

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 n° 1045 de 2 de janeiro de 1950 e pela Portaria n° 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 ≥ 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 poli-quimioterápicos (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

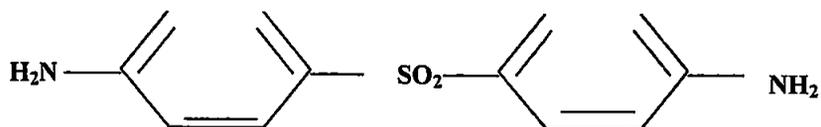
* Devido a distribuição desigual nos tecidos é impossível determinar a CIM.

(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

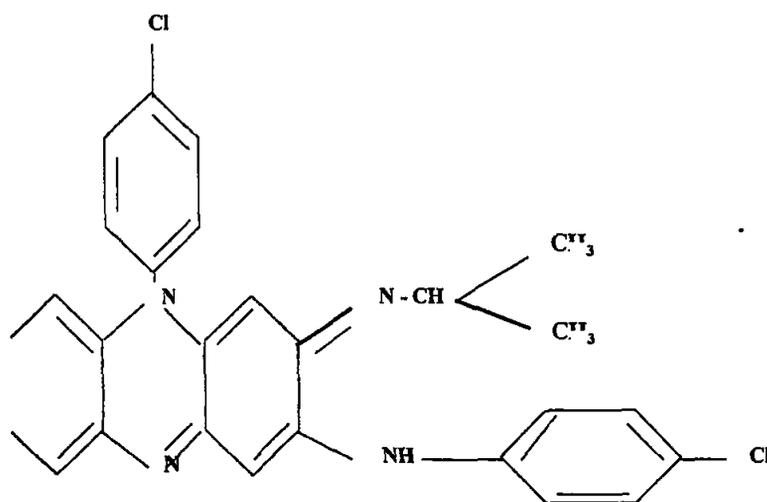


É denominada sulfona-mãe, por representar a parte ativa da molécula de qualquer sulfona estando sua atividade bacteriostática ligada a posição "para" dos grupos amino (-NH₂), em relação ao enxofre (S). É absorvida rápida e quase totalmente, alcançando níveis plasmáticos máximos em 3-6 horas. Distribui-se 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 Dapsone; hepatite.

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 Dapsone (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: icterose 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 negatificação 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^a. Lygia Madeira Cesar de Andrade.

Participaram na elaboração e consultorias do Projeto os técnicos: Dr^a Aguinaldo Gonçalves, Dr. Diltor Opromolla, Ester Borges, Dr^a 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 hansênica 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 poli-quimioterápicos 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.