>3 anos)                         | 73 (meses)          | 1 lesão<br>(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 x 10<sup>3</sup> baar/pata. Padrão de multiplicação ≥ 1.0 x 10<sup>5</sup> 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 (CND/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 chemotherapies 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.

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

## 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  $50.32 \pm 19.62$  e  $39.70 \pm 19.47$  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., MANIMACHI 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. Concluímos 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 monitoration 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 Eritema 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 determinated among the cases  
 Max = highest value determinated among the cases  
 Ave = average of cases  
 p value = p<0,05 is statistically significant  
 \* = average of 6 skin sites values  
 \*\* = value determinated 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 term 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** 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 (Suppl.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* amoung 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.

## Discussão

Nosso trabalho iniciou-se na década de 80 e uma das motivações para sua realização foram as ponderações do Comitê Assessor de Peritos em Alternativas Terapêuticas (Brasil, 1982) sobre a necessidade de resultados da utilização em nosso meio dos esquemas propostos pela OMS (WHO, 1982). No momento em que apresentamos os resultados do estudo, uma nova recomendação: mantendo as mesmas drogas e a mesma posologia, o tratamento para os MB deve ser reduzido de 24 para 12 doses supervisionadas. Os resultados divulgados do estudo multicêntrico que fundamentou a recomendação (WHO, 1997) certamente contribuirão para que os responsáveis pelos programas de controle da doença nos países endêmicos, alvo prioritário das recomendações da OMS, entre eles o Brasil, aceitem a implantação da redução do tempo de tratamento para os pacientes MB. Quanto maior o número de informações disponíveis sobre a utilização de tratamentos com duração fixa, melhor será o entendimento da doença, de uma forma genérica, o que certamente contribuirá para a agilização da recomendação referida. Nas publicações originadas da nossa experiência com poliquimioterápicos com duração fixa apresentamos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da evolução dos pacientes MB na vigência, na suspensão dos tratamentos e no seguimento pós-alta terapêutica. Alguns aspectos que consideramos relevantes e que não foram suficientemente detalhados nas publicações serão abordados a seguir.

Nos pacientes avaliados no estudo, os critérios utilizados na constituição dos pares para o estudo comparativo entre os dois esquemas terapêuticos foram o IB e a classificação clínico-histopatológico. A utilização destes critérios resultou na alocação de 16 mulheres e 54 homens com média de faixa etária de 36 anos em cada um dos Grupos. De acordo com as informações epidemiológicas da CNDS/MS (Brasil, 1997) nas taxas de prevalência das formas classificadas operacionalmente como MB o predomínio é do sexo masculino em adultos jovens, coincidindo com os nossos dados. A coincidência dos números de homens, mulheres e faixa etária média,

absolutamente idênticos resultantes do pareamento baseado em parâmetros baciloscópicos e clínicos é, no mínimo, um fato curioso. Utilizando a classificação espectral de Ridley e Jopling encontramos o predomínio da forma BL, considerada por autores que estudam a epidemiologia das reações como as formas em que estes episódios ocorrem com maior frequência (Van Brakel et al, 1994; Nery, 1995). Não foi objeto de nosso trabalho a comparação da frequência e tipo reacional das formas da classificação utilizada.

A avaliação fisioterápica, pela determinação do grau de incapacidade (GI), constatou que em apenas 36.4% (51/140) casos não foram encontradas alterações neuromotoras ( $GI = 0$ ) no momento do diagnóstico. O GI é um dos indicadores utilizados na avaliação da qualidade dos programas de Controle de Hanseníase (Glatt et al, 1995), sendo o tempo de evolução da doença pré-diagnóstico relacionado com o agravamento das incapacidades (Pimentel et al, 1997), portanto o  $GI \geq 1$  determinado em 63,5% dos casos é indicativo de diagnóstico tardio. No relatório da Gerência do Programa de Controle e Eliminação da Hanseníase do Rio de Janeiro de 1996, encontramos que a média de tempo entre a exteriorização clínica e o diagnóstico da hanseníase foi de 2 anos, o que pode explicar o percentual de alterações neuromotoras detectado. No final dos tratamentos, 47,1% dos pacientes apresentaram  $GI \geq 1$ . Admitindo que nenhum esquema poliquimioterápico atua na evolução do comprometimento neuromotor, (WHO, 1993) constatamos que uma intervenção fisioterápica adequada e o tratamento precoce das reações proporcionou um decréscimo do número de casos com  $GI \geq 1$ . Permanece no entanto, a constatação da necessidade do acompanhamento fisioterápico após a suspensão dos quimioterápicos e da orientação sobre a possibilidade da ocorrência de reações com comprometimento neurológico além dos autos cuidados específicos. Nas informações epidemiológicas operacionais (Brasil, 1997) encontramos para os casos MB o  $GI = 0$  em 65% dos casos no diagnóstico e em 78% dos que receberam alta por cura no ano de 1996. Estes percentuais de casos sem comprometimento neurológico nos registros oficiais atuais são praticamente o dobro dos determinados em nosso estudo, realizado há quase uma década. A

explicação para esta diferença pode ser devido a melhor qualidade no atendimento da rede assistencial decorrente do investimento na qualificação de recursos humanos específicos promovidos pela CNDS/MS nos últimos anos. Pode também resultar de interpretações diversas das técnicas utilizadas para a avaliação das incapacidades. Jakeman (Jakeman et al, 1994) discute a dificuldade existente na comparação dos resultados das deformidades em Hanseníase pela não padronização dos métodos empregados.

A carga bacilar quantitativa dos pacientes hansenianos é avaliada pela determinação do IB e podemos considerá-lo como indicador do tempo de evolução da infecção, se admitirmos que, quanto maior a quantidade de bacilos encontrados nos esfregaços e biópsias cutâneas, maior é o tempo de evolução da doença. O maior percentual dos casos do estudo apresentou valores do IB entre 3.16 a 4.16 e apesar destas médias serem menores do que as determinadas na Amazônia (Oliveira, 1996) demonstram, mais uma vez, o diagnóstico tardio.

A possibilidade de recidiva pós PQT/OMS parece estar relacionada com a carga bacilar no momento do diagnóstico. Teriam os pacientes com  $IB \geq 4$  maior risco de recidiva (Jamet et al, 1995). Dos 140 casos avaliados, apenas 9 (6,4%) apresentaram no diagnóstico índices com valores iguais ou maiores que o referido. Admitindo que este resultado represente o universo dos multibacilares, o percentual não justificaria alterações nas recomendações com aumento do número de doses da PQT/OMS como sugerido (Jamet et al, 1995).

O índice morfológico (IM) parâmetro utilizado para determinação da população de bacilos íntegros, uniformemente corados, presumivelmente viáveis, foi negativo em 3,5% (5/140) dos casos antes do início da terapêutica. Tivemos portanto, a maioria dos pacientes no diagnóstico eliminando bacilos com condições de infectividade, contribuindo para a manutenção da cadeia epidemiológica da infecção. Importante ressaltar que os parâmetros que constatarem o diagnóstico tardio são prejudiciais não só para o indivíduo doente, pela presença de alterações sensoriais e/ou motoras, como para a coletividade exposta ao contágio.

No término dos tratamentos todos os casos apresentavam IM negativo e apenas 20.7% (29/140) IB negativo. Se o critério utilizado para alta terapêutica fosse a negatividade dos esfregaços cutâneos, apenas 29 casos seriam liberados, apesar da regularidade na ingestão dos medicamentos. Não foi encontrada diferença significativa na evolução do índice baciloscópico entre os dois esquemas, na avaliação da alta terapêutica, resultado idêntico ao referido em estudo comparativo avaliando monoterapia com RFM e DDS (Belda et al, 1979).

Quando analisou-se o IB pós alta, observamos, nos dois Grupos estudados, uma oscilação ascendente no período compreendido entre o 1º e 2º ano pós alta (Fig.3, p. 10. Hansen Int 22 (1), 1997). Os testes estatísticos realizados mostraram não existir diferença significativa comparando as médias dos valores neste período. A explicação mais simplista para esta oscilação pode estar relacionada com problemas técnicos nas diversas etapas da coleta, fixação, coloração e leitura das lâminas com os esfregaços cutâneos. Isto seria absolutamente correto se em todos os casos os procedimentos tivessem sido realizados no mesmo intervalo de tempo. O tempo total de inclusão dos casos nos esquemas terapêuticos foi de 37 meses, conseqüentemente, as avaliações não só dos dois primeiros anos após a alta, mas de todo o seguimento foram realizadas em diferentes períodos. Uma possibilidade que não deve ser esquecida é a de uma multiplicação do *M. leprae*, ocorrendo caprichosamente apenas neste período pós alta. A partir do 2º ano observamos um decréscimo gradativo dos IB dos casos avaliados com média de queda de  $0.6 + a 0.7+ \log/\text{ano}$ , semelhante a referida na literatura (WHO, 1991). Na continuidade do seguimento, encontramos em alguns dos casos avaliados 6 anos após alta, baciloscopias positivas.

