

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.^a Dr.^a. Norma Tiraboschi Foss

Prof.^a. Dr.^a. Maria Leyde Wan-del-Rey de Oliveira

Prof. Dr. Ruben David Azulay

Prof.^a. Dr.^a. Keyla Belízia Feldman Marzochi

Prof.^a. 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 Andreлина de Brito dos Santos, Maria das Graças Leite Fernandes, 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 ± 19.62 meses e 39.70 ± 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	Índice Baciloscópio
IFN γ	Interferon gama
ILB	Índice logarítmico de biópsia
IM	Índice 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 α	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 ± 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 Dapsona 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 bellow 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.