

Somei Ura¹
 Suzana Madeira Diório²
 Beatriz Gomes Carreira³
 Lazara Moreira Trino³
 José Roberto Lauris⁴
 Raul Negrão Fleury⁵
 Benedito Barraviera⁶

ESTUDO TERAPÊUTICO COMPARANDO A ASSOCIAÇÃO DE RIFAMPICINA, OFLOXACINA E MINOCICLINA COM A ASSOCIAÇÃO RIFAMPICINA, CLOFAZIMINA E DAPSONA EM PACIENTES COM HANSENÍASE MULTIBACILAR*

Therapeutic study comparing the association rifampin, ofloxacin and minocycline, with the association rifampin, clofazimine and dapsone in multibacillary leprosy patients.

RESUMO

Foram comparados dois esquemas terapêuticos em pacientes com hanseníase multibacilar. O grupo controle com 14 pacientes recebeu o tratamento convencional. O grupo teste com 12 pacientes recebeu a associação de rifampicina 600 mg, ofloxacina 400 mg, e minociclina 100 mg, uma vez por mês, durante dois anos. Na avaliação inicial foram realizados exames clínicos, baciloscópicos e histológicos. A baciloscopia e a biópsia foram repetidas no final do primeiro e segundo ano de tratamento. As avaliações clínicas realizadas mensalmente. Todos pacientes apresentavam lesões cutâneas, que os caracterizavam como virchovianos ou peri-virchovianos. No grupo controle, o índice baciloscópico antes do tratamento variou de 2 a 4,8 e no grupo teste de 1,6 a 4,8. Histologicamente apresentavam quadro de hanseníase virchoviana ativa, exceto um paciente do grupo teste. Ao final do primeiro ano de tratamento estavam todos clinicamente melhorados, o índice baciloscópico diminuído e quadro histológico regressivo. Essa tendência se mantinha e ao final do segundo ano todos estavam clinicamente, baciloscopicamente e histologicamente ainda melhores. Análise estatística mostrou não haver diferença significativa entre os grupos, sendo os esquemas equivalentes. No

Ura S, Diório SM, Carreira BG, Trino LM, Lauris JR, Barraviera B. Estudo terapêutico comparando a associação de rifampicina, ofloxacina e minociclina com associação rifampicina, clofazimina e dapsona em pacientes com hanseníase multibacilar. *Hansen Int.* 2007;32(1): 57-65.

grupo controle todos apresentaram pigmentação cutânea devido a clofazimina. Os resultados deste estudo demonstraram que o esquema com rifampicina, ofloxacina e minociclina, teve eficácia e segurança equivalente a poliquimioterapia convencional para multibacilar. Além disso, não causa pigmentação cutânea, pode ser totalmente supervisionado, podendo ser utilizado como esquema alternativo.

Palavras-chave: hanseníase multibacilar; poliquimioterapia; clofazimina; dapsona; minociclina; ofloxacina; rifampicina.

ABSTRACT

Two therapeutic schemes in multibacillary leprosy patients were compared. The control group with 14 patients received the conventional treatment (MDT-MB). The test group with 12 patients, received the association rifampin 600 mg, ofloxacin 400 mg and minocycline

Recebido em 13/03/07.

Última 27/07/2007.

Aceito em 30/11/2007.

* O trabalho faz parte da dissertação de mestrado, em Medicina Tropical UNESP- Botucatu

1 Pesquisador científico V, Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do ILSL. Divisão de Pesquisa e Ensino, ILSL. Rodovia Cte João Ribeiro de Barros, Km 225/226, Bauru-SP. CEP: 17034-971. sura@ilsl.br.