Na opinião de Jopling (1983) a RMP não é mais efetiva do que o DDS na erradicação da infecção hansênica exatamente pela presença de bacilos após 5 anos de tratamento contínuo com a RMP. A evolução comparativa de pacientes MB submetidos a 3 esquemas terapêuticos diferentes, sendo um deles o PQT/OMS por 24 meses, constatou positividade baciloscópica em 13.0% dos

casos avaliados 6 anos pós alta (Ganatapi et al, 1997). Na China, o seguimento dos casos pós PQT/OMS refere a negatificação, independente do IB inicial no 5º ano (Huan-Yng et al, 1997). Waters (1995) refere que para negatificação baciloscópica dos casos LL são necessários de 6 a 11 anos, dos BL de 4 a 5 anos e dos BB de 2 a 3 anos.

Na avaliação do quadro cutâneo, no término dos tratamentos, exceto os episódios reacionais, observou-se regressão acentuada, comparando com o diagnóstico, na maioria dos casos, independente do esquema de tratamento. Nas avaliações pós alta a regressão das lesões dermatológicas foi uma constante. A involução das lesões cutâneas precedeu, na maioria dos casos estudados a negatificação baciloscópica, fato já evidenciado desde a época dos primeiros estudos com a sulfonoterapia (Rabelo, 1947).

Um questionamento freqüente em reuniões para discussão da poliquimioterapia em Hanseníase é referente a "impressão" dos técnicos da área de saúde que na rotina assistencial o esquema PQT/OMS seria responsável por um aumento das manifestações reacionais. Jacobson (Jacobson et al, 1971) refere que a incidência de estados reacionais na vigência da sulfonoterapia constituía um impedimento para sua utilização. A crença de que a droga específica seja a responsável pela ocorrência de reações, incentivando o paciente a interromper o tratamento, propiciando a resistência medicamentosa é referida por especialistas com anos de experiência no tratamento da doença (Talhari et al, 1984). Verificamos portanto, que a tentativa de correlacionar a ocorrência de reações com os tratamentos específicos não surgiu com a implantação dos esquemas poliquimioterápicos. Nossa interpretação é que a "impressão" referida decorre da necessidade do contato mensal entre o técnico de saúde e o paciente, requisito obrigatório devido a dose supervisionada da PQT/OMS. Estudos comparativos, com metodologia adequada seriam necessários para elucidar o problema.

As análises estatísticas da ocorrência das reações entre os dois esquemas terapêuticos de nosso estudo demonstrou diferença significativa, tendo o esquema PQT/OMS apresentado menor

número de casos com reações, principalmente do tipo eritema nodoso hansênico (Tabela 1, p. 8 Hansen Int. 22(1), 1997). Atribuímos este achado a presença da CFZ no esquema. Vários estudos comprovam a redução de frequência do ENH com a clofazimina (Beck Bleuminck et al, 1992; Beck Bleuminck, 1994; WHO, 1994). Segundo Waters (1969) a associação da clofazimina com a dapsona não propicia melhora clínica ou bacteriológica, mas reduz, consideravelmente, a incidência do ENH. Os mecanismos de ação da droga no controle deste tipo de reação ainda não estão elucidados, necessitando de estudos imunológicos para um melhor entendimento. A ação anti-inflamatória da clofazimina parece estar relacionada a múltiplos fatores como a inibição dos neutrófilos e a transformação linfocitária (Jamet et al., 1991); a capacidade de interferir no metabolismo oxidativo, liberação do TNF $\alpha$  e produção de IFN $\gamma$  (Martins, 1998). Após a alta terapêutica continuamos observando a menor frequência de casos com reação tipo ENH no grupo que recebeu o esquema PQT/OMS comparando ao da DNDS adaptado. Este achado pode ser explicado por uma possível ação residual da clofazimina já que cristais da droga permanecem, depositados em vários tecidos (Jopling, 1976). Seria interessante a realização de investigações para avaliar o potencial farmacológico dos cristais de depósito da droga e seus mecanismos de ação.

Uma importante polêmica que necessita ser melhor documentada é a relação entre os episódios reacionais e a positividade das baciloscopias pós alta terapêutica. Trabalho realizado em nosso laboratório avalia 44 casos com 5 anos pós alta da PQT/OMS; 22 apresentaram reação após a suspensão do tratamento e 22 não apresentaram nenhuma manifestação reacional no seguimento pós alta. Dos que apresentaram reação, em 27% (6/22) o IB determinado na vigência do quadro reacional (1 RR e 5 ENH) foi negativo. Não foi encontrada diferença significativa na queda dos IB comparando os valores determinados na alta terapêutica com os do 5º ano pós alta, entre os dois grupos estudados (Marques et al, 1997).

Apesar do pequeno número de casos da amostra estudada os resultados indicam que episódios reacionais podem ocorrer tanto nos casos baciloscopicamente positivos quanto nos

negativos e que a involução do IB é semelhante nas duas situações. Importante lembrar que todos os casos com reação foram tratados exclusivamente com drogas anti-reacionais (talidomida e/ou prednisona) e como não foi encontrado diferença significativa nos valores médios dos IB entre os dois grupos podemos deduzir que nos casos avaliados, as drogas imunossupressoras não interferiram na queda gradativa dos IB.

A dificuldade mais relevante pós alta terapêutica parece ser o diagnóstico diferencial entre reações e recidiva. Em relação ao ENH a questão não é tão problemática. Lesões de eritema nodoso são clássicas, de diagnóstico clínico relativamente fácil para profissionais de saúde. O problema é a diferenciação entre a reação reversa e as recidivas. Reconhecendo esta dificuldade encontramos no Guia de Controle da Hanseníase (Brasil, 1994) uma tabela, com as características de cada uma das situações (Tabela IV, p. 353, Medicina, Ribeirão Preto 30, 1997).

Analisando o quadro reproduzido na publicação, achamos oportuno comentar sobre o item - intervalo de tempo - que coloca o aparecimento da reação reversa "dentro de seis meses após completado o tratamento". Verificamos no seguimento dos nossos casos a ocorrência desta manifestação reacional até 4 anos pós tratamento. Sugerimos que este item seja revisto, que se compare os resultados com outros trabalhos e que se chegue a um consenso para sua aplicação na rede assistencial. A "resposta a esteróides" considerada excelente na reação reversa no referido quadro é, em nossa opinião o melhor critério para o diagnóstico diferencial. É importante lembrar que, uma recidiva não é um quadro clínico que necessite de intervenção imediata ao contrário da reação, aonde se não intervirmos precocemente, e isto significa utilizar drogas anti-inflamatórias potentes e em doses e por tempo adequados (corticoterapia), os danos neurológicos podem ser irreversíveis.

Exames baciloscópicos ou histopatológicos não são conclusivos para o diagnóstico de reação reversa. A expectativa que o exame histopatológico auxilie na hipótese do diagnóstico clínico não foi confirmada em avaliações de biópsias cutâneas pós PQT/OMS aonde observou-se

que, nas lesões diagnosticadas clinicamente como RR, foram encontrados granulomas considerados indistinguíveis dos observados em formas dimorfas (BT) sem tratamento (Pignataro et al., 1997; Trindade et al., 1997).

Interessantes ponderações foram feitas por Jopling (1983) que, mesmo antes da implantação de esquemas com duração fixa já abordava dificuldade da diferenciação entre ENH e recidiva. Considerava que o controle das baciloscopias pós alta terapêutica demonstra, muito antes das manifestações clínicas a ocorrência da recidiva e chama a atenção para o fato de, no caso de ENH só serem evidenciados bacilos granulosos. Esta referência comprova que a dificuldade diagnóstica entre as duas situações não é uma preocupação recente embora atualmente tenha maiores proporções relacionadas com a duração fixa dos tratamentos.

Nos seguimentos dos casos pós alta terapêutica, a conduta rotineira de nosso serviço na presença de novas lesões cutâneas, exacerbação de lesões pré-existentes e neurite isolada com ou sem sintomas sistêmicos foi a utilização do "Protocolo para diagnóstico diferencial entre reação e recidiva pós PQT" (Anexo I). Este foi idealizado fundamentado no proposto pela THELEP em estudo para diferenciação entre reação reversa e recidiva pós PQT em casos paucibacilares (THELEP, 1986) e demonstrou, pela resolutividade, ser efetivo como diagnóstico diferencial confirmando uma manifestação reacional. A experiência na assistência destes casos demonstrou, apesar das respostas individuais, a necessidade da dose mínima de 1 mg/kg/dia da Prednisona. A duração total da corticoterapia, da dose inicial e redução progressiva até a retirada total foi em média de 6 meses. É recomendado (WHO, 1997) a administração de CFZ 50 mg diárias caso a duração da terapia com esteróides exceda 4 meses como medida profilática do risco de multiplicação de bacilos localizados em focos latentes (reativação endógena). Em nenhum dos casos avaliados foi utilizado associado às drogas anti-reacionais (Prednisona / Talidomida) qualquer quimioterápico.

Se um paciente portador de doença infecciosa for tratado com quimioterápicos comprovadamente eficazes, por tempo suficiente e doses adequadas para a eliminação da população viável dos germes infectantes, podemos considerá-lo curado. O aparecimento após a interrupção do tratamento de novos sinais e sintomas da doença caracteriza a recidiva.

