

## **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 estabeleçam 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), diabete (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 imunocompetetes 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 clinico, baseado na presença de lesão cutânea tipo tubérculo. Limitações técnicas impossibilitaram que o procedimento fosse realizado em todos os casos com o critério clinico 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. lepraepata* (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.