2 Pesquisador científico ILSL

3 Biologistas do ILSL

4 Prof. Dr. da Faculdade de Odontologia de Bauru

5 Médico Anátomo Patologista. Doutor em Ciências e Patologia

6 Prof. Dr. Docente da Pós Graduação em Doenças Tropicais, UNESP- Botucatu

100 mg (ROM), administrated under supervision once a month, during two years. Initial evaluations include clinical, bacilloscopic and histological exams. The bacilloscopy and the biopsy were repeated at the end of first and second year of treatment. Clinical evaluations were performed monthly. All patients presented skin lesions characteristic of the lepromatous type. In the control group, the bacterial index (BI) before treatment ranged from 2 to 4.8 and in the test group it ranged from 1.6 to 4.8. Histological picture resembled active lepromatous leprosy, except one patient from the test group. At the end of the first year of treatment all patients showed clinical improvement, decreased BI and regressive histological picture. This tendency was maintained and at a final evaluation at the end of the second year all patients showed improvement on clinical, bacilloscopic and histological evaluations. Statistical analysis showed no significant differences between the groups, therefore, the two schemes were similar. In the control group all patients presented skin pigmentation after clofazimine intake. The results demonstrated that monthly administration of ROM is as efficacious and safe as MDT-MB. Besides, it doesn't cause skin pigmentation, it can be given under supervision and can be used as alternative scheme.

Key-words: multibacillary leprosy; multidrugtherapy; clofazimine; dapsone; minocycline; rifampin.

INTRODUÇÃO

Antes do advento das sulfonas, introduzida por Faget¹⁻³ em 1941, o tratamento da hanseníase se limitava ao óleo de chalmogra cujos efeitos terapêuticos relatados provavelmente se devem aos casos tuberculóides, de regressão espontânea^{3,4}. Os bons resultados das sulfonas, geraram expectativas de que a doença estava prestes a ser erradicada³⁻⁵. No Brasil, a sulfona foi introduzida em 1945, por Souza Lima³.

Após o entusiasmo inicial, a ocorrência de reações tipo eritema nodoso, o longo tempo para se atingir melhora clínica e baciloscópica, ação nula sobre lesões neurológicas e a recidiva após a cura clínica começaram a mudar as perspectivas de erradicação da doença^{3,6,7}. Problemas na absorção e metabolismo da sulfona foram notados, surgindo indícios de sulfono-resistência^{3,6}.

Em 1962, Shepard⁶ conseguiu o crescimento do *Mycobacterium leprae* no coxim plantar de camundongos. Esta técnica tornou-se um instrumento para o estudo da biologia do bacilo, testes de novas drogas e determinação de resistência às drogas utilizadas.

Rees e Valentine⁷, em 1962, demonstraram que bacilos não uniformemente corados, com alterações na sua morfologia, eram bacilos inviáveis. Depois Ridley⁸, Waters e Rees⁹ propuseram a realização dos índices baciloscópicos (IB) e morfológicos (IM) para acompa-

nhamento do tratamento.

Em 1962, Browne e Hogerzeil¹⁰, apresentaram os primeiros resultados com a clofazimina. Nestes, verificaram que ela era eficaz e essa eficácia poderia ser potencializada associando-a à sulfona. Observaram como possível inconveniência a propriedade de pigmentar em cinza-azulada a pele do paciente.

Opromolla¹¹, em 1963, apresentou os primeiros resultados com a rifampicina. Este antibiótico é a droga mais potente do arsenal terapêutico convencional e passou a ser usada após 1970, quando outros autores também observaram sua notável atividade¹²⁻¹⁵. Em 1976, um estudo multicêntrico comparando a administração diária *versus* a administração mensal de rifampicina verificou que ambos os regimes tinham a mesma eficácia¹⁶ quando a sulfona era diariamente associada nos dois esquemas.