De acordo com as informações da OMS as taxas de recidiva com o esquema PQT/OMS e modificações deste para os casos MB é de 0.77% num seguimento de 9 anos ou 0.06% ao ano, tendo 50% dos casos recidivado nos 3 primeiros anos pós alta e 75% após 6 anos (WHO, 1993). Publicação recente (Huang-Yng et al, 1997) refere não ter encontrado diferenças nas taxas de recidiva entre pacientes com e sem quimioterapia antes do esquema PQT/OMS com duração fixa, encontrando taxa de recidiva de 0.15/1000 pessoas ano, sendo a ocorrência destas entre 4-7 anos pós alta.

As causas das recidivas são a resistência às drogas utilizadas e a persistência bacilar. A associação quimioterápica que compõe o esquema recomendado é considerada eficaz contra todas as cepas do *M. leprae* porque a resistente a uma das drogas é sensível às outras componentes da associação já que seus mecanismos de ação são diferentes. Em relação ao fenômeno da persistência bacilar, sabemos que os *M leprae* persistentes não respondem ao tratamento apesar de serem sensíveis as drogas dele constantes, devido ao estado de latência que os caracteriza. Não dispomos, até o momento, de nenhuma droga ou associação destas que atuem na eliminação dos bacilos persistentes. Independente da causa da recidiva, a reintrodução na PQT/OMS é eficaz (WHO, 1997).

Sabemos que um percentual de pacientes infectados pelo *M. leprae* não possui reatividade constitucional (Azulay, 1978) constituindo a "margem anérgica" de Rotberg (1957). Como seria o comportamento do sistema imunológico destes casos na permanência ou nova exposição ao agente infectante? Parece sensato admitirmos a possibilidade da ocorrência de uma reinfecção que se exteriorizaria clinicamente e responderia aos quimioterápicos da mesma maneira como na

primoinfecção. A reinfecção em Hanseníase é uma possibilidade lembrada e discutida por alguns autores (Reddy et al, 1991). Nos dois pacientes de nosso estudo diagnosticados como recidiva temos condições propícias para esta possibilidade: forma virchoviana, portanto com irreversibilidade imunológica específica e história epidemiológica de exposição continuada ao *M leprae*.

Seguindo as orientações do Ministério da Saúde (Brasil, 1994), a ocorrência de sinais de atividade clínica da Hanseníase após alta por cura, que devem ser considerados para o diagnóstico de recidiva estão reproduzidos na Tabela III, p. 353, Medicina, Ribeirão Preto (30), 1997. Vamos, hipoteticamente, aplicar estes critérios na rotina ambulatorial da rede assistencial aonde, freqüentemente, não existe uma continuidade na equipe de saúde no acompanhamento dos casos:

- Cutâneos: o aparecimento de novas lesões é percebido e referido pelo paciente. Portanto, mesmo na ausência de informações prévias no prontuário, tem total credibilidade Se for lesão tipo eritema nodoso, fica fácil o diagnóstico de reação. Se for placa ou mancha, a dúvida permaneçjá que podem estar presentes tanto na vigência de reação reversa quanto na recidiva;
- Neurais: para utilizar este parâmetro temos que considerar a existência, nos prontuários dos pacientes de uma avaliação minuciosa e confiável que possibilitasse a comparação, o que sabemos não ser freqüente.

Portanto, em nosso entendimento, além do fato de que os sinais cutâneos e neurológicos referidos podem estar presentes nas duas situações, operacionalmente dificilmente poderiam ser aplicados. Há necessidade, portanto, de estudos clínicos e epidemiológicos que forneçam subsídios para elaboração de critérios mais precisos para definição de recidiva em Hanseníase, além de, como ressalta Oliveira (1997), uma sistematização de dados para avaliação a nível nacional.

Todos os casos do estudo estão há mais de 5 anos em alta terapêutica. O número de comparecimentos ao agenciamento anual foi decrescendo gradativamente a medida que o tempo de seguimento aumentou. Deduzimos que o não comparecimento significa que o paciente não

apresenta nenhuma lesão cutânea ou neurológica nova. Esta dedução decorre do investimento na educação em saúde e consequente conscientização dos casos. Consulta aos dados do nível central, Coordenação Estadual de Dermatologia Sanitária - SES/RJ, em novembro de 1996, constatou o registro de um único paciente, dos 140 agendados para acompanhamento pós alta, em unidade assistencial da rede, reforçando a dedução de que o não comparecimento significa ausência de reação e/ou recidivas. Oliveira (1996), verificou nos sistemas de informação notificação de recidiva ou recebendo algum tratamento para Hanseníase em casos de não comparecimento a convocação por aerograma não encontrando nenhum registro desta situação nos esquemas PQT/OMS. Croft (Croft et al, 1996) apresenta um estudo de 10 casos que apresentavam comprometimento neurológico pós PQT/OMS, referindo que 8 deles procurou a unidade assistencial na vigência dos sintomas espontaneamente, seguindo a orientação recebida na alta. Conclui que a educação em saúde é efetiva, motivando o paciente, tornando desnecessárias atividades de seguimento ativo dos casos pós alta, podendo a equipe de saúde despendar mais tempo em outras atividades, como por exemplo na detecção de casos novos.

A inoculação no coxim plantar de camundongos imunocompetentes, de acordo com a técnica de Shepard (1960) foi realizada em 36 casos que apresentavam lesões cutâneas (tubérculos) com sinais de involução mas ainda presentes na alta terapêutica. Os resultados da contagem do *M. leprae* no material coletado 12 meses após a inoculação demonstrou, em todos os casos, valores inferiores ao considerado como padrão para caracterizar multiplicação bacilar. Este achado permite a suposição que a população de *M. leprae* viável (infectiva) se presente após os tratamentos é insuficiente para atingir os valores considerados como multiplicação nos animais imunocompetentes utilizados em nosso experimento.

Em apenas um dos casos de recidiva foi possível a inoculação. Neste caso específico foi verificada a viabilidade e a sensibilidade a DDS e RMP. Os resultados demonstraram que valores compatíveis com multiplicação bacilar só foram evidenciados nos animais que não receberam na

dieta as drogas utilizadas no tratamento. Este resultado sugere que a recidiva ocorreu por bacilos persistentes, sensíveis as drogas testadas. Os dois casos foram introduzidos no esquema PQT/OMS evoluindo favoravelmente.

Com o objetivo de uma melhor compreensão da ocorrência de recidivas, detalhamos nas tabelas do Anexo II algumas características dos casos de recidiva diagnosticados no seguimento de nosso estudo e relacionamos a seguir os dados coincidentes.

a) gerais:

- sexo masculino; adultos jovens;
- epidemiologia: residentes em área de alta prevalência (baixada fluminense); outros membros da família, consangüíneos, portadores da infecção;
- classificação clínico-histopatológico no diagnóstico da forma LL;
- esquema terapêutico adaptado do preconizado pela DNDS/MS;
- ocorrência de ENH na vigência do tratamento e no seguimento pós alta;
- regularidade ao tratamento: comparecimento mensal e sulfonúrias positivas;
- lb médio < 4+ log no diagnóstico.

b) na recidiva

- presença de lesões tipo tubérculos, em pequeno número, distribuídos nos membros superiores surgidos após 4 anos da interrupção do tratamento;
- ausência de sinais ou sintomas sistêmicos;
- IB da lesão cutânea (tubérculo) 4+ e média dos esfregaços 1.16+;
- ausência de comprometimento neurológico

O paciente MB que completa o número de doses do PQT/OMS dentro do prazo determinado, 24 doses supervisionárias em até 36 meses, recebe alta por cura, sai do registro ativo e não é mais computado nos cálculos das taxas de prevalência da doença. Ou seja, não existe mais, pelo menos oficialmente, como portador de Hanseníase.

De acordo com os dados do Ministério de Saúde (Brasil, 1997) dos casos MB diagnosticados em 1993 (ano de implantação da dose fixa) submetidos a PQT/OMS, foram considerados curados no final de 1996 um total de 13.563 casos. Nos resultados do nosso estudo encontramos no seguimento dos 70 casos submetidos a PQT/OMS 24 doses, que 32.8% (23/70) apresentaram um ou mais episódios reacionais após a alta. Estes casos continuaram sendo atendidos no Ambulatório, exigindo atenção de toda a equipe multidisciplinar e necessitando de drogas antireacionais. Aplicando os resultados do nosso trabalho no universo dos pacientes referidos pelo Ministério da Saúde, 32% dos 13.563, teremos um total de 4.368 casos não pertencentes ao registro ativo que poderão necessitar de atenção médica, utilizando medicamentos específicos para os quadros reacionais. Atualmente, os cálculos para previsão dos estoques das drogas para as reações são feitos com base no registro ativo, não levando em consideração os que não constam mais deste registro. A infecção hansênica ainda é um problema de saúde pública e isto implica em necessidade de recursos financeiros para, entre outras coisas, aquisição de medicamentos. Não entendemos como as autoridades sanitárias responsáveis pelo programa de controle da infecção poderão estimar os custos e a distribuição de drogas que consideramos de emergência (ex-portador de Hanseníase com reação hansênica é emergência) se continuarem realizando as previsões com base no registro ativo. A sugestão é que se implemente normas e procedimentos em todas as unidades assistenciais para o atendimento dos casos que se encontram fora do registro ativo (alta por cura) que possibilitem uma coleta de informações padronizadas. Com isto teremos uma avaliação real das necessidades operacionais após a alta terapêutica.

O que apresentamos reflete apenas parcialmente os objetivos propostos. Entendemos que conclusões definitivas só serão possíveis com a continuidade dos trabalhos o que pretendemos realizar por tempo ainda não definido.

## CONCLUSÕES

- a utilização de esquemas terapêuticos para os casos de hanseníase multibacilar em administração diária ou mensal da RFM não apresentou diferença na evolução baciloscópica;
- a clofazimina foi responsável pela prevenção e diminuição dos episódios reacionais tipo ENH;
- a ocorrência de reações diminuiu durante o seguimento e foi observado, em alguns casos, até 5 anos após a alta terapêutica;
- o ENH foi a mais freqüente e recorrente manifestação reacional;
- a queda dos LB continuou gradativamente após a suspensão dos quimioterápicos, sendo encontrados resultados positivos 6 anos após a suspensão dos tratamentos;
- no seguimento pós alta a corticoterapia foi decisiva no diagnóstico diferencial entre manifestação reacional e recidiva;
- a viabilidade do *M. leprae* nas biópsias cutâneas coletadas na alta terapêutica e inoculadas no coxim plantar de camundongos imunocompetentes (técnica de Shepard) demonstrou valores inferiores ao padrão de multiplicação bacilar.
- foram diagnosticados dois casos de recidiva entre os submetidos ao esquema DNDS adaptado após 4 anos de alta terapêutica;
- não foram diagnosticadas recidivas pós PQT/OMS 24 dose, num segmento de  $39.70 \pm 19.47$  meses em 1.897 pacientes/ano;
- constatou-se a necessidade da implementação de normas e procedimentos para monitoração dos casos excluídos do registro ativo por alta.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahrens TF, Pettit JETS, Ridley DS, Glaus L 1975. Multicentre controlled comparative trial of Clofazimine and Dapsone in low dasoges. *Lepr Rev* 46: 287.
- 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 terapeutica. *An Bras Dermatol* 68 (4): 191-193.
- Azulay RD 1978. *Hanseníase: da imunobiologia a imunopatologia*. Rio de Janeiro. Tese de Professor Titular do Departamento de Clínica (Disciplina de Dermatologia) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Azulay RD, Da Silva NC, Zeo A, De Jesus M, Franca CB 1975. Personal experience with Clofazimine in the treatment of leprosy. *Lepr Rev* 46. Suppl.: 99-103.
- Bahong J, Levy L, Grosset J 1996. Chemoterapy of leprosy. Progress since Orlando Congress and the Prospects. In: International Workshop on Leprosy Research Bancgcok, 1996, Thailand.
- Bahong J, Perani EG, Petinon C, Grosset JH 1992. Bactericidal activities of single or multiple doses of various combinations of new antileprosy drugs and/or Rifampin against *M leprae* in mice. *Int JLepr other Micobact Dis* 60: 556-656.
- Bechelli LM 1994. Prospects of global elimination of leprosy as a public health problem by the year 2.000. *Int JLepr other Micobact Dis* 62: 284-292.

Belda W, Margarido LC, Marlet JM et al, 1979. Estudo comparativo das médias móveis, dos índices baciloscópicos e morfológico em pacientes de Hanseníase Virchowiana tratados pela Rifampicina e pela Diamino-Difenil-Sulfona. *Rev Saúde Pública* 13: 80-91.

Beckx - Bleuminck M, 1992. 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 JLepr other Micobact Dis* 60: 421-435.

Becx-Bleumink, M 1994. Success of the WHO multidrug therapy ? *Trop Geogr Med* 46: 61-64.

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 Etiopia. *Int JLepr other Micobact Dis* 60: 173-84.

Brasil. Ministério da Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Lepra.1960. *Manual de Leprologia*. Rio de Janeiro.

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1976. *Legislação em Saúde*. Portaria do MS., nº 165 de 14 de Maio.

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1982. *Controle da hanseníase em serviços básicos de saúde*. In: Congresso Brasileiro de Hansenologia, 4º, Porto Alegre. (Mimeogr.).

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1983. *Guia de Controle da Hanseníase*. Brasília..

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1984. *Relatório final de atividades (período 1982/84) do Comitê Assessor de Peritos em Alternativas Terapêuticas*. Rio de Janeiro.

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1986. Proposta de implantação dos esquemas de poliquimioterapia (OMS).

Brasil. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária 1989. *Portaria nº 01 de 07 de novembro de 1989. Instruções normativas*.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. 1992. *Instruções Normativas; Regulamentação referente a Portaria Ministerial nº 862/GM de 07/08/92*. Brasília.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária. 1993. *Legislação sobre o controle de doenças na área de dermatologia sanitária*. 4. ed. Brasília.

- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária 1994. *Guia de controle da hanseníase*. 2. ed. Brasília.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária 1995. *Plano de eliminação da hanseníase no Brasil para o período 1995-2000*. Brasília.
- Brasil, 1997. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação Nacional de Dermatologia Sanitária *Informações epidemiológicas e operacionais*. Brasília.
- Brasil MTLRF, Opromolla DVA, Marzliak MLC & Nogueira W 1996. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. *Int JLepr other Micobact Dis* 64: 97-104.
- Browne SG & Hogerzeil LM 1962. "B 633" in the treatment of leprosy: preliminary report of a pilot trial. *Leprosy Rev* 33: 6-10.
- Browne SG, Harman DJ, Waudby H, McDougall AC 1981. Clofazimine (Lamprem, B 663) in the treatment of lepromatous leprosy in the United Kingdom. *Int J.Lepr other Micobact Dis* 49: 167.
- Bullock WE 1983. Rifampicin in the treatment of leprosy. *Rev Infect Dis* 5, suppl.3: 607-611, July- August.

- Cartel JL, Boutin JP, Spiegel A, Roux JF 1991. Longitudinal study of relapse of leprosy in polynesian multibacillary patients. *Lepr Rev*; 62 : 186-192.
- Castro IM, 1978. Adaptação do método de controle da sulfonúria. *Bol Div Nac Dermatol Sanitária* 2 : 43-44.
- Cellona RV, Fajardo Jr TT, Kim D et al 1990. Joint chemotherapy trials in lepromatous leprosy conducted in Thailand, the Philippines and Korea.. *IntJLepr other Micobact Dis* 58: 1-11.
- Convit J 1964. *La therapeutique antilepreuse*. Geneve, Organization Mondiale de la Santé.
- Croft RP 1996. Active surveillance in leprosy: How useful is it? *Lepr Rev* 62 : 135-40.
- Cunha MGS, Pedroza VL & Cruz RCS 1997. Regarding Brasil, et al's adverse effects in leprosy's WHO/MDT and Paramedic's Role in Leprosy Control Program. *Int J Lepr other Micobact Dis* 65: 257-258.
- Cunha MGS, Penini SN, Rebello PB et al, 1993. Fixed duration combined Chemotherapy in Multibacillary Leprosy. *IntJLepr other Micobact Dis* 61, 11 A (Abstract)
- Dean AG, Dean JA, Burton AH, Dicker RC, 1990. Epi Info, version 5:01 a word processing, database, and statistic program for epidemiology on micro-computers. *Centers for Disease Control*, Atlanta, Georgia, USA.

Dubois A 1939. *La lepre : diagnostic, traitement, prophylaxie*. Publié aux Frais de La Comission de La Lépre Etablie par AR. Du 17 Décembre 1937 et vendu au profit des lépreux du Congo Belge et du Ruanda - Urundi. Bruxelles. Imprimerie Industrielle et Financière.

Faget GH, Pogge RC, Johansen FA, Dinan JF, Projean BM, Eccles CG 1943. The promin treatment of leprosy: a progress report. *Public Health Rep* 58: 1729-41.

Gallo MEN, Nery JAC, Garcia CC 1995. Intercorrências pelas drogas utilizadas nos esquemas poliquimioterápicos em Hanseníase. *Hansenol Int.*, 20 (2): 46-50.

Ganapati R, Pai R, Gandewar KL, Thressia XJ 1989. For how long should a multibacillary leprosy patient be treated ? *Indian JLepr* 61(4): 467-471.

Ganapati R, Pai VV, Shroff HJ & Lailas Gandawar 1997. Rate of decline in bacterial index in leprosy, observations after three different chemotherapeutic. *Int J Lepr other Micobact Dis* 65: 264-266.

Gatner EMS, Anderson R, Van Rensburg CE, Imkamp FMJH 1982. The in vitro and in vivo effects of Clofazimine on the motility of neutrophils and transformation of lymphocytes from normal individuals. *Lepr Rev* 53: 85.