Em 1981, a Organização Mundial da Saúde (OMS), instituiu a poliquimioterapia (PQT), uma associação de três drogas para hanseníase multibacilar (MB): rifampicina, clofazimina e sulfona; e duas drogas para os paucibacilares (PB): rifampicina e sulfona^{17,18}. A duração do tratamento para os MB era de dois anos, mas poderia ser mantido até a negatificação baciloscópica^{17,18}. Pouco tempo depois o tratamento passou a ter duração fixa de 24 doses supervisionadas, que poderiam ser completados em até 36 meses^{19,20}. No Brasil, este esquema foi introduzido oficialmente a partir de 1991²¹. No momento a duração do tratamento é de 12 meses para multibacilares e 6 meses para paucibacilares.²⁰

Com a introdução da PQT houve redução na prevalência, mas não na incidência de novos casos, sendo considerado um esquema eficaz e com raras recidivas^{22,23}. No entanto, a meta de eliminação da hanseníase não foi atingida e a doença permanece como problema de saúde pública em nove países, inclusive o Brasil.^{20,24} Cerca de 50.000 casos novos são diagnosticados anualmente.²⁰

Paralelamente, novas drogas foram testadas, isoladas ou associadas, na busca de tratamentos alternativos. Três delas demonstraram ser eficazes na hanseníase: a ofloxacina, uma fluorquinolona, a minociclina, uma tetraciclina e a claritromicina, um macrolídeo^{20,22,25-27}.

Grosset²⁸, em estudo experimental, mostrou que 150mg/kg/dia de ofloxacina tem atividade similar à rifampicina. O primeiro estudo clínico foi com a pefloxacina, na dosagem de 400 mg duas vezes por dia durante seis meses. A melhora foi acentuada e a inoculação dos bacilos indicou que 99,9% foram mortos³³. Outros estudos realizados em Adzope e Cebu tiveram resultados semelhantes²⁹.

Ji *et al.*³⁴, em 1996, demonstraram que dose única da associação de claritromicina e minociclina, com ou sem ofloxacina, tem eficácia igual à administração diária da associação dapsona e clofazimina durante um mês. A

associação destas drogas em pulsos mensais poderia substituir a dapsona e a clofazimina utilizadas diariamente no esquema convencional.

A minociclina inibe a síntese protéica pelos ribossomos e é ativa contra micobactérias. Gelber³⁵ a testou, contra o *M. leprae*, na pata de camundongos, demonstrando atividade bactericida. Isto se deve a sua penetração em meios lipídicos^{20,27,36,37}. Um estudo utilizando 100 mg/dia de minociclina por três meses, em oito pacientes virchovianos, demonstrou melhora clínica a partir do primeiro mês³⁸.

Outro estudo comparando a minociclina 100 mg/dia e a claritromicina 500 mg/dia, usadas isoladamente, com a minociclina 100 mg/dia mais claritromicina 500 mg/dia por oito semanas, verificou melhora clínica e redução no IB em todos os indivíduos. A inoculação dos bacilos na pata do camundongo mostrou que 99% foram mortos nesse período³⁴.

Ji *et al.*²⁶ compararam a atividade bactericida de doses únicas ou múltiplas de associações minociclina e claritromicina com a rifampicina em ratos imunocompetentes. A dose única da associação minociclina e claritromicina é pouco inferior à rifampicina. A dose única da associação ofloxacina ou sparfloxacina, com minociclina e claritromicina é similar à rifampicina. Portanto, estas associações poderiam ser utilizadas com a rifampicina ou em casos resistentes à rifampicina.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi comparar um esquema de tratamento alternativo (ROM - mensal), para hanseníase multibacilar em relação ao esquema convencional (PQT-MB), de dois anos de duração, realizado no momento do estudo, quanto à eficácia e segurança.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudados 26 pacientes multibacilares, atendidos no período de 1995 a 2000, no Instituto Lauro de Souza Lima, procedentes de Bauru e região. Eram virchovianos ou próximos ao pólo virchoviano (BL ou LLs), conforme Ridley e Jopling³⁹, e sem tratamento prévio.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo controle, de 14 pacientes, que recebeu o tratamento convencional (PQT-MB)¹⁷⁻²⁰ durante dois anos, e o grupo teste, com 12 pacientes, que foram tratados com a associação de 600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina e 100 mg de minociclina (ROM), administrada, sob supervisão, uma vez por mês, também durante dois anos. No início do tratamento foram realizados exame clínico e dermatológico, índice baciloscópio (IB), ou seja esfregaço cutâneo de seis pontos^{8,17,40} e biópsia. A

biópsia foi coletada de lesão cutânea ou área infiltrada, corada pela Hematoxilina-Eosina e Faraco-Fite⁴¹.