Glatt R, Alvim MFS 1995. *Situação da hanseníase no Brasil e diretrizes do Plano Nacional de Eliminação*. San José, Costa Rica. Trabalho apresentado no 2º Curso Internacional de Leprologia,

- Grosset JH, Guelpa-Lauras CC 1987. Activity of Rifampin in infections of normal mice with *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr other Micobact Dis* 55 suppl.4.
- Huang-Yng L, Lu-Fang Hu, Wan-Biao Huang et al 1997. Risk of Relapse in leprosy After Fixed- Duration Multidrug Therapy. *Int J Lepr other Micobact Dis* 62: 238-245.
- Huang-Yng L, Xio Lu Y, Mao-Sheng Z et al 1989. Short term multidrug therapy in multibacillary leprosy ; review of 80 cases in two provinces of China (1983-1988). *Int J Lepr other Micobact Dis* 57: 622-627.
- Irudayaraj P, Aschhoff M 1989. Assesment criteria and multidrug therapy. *Int J Lepr other Micobact Dis* 57 suppl.: 426.
- Jack L Arbiser and Samuel L Moschella, 1995. Clofazimine• a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol* 32 (2): 241-246.
- Jacobson RR & Trautman JA 1971. The treatment of leprosy with sulphones: the original Faget's 22 patients: a follow up of thirty years under sulphonetherapy for leprosy. *Int J Lepr other Micobact Dis* 39: 71-78.
- Jakeman P, Smith WCS, 1994. Evaluation of a MDT programme of leprosy control. *Lepr Rev* 65: 289-296.
- Jamet P et al 1992. Short-term trial of Clofazimine in previously untreated lepromatous leprosy. *Int J Lepr other Micobact Dis* 60: 542-548.

- Jamet P, Bahong J & The Marchoux Chemotherapy Study Group 1995. Relapse after long term follow-up multibacillary patients treated by WHO Multidrug Regimen. *Int J Lepr other Micobact Dis* 63: 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 other Micobact Dis JLepr* 62:209-214.
- Jopling WH 1976. Complications of treatment with Clofazimine. (Lamprene, B663) *Lepr Rev* 47, 1.
- Jopling WIT 1983. *Manual de lepra*. 1. ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu.
- Katoch K, Natarjan M, Bagga A, Katoch YM, 1991. Clinical and bacteriological progress of Highly Bacillated BL-LL patients discontinuing treatment after different periods of MDT. *Int J Lepr other Micobact Dis* 59 : 249-254.
- Levy L, Shepard CC & Fasal P 1976. The bactericidal effect of rifampicin on *M. leprae* in man: a) single doses of 600, 900 and 1200 mg; and b) daily doses of 300 mg. *Int JLepr other Micobact Dis* 44: 183-187.
- Levy L 1987. Application of the Mouse Foot pad Tecnique in immunological normal mice in support of clinical drug trials and a review of earlier clinical drug trials in lepromatous leprosy. *Int JLepr other Micobact Dis* 55 suppl.4: 823-829.

Marques CFS, Albuquerque ECA, Silva F° VF et al 1997. Baciloscopia em casos MB pós 5 anos do esquema PQT/OMS. Comparação entre os valores de IB entre casos reacionais e não reacionais. In: Congresso da Associação Brasileira de Hansenologia, 9, Congresso do Colégio de Hansenologia dos Países Endêmicos, 4. Foz do Iguaçu, 1997.

Martins MVBS 1998. *Papel regulatório da Clofazimina sobre a expressão de moléculas de ativação e secreção de citocinas em células Tc e macrófagos*. Rio de Janeiro. Tese de Mestrado da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Nery JAC 1995. *Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica*. Niterói. Tese de Mestrado da Universidade Federal Fluminense.

Oliveira MLW 1996. *Cura da hanseníase: magnitude das recidivas no Brasil - estudo de coorte de diferentes esquemas terapêuticos e fatores de risco*. Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Oliveira MLW 1997. A cura da hanseníase x magnitude das recidivas. *A. Bras Dermatol* 72 (1): 63-69.

Opromolla DVA 1972. *Contribuição ao estudo da Terapêutica da Lepra (Hanseníase)* Bauru. Tese de doutorado da Faculdade de Odontologia de Bauru.

Opromolla DVA, Dalpino D, Tonello CJS 1972. Resultados iniciais com Clofazimina no tratamento da lepra. *An Bras Dermatol* 47: 15.

- Opromolla DVA, Tonello CJS, 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 JLepr other Micobact Dis* 49: 393-396.
- Pattyn SR 1986. Efficacy of different regimens in multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 57 suppl.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: 109-17.
- Pattyn SR, Bourland J, Kazeze Y 1992. Ambulatory treatment of multibacillary leprosy with a regimen of 8 months duration. *Lepr Rev* 63: 36-40.
- Pimentel MIF, Borges E, Gonçalves RR, Sarno EN 1997. Importância do tempo de evolução pré-tratamento (PQT) nas incapacidades físicas. Hansen. Int., 22(1): 76 (Abstract).
- Pignataro PE, Gallo MEN, , Albuquerque ECA, Nery JAC 1997. Estudo do ILB em biópsias cutâneas de lesões reacionais em casos MB pós PQT/OMS. Hansen. Int., 22(1):103 (Abstract).
- Ponninghaus JM & Boerritger G 1995. Are 18 doses of WHO/MDT sufficient for multibacillary leprosy? Results of a trial in Malawi. *Int JLepr other Micobact Dis* 63: 1-7.

Ponnighaus, Jorg M, Lienharot Christian, Lucas Sebastian, Fine Paul EM & Sterne Jonathan AC 1997.

Comparison of Bacillary Index in slit-skin-smears, skin and nerve biopsies; a study from Malaw. *Int JLepr other Micobact Dis* 65: 211-216.

Quagliato R, Bechelli LM, Marques RM 1970. Bacterial negativity and reactivation (relapse) of lepromatous outpatients under sulfonic treatment. *Int JLepr other Micobact Dis* 38 : 250-263.

Rabelo FE 1947. Simpósio sobre a experiência brasileira com sulfonoterapia. *Arq Min Leprol* 12: 285-426.

Rao PS, Reddy BN, Krishnamurthy P et al 1992. Initial intensive therapy for multibacillary leprosy patients in retrospect. *Lepr Rev* 63: 350-357.

Reddy PK and Cherian A 1991. Relapse in Hansen's Disease after multidrug therapy and its differential diagnosis with reversal reaction. *The Star*. March/April (8-12).

Rees RJW, Pearson JMH, Waters MFR 1970. Experimental and clinical studies on rifampicin in treatment of leprosy. *Br Med J* 1: 89-92.

Ridley DS 1964. Bacterial indices. In: Cochrane RGJ & Daver T et al. *Leprosy in theory and practice*. 2 ed. Bristol, John Wright & Sons. p. 612-622.

Ridley DS 1971. The SFG (solid fragmented, granular) index for bacterial morphology. *Lepr Rev* 42: 96-97.

Ridley DS, Hilson GRF 1967. A logarithmic Index of Bacilli in Biopsies. *Int J Lepr other Micobact Dis* 35 : 184-186.

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

Rio de Janeiro (cidade) Secretaria Municipal de Saúde. Gerência de Dermatologia Sanitária. Programa de Controle e Eliminação da Hanseníase. 1996. *Relatório*.

Rotberg A 1957. Factor "N" de resistência a lepra e relações com a reatividade leprominica e tuberculínica. Valor duvidoso do BCG na imunização anti-leprosa. *Rev Bras Lepr* 25: 85-100.

Schulz EJ 1972. Forty-four months experience with Clofazimine. *Lepr Rev* 42: 178.

Scollard DM, Smith T, Bhoopat C, et al 1994. Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int Lepr other Micobact Dis* 62 : 559-569.

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

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

Shepard CC, Rees RJ, levy et al 1986. Susceptibility of strains of *M. leprae* isolated prior to 1977 from patients with previously untreated lepromatous leprosy. *Int J Lepr other Micobact Dis* 54: 11-15.

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

Talhari S & Neves RG 1984. *Hansenologia*. Editora Calderaro.

THELEP - Subcommittee on Clinical Trials Scientific Working Group on the Chemotherapy of Leprosy 1986. *Procedures à suivre pour distinguer rechute et reaction reverse daus la lepra paucibacillaire apres lárret de la polychimiotherapic*. D'apres un rapport préparé pour THELEP par D.L. Leiker (rapporteur), M. Christian, P.R. Jacobson, S. Pattyn à genéve, Octobre 1986.

THELEP - Subcommittee on Clinical Trials Scientific Working Group on the Chemotherapy of Leprosy 1987. Persisting *Mycobacterium leprae* amoung THELEP trial patients Bamako and Chingleput. *Lepr Rev* 58: 325-337.

THELEP - Subcommittee on Clinical Trials Scientific Working Group on the Chemotherapy of Leprosy 1989. Response of THELEP trial patients to combined drug regimens. *Int J Lepr other Micobact Dis* 57: 428 (Abstract).

Tratado de Leprologia, 1950. Rio de Janeiro 2 ed. Rio de Janeiro, Serviço Nacional da Lepra. V.3

- Trindade MAB, Fleury RN, Escuder MHL et al 1997. Evolução histológica de reativação da Hanseníase durante ou após o tratamento. *Hansen. Int.* 22(1): 84 (Abstract).
- Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB 1994. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. *Lepr Rev* 65: 190-203.
- Vieira LMM, Sampaio EP, Nery JAC, Duppre NC, Albuquerque ECA, Scheinberg MA, Sarno EN 1986. Immunological status of ENL (Erythema nodosum leprosum) patients: its relationship IL- 2R. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 38 (2): 103-111.
- Vijayakumaran P, Manimochi N, Jesnudasen K 1995. Incidence of Late Lepra Reaction. Among Multibacillary Leprosy Patients After MDT. *Int J lepr other Micobact Dis* 63 18-22.
- Vischer WA 1969. The experimental properties of G 30, 320 (B 663). *Lepr Rev* 40: 107.
- Ross, WF 1987. A process for planing the introduction and implementation of multidrug therapy for leprosy. *Lepr Rev* 58: 313-323.
- Waters, MFR 1969. G30, 320 (B 663), a working party held in London in September 1968. *Lepr Rev* 40: 21.
- Waters MFR 1986. The rate of relapse in lepromatous leprosy following completion of twenty years of supervised sulphone therapy. *Lepr Rev* 57: 101-107.

- Waters, MFR 1995. Relapse following various types of multidrug therapy in multibacillary leprosy. *Lepr Rev* 66 : 1-9.
- Waters, MFR, Ress RJW 1962. Changes in the morphology of *M. leprae* in patients under treatment. *Int J Lepr other Micobact Dis* 36: 266-72.
- WHO - World Health Organization 1991. *Leprosy Programme. MDT ; Questions and answers* . Geneva, WHO/ LTD/ LEP/ 91.3.
- WHO - World Health Organization 1977. *Standard Protocol for chemotherapy trials in lepromatous leprosy*. Geneva, WHO/TDR/SWG THELEP 1: 77-3.
- WHO - World Health Organization 1982. Study Group. *Chemotherapy of Leprosy for Control Programmes* Geneve, WHO. (Technical Reprt Series, 675)
- WHO - World Health Organization 1988. WHO *Expert Committee on leprosy*, Sixth Report. Geneva, WHO. (Technical Report Series, 768)
- WHO - World Health Organization 1993. *Study Group on Chemotherapy of Leprosy*. Geneva.
- WHO - World Health Organization 1994. *Chemotherapy of leprosy*. Geneva, WHO. (Technical Report Series, 847)
- WHO - World Health Organization 1994. The Leprosy Unit Division of Control of Tropical Diseases. *Risk of relapse in leprosy*, Geneva, WHO/LTD/LEP/94.1.

WHO - World Health Organization 1997. *Action Programme for the Elimination of Leprosy*.  
Genebra, WHO.

WHO - World Health Organization 1997. WHO Expert Committee on Leprosy. Geneva, WHO.  
(Technical Report Series, 607)

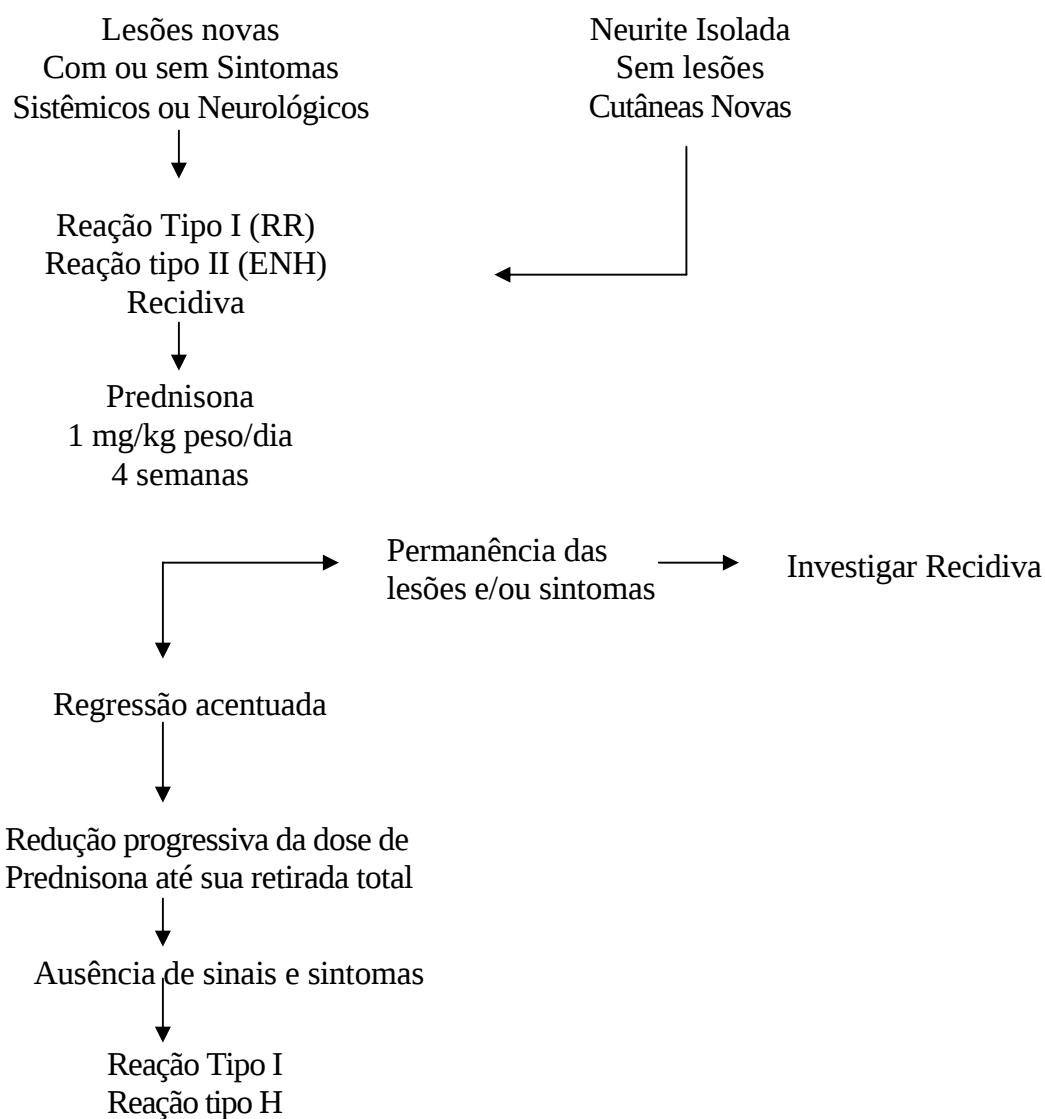
WHO - World Health Organization 1997. *PQT; perguntas e respostas*. WHO/LEP/97.8.

# *ANEXOS*

## ANEXO I:

### PROTOCOLO PARA DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE REAÇÃO E RECIDIVA Pós

#### POLIQUIMIOTERAPIA - DOSE FIXA



## ANEXO II:

### RECIDIVAS

Tabela I

## CARACTERÍSTICAS DOS CASOS DE RECIDIVA NO DIAGNÓSTICO, DURANTE E NO TÉRMINO DO TRATAMENTO

*Esquema de Tratamento: RFM - 600 mg e DDS - 100 mg diários por 3 meses seguidos de DDS - 100 mg diários, auto-administrados por 21 meses.*

|                                                                    | Caso 1          |                     | Caso 2          |                     |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|---------------------|
| Clinica                                                            | Diagnóstico     | Alta                | Diagnóstico     | Alta                |
| IB (média 6 sítios)                                                | LL              | Involução acentuada | LL              | Involução acentuada |
| IB (sítio maior valor)                                             | 3.50+           | 1.83+               | 1.83+           | 4.00+               |
| Histopatologia                                                     | cotovelo 4+     | lesão 2+            | lesão 2+        | lóbulo 5+           |
| ILB                                                                | LL <sub>s</sub> | * Regressão         | LL <sub>s</sub> | * Regressão         |
| Nº de troncos espessados/dor                                       | 5.8             | 1.00                | 4.9             | 2.50                |
| Grau de Incapacidade                                               | 3               | 0                   | 0               | 0                   |
| Período do tratamento                                              | 2               | 1                   | 1               | 0                   |
| Reações no 1º ano do tratamento                                    | Novembro/86     | Dezembro/88         | Agosto/87       | Novembro/89         |
| Reações no 2º ano do tratamento                                    | ENH, N          | —                   | —               | —                   |
| Sulfonúrias (realizadas aleatoriamente nos comparcimentos mensais) | ENH             | —                   | ENH             | —                   |
|                                                                    |                 | Positivas           |                 | Positivas           |

\* Regressão do quadro histopatológico comparado com a histopatologia do diagnóstico

**ANEXO II:**

**RECIDIVAS**

**Tabela II**

**EXAMES CLÍNICO, BACILOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO NAS AVALIAÇÕES ANUAIS SUBSEQUENTES A SUSPENSÃO DO TRATAMENTO CONSTITUÍDO POR RFM - 600 MG E DDS - 100 MG DIÁRIOS POR 3 MESES SEGUIDOS DE DDS - 100 MG DIÁRIOS POR 21 MESES, AUTO-ADMINISTRADOS.**

|                                     | Caso 1  |         |                      |                      |        | Caso 2  |         |         |                      |         |        |
|-------------------------------------|---------|---------|----------------------|----------------------|--------|---------|---------|---------|----------------------|---------|--------|
|                                     | 1º ano  | 2º ano  | 3º ano               | 4º ano               | 5º ano | 1º ano  | 2º ano  | 3º ano  | 4º ano               | 5º ano  | 6º ano |
| Ex. Dermatológico                   | ENH     | ENH     | ENH                  | ENH                  | R      | ENH     | -       | -       | ENH                  | ENH     | R      |
| IB (médio)                          | 0.16+   | 0.50+   | 1.0+                 | 0                    | E<br>C | 0.16+   | 1.80+   | 2.83+   | 0.83+                | 0.50+   | E<br>C |
| IB (sítio maior valor)              | *lob.1+ | *lob.2+ | *lob.2+              | -                    | I<br>D | *lob.1+ | *lob.3+ | *lob.3+ | *lob.2+              | *lob.2+ | I<br>D |
| Grau de incapacidade                | 1       | 1       | 0                    | 0                    | I      | 0       | 0       | 0       | 0                    | 0       | I      |
| Histopatologia<br>(Biópsia cutânea) | -       | -       | reação<br>tipo II ** | reação<br>tipo II ** | V<br>A | -       | -       | -       | reação<br>tipo II ** | -       | V<br>A |

\* - Lóbulo auricular

\*\* - Laudo histopatológico baseado em duas colorações; hematoxilina - eosina: compatível com eritema nodoso; Wade com presença de b.a.a.r. fragmentados.

## ANEXO II:

## RECIDIVAS

## Tabela III

### EXAMES CLÍNICO, BACILOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO NO DIAGNÓSTICO DE RECIDIVA

|                                     | Caso 1<br>(55 meses pós alta)* | Caso 2<br>(73 meses pós alta)*                                             |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Exame Dermatológico                 | nódulos (2) MMSS <sub>s</sub>  | nódulo (1) MMSS <sub>s</sub><br>pavilhão auricular<br>eritemato-infiltrado |
| Grau de Incapacidade                | 0                              | 0                                                                          |
| IB (média 6 sítios)                 | 1.16+                          | 1.16+                                                                      |
| IB (sítio maior valor)              | lesão cutânea 4+               | lesão cutânea 4+                                                           |
| Histopatologia<br>(Biópsia cutânea) | LL                             | BL                                                                         |
| ILB                                 | 4.70                           | 4.00                                                                       |

\* - Alta terapêutica após 3 meses de RFM 600 mg e DDS 100 mg diários, seguidos de DDS 100 mg diários, auto-administrados por 21 meses.

## **ANEXO III:**

### **Documentação Fotográfica**

#### **Clínica:**

##### **Sr. Genilton Vieira (1986-1989)**

Dr. José Augusto da Costa Nery (1995-1996)

#### **Histopatologia**

Dr<sup>a</sup> Alice de Miranda Machado

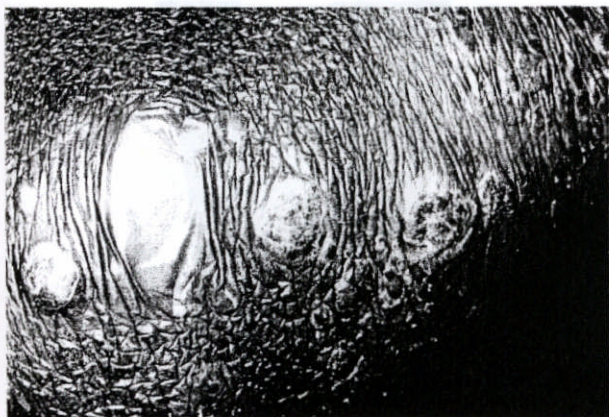
Dr<sup>a</sup> Patrícia Elizabeth Pignataro

#### **Digitalização**

Heloísa Maria de Nogueira Diniz

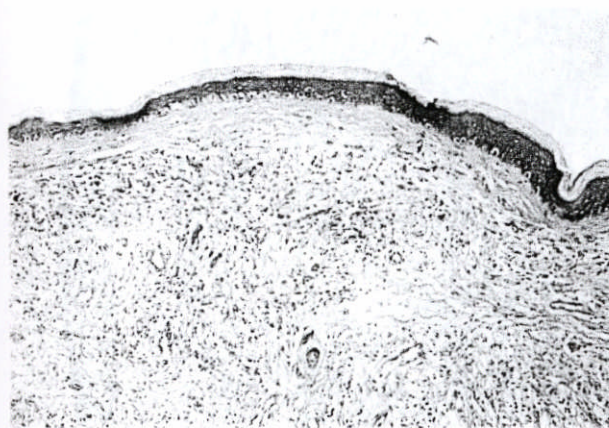
## PACIENTE JLCA - ALOCADO NO GRUPO I

### DIAGNÓSTICO



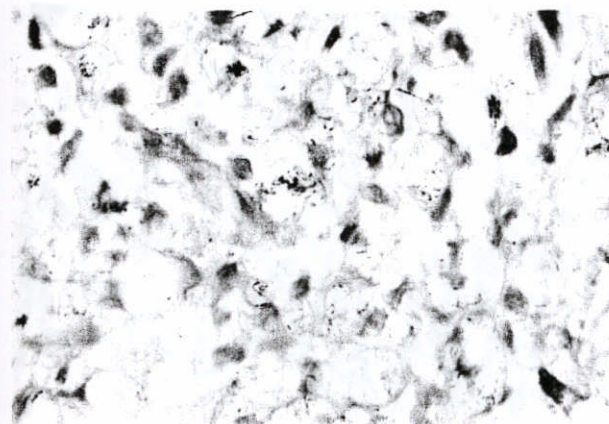
#### a) Clínica

Joelho Direito: hansenomas de tamanhos diversos em diferentes estágios evolutivos.



#### b) Histopatologia

Coloração pela hematoxilina - eosina: epiderme com aplainamentos das cristas interpapilares; faixa de Unna sub-epidérmica; infiltrado monomórfico composto predominantemente por macrófagos vacuolados.



Coloração de Wade: presença de b.a.a.r. íntegros, fragmentados e globias.  
ILB: 5.8+

## **PACIENTE JLCA - ALOCADO NO GRUPO I**

### **TÉRMINO DO TRATAMENTO**



#### **a) Clínica**

Joelho Direito: pele com aspecto apergaminhado, com áreas atrópicas hipo e hiperocrômicas.

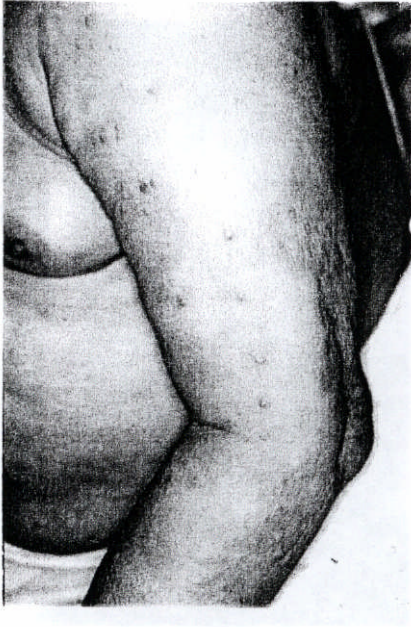
#### **b) Histopatologia**

Coloração pela hematoxilina - eosina. infiltrado composto por células vacuoladas e linfócitos.

Coloração de Wade: macrófagos vacuolados com poeira bacilar.  
ILB: 2.50+

## **PACIENTE MLC - ALOCADO NO GRUPO II**

### **DIAGNÓSTICO**



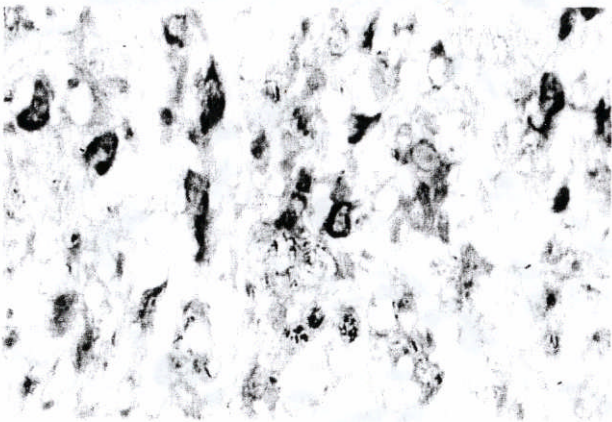
#### **a) Clínica**

Membro superior esquerdo: inúmeros hansenomas isolados com superfície lisa e brilhante.



#### **b) Histopatologia**

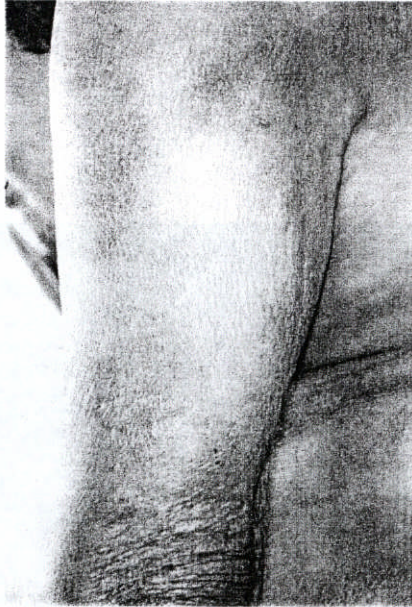
Coloração pela hematoxilina - eosina: infiltrado granulomatoso composto por macrófagos vacuolados e ninhos de linfócitos.



Coloração de Wade: macrófagos vacuolados: b.a.a.r. íntegros, fragmentados e globias  
ILB: 4.70+

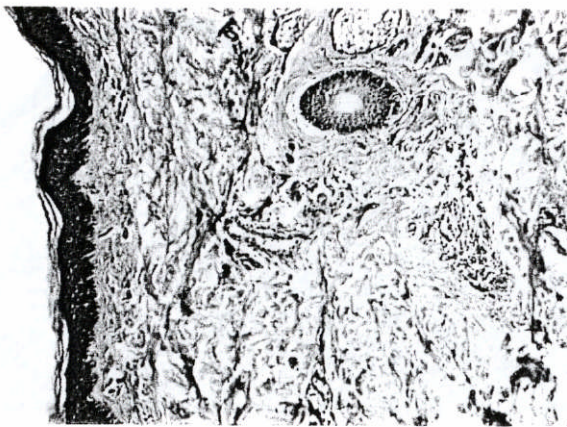
## **PACIENTE MLC - ALOCADO NO GRUPO II**

### **TÉRMINO DO TRATAMENTO**



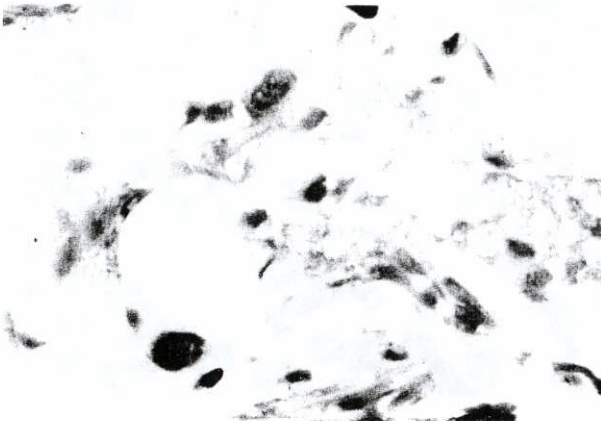
#### **Clínica**

Membro superior esquerdo: pele com aspecto atrófico, aperedaminhada, com áreas hipercrômicas.



#### **b)Histopatologia**

Coloração pela hematoxilina - eosina: infiltrado linfo-histiocitário discreto, peri-vascular.



Coloração de Wade: macrófagos vacuolados com poeira bacilar.

ILB: 1.00+

## RECIDIVAS

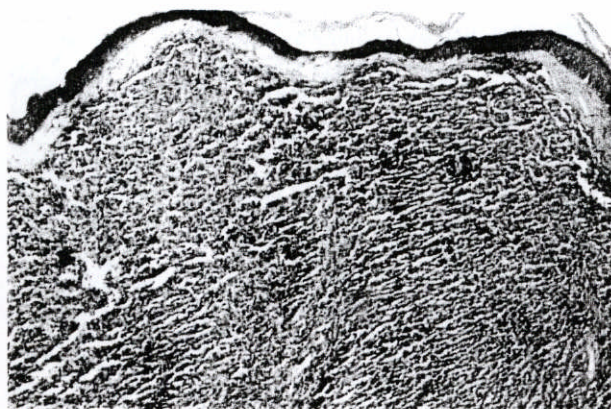
### CASO 1



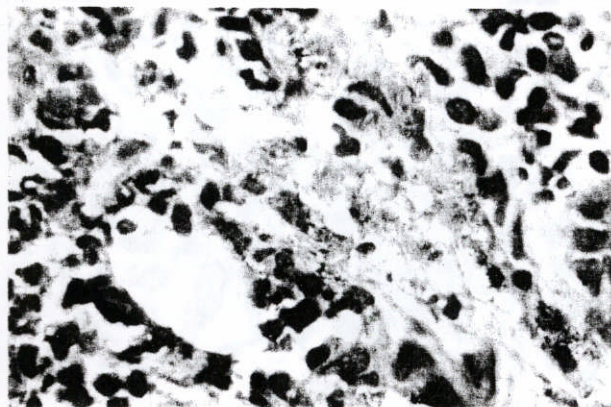
#### a) Clínica

Braço esquerdo: hansenomas, o maior com umbilicação na superfície; o menor com superfície lisa e brilhante.

#### b) Histopatologia



Coloração pela hematoxilina - eosina: epiderme ratificada; faixa de Unna sub-epidérmica; infiltrado ocupando toda a derme constituído por macrófagos vacuolados e ninhos de linfócitos.



Coloração de Wade: macrófagos vacuolados com b a.a.r. Íntegros, fragmentados e globias.  
ILB:4.70+

## RECIDIVAS

### CASO 2

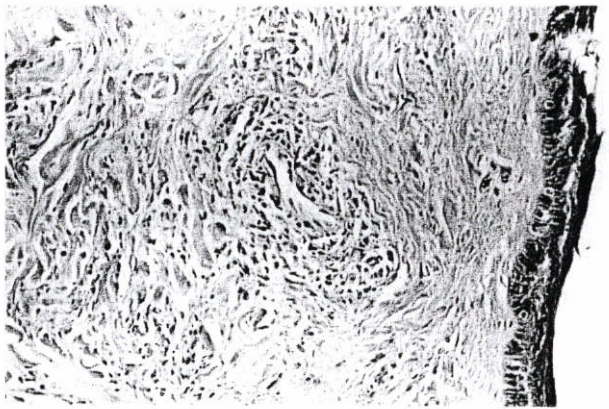


#### a) Clínica

Lóbulo auricular esquerdo eritemato-infiltrado.

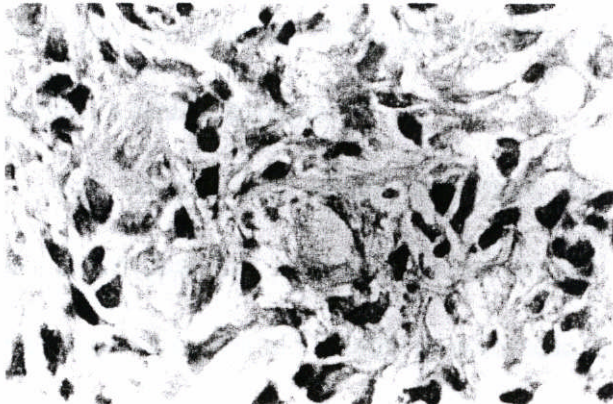


Braço esquerdo: hansenoma.



#### b) Histopatologia

Coloração pela hematoxilina - eosina: infiltrado com macrófagos vacuolados e linfócitos,



Coloração de Wade: raros b.a.a.r. no interior de macrófagos.  
ILB: 4.00+

## **ANEXO IV:**

### **Efeitos colaterais a PQT/OMS**

Não foi objeto dos estudos que compõe esta Tese avaliar a ocorrência ou tipo de efeito colateral às drogas componentes dos esquemas terapêuticos utilizados. Um dos critérios para inclusão dos casos na avaliação dos resultados foi a ausência de reações adversas aos quimioterápicos. A preocupação com o assunto é relevante já que tratamentos alternativos tem que ser utilizados nesta eventualidade. É de extrema importância o diagnóstico diferencial com outras patologias antes da introdução dos esquemas alternativos.

A experiência adquirida com o universo dos casos na nossa unidade assistencial possibilitou a elaboração de artigo já publicado em que referimos a ocorrência de efeitos colaterais em 18 casos entre 980 submetidos aos esquemas PQT/OMS entre paucibacilares e multibacilares (Gallo et al., 1995). Na literatura nacional encontramos um número reduzido de publicações sobre o assunto e com dados contraditórios. Estudo realizado em São Paulo (Brasil MT<sup>L</sup>RF, 1996) refere que em 20.667 pacientes utilizando a PQT/OMS foram observados 20 casos de insuficiência renal aguda. Esta alta frequência de efeito colateral tão grave foi discutida por Cunha (Cunha et al., 1997) que, avaliando 10.864 casos na cidade de Manaus encontrou apenas 1 caso de insuficiência renal.

Na avaliação da OMS (WHO, 1994) a conclusão é que as reações adversas as drogas ocorrem em um número reduzido de casos e que são raros as intercorrências graves como insuficiência renal e hepatite.

Em relação aos efeitos colaterais da CFZ, a pigmentação cutânea referida como impedimento para sua continuidade em alguns pacientes (WHO, 1994), não se constituiu um problema em nosso estudo. Diante da colocação do paciente de que a pigmentação tornava as lesões mais evidentes, esteticamente indesejáveis, nossa conduta foi explicar a importância da permanência

da droga na continuidade do tratamento, assegurando a certeza da despigmentação após a suspensão na alta terapêutica. Orientamos para evitar a exposição solar e uso de bloqueadores solares. A ictiose e xerose cutâneas também causadas pela CFZ, quando intensas, foram tratadas com creme de uréia a 10%, diminuindo consideravelmente as queixas dos pacientes, possibilitando a continuidade do tratamento. A despigmentação após a alta terapêutica foi gradativa e com variações individuais. Nos casos avaliados no 2º ano após a suspensão do tratamento observou-se ausência total da pigmentação cutânea.