As avaliações clínicas foram concomitantes à administração da dose supervisionada mensal. A baciloscopia e biópsia foram repetidas no final do primeiro e segundo ano do tratamento. Ambos os grupos foram tratados por dois anos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O IB foi descrito por meio da média e desvio padrão por grupo. Para a comparação entre as fases (inicial, final do primeiro ano e final do segundo ano), foi utilizada análise de variância a dois critérios (Fase e Grupo). Para as comparações múltiplas foi utilizado o teste de Tukey.

Os resultados do exame histológico foram descritos por meio de mediana, 1º quartil e 3º quartil. Para comparação entre as três fases de cada grupo utilizou-se o teste de Friedman. Para as comparações múltiplas o teste de Student-Newman-Keuls. Em todos os testes adotou-se o nível de significância de 5%⁴².

RESULTADOS

Ao diagnóstico todos os sujeitos da pesquisa eram uniformes em seus aspectos clínicos, baciloscópicos e histológicos. Ao final do primeiro ano de tratamento todos mostravam melhora clínica, com regressão da infiltração e diminuição do tamanho dos hansenomas. Ao final do segundo ano a melhora era mais evidente (Figuras 1 a 7). Nenhum paciente apresentou novas lesões sugestivas de reativação, durante os dois anos de tratamento.

No grupo controle, o IB variou de 2 a 4,8 antes do tratamento, de 1,5 a 4,1 ao final do primeiro ano e de 0,8 a 3,1 ao final do segundo ano. No grupo teste o IB variou de 2 a 4,8 antes do tratamento, de 1,5 a 4,1 ao final do primeiro ano e de 0,8 a 3,1 ao final do segundo ano.

Histologicamente todos os pacientes, exceto um do grupo teste, apresentavam quadro de hanseníase virchoviana ativa, com presença de bacilos íntegros ao diagnóstico. Ao final do primeiro ano de tratamento o aspecto era regressivo, com redução da quantidade de bacilos e todos estavam granulosos. Essa tendência se manteve ao final do segundo ano, o infiltrado e a quantidade de bacilos estava mais reduzida.

Ocorreu pigmentação cutânea ocasionada pela clofazimina em todos os pacientes do grupo controle. As comparações entre os IB dos dois grupos estão demonstrados nas tabelas 1 e figura 8. Na análise do IB houve diferença entre as fases, ou seja, a fase inicial foi maior que a fase de um ano após o tratamento, que por sua vez foi maior após dois anos de tratamento.



Figura 1. PQT-MB. Pré-tratamento



Figura 2. PQT-MB. Lesões regressivas e pigmentação após 2 anos de tratamento



Figura 3. PQT-MB Pré-tratamento



Figura 4. PQT-MB PQT-MB. Lesões regressivas e pigmen-tação após 2 anos de tratamento

Tabela 1. Média e desvio padrão dos IB para os dois grupos, nas três fases (inicial, 1 ano e 2 anos pós tratamento), e da variação entre 2 anos menos a inicial.

Fase	Inicial Média (dp)	1 ano Média (dp)	2 anos Média (dp)	2 anos-inicial Média (dp)
Controle	3,33 (0,80)	2,84 (0,80)	2,18 (0,68)	-1,15(0,91)
Teste	3,57 (1,07)	3,01 (1,06)	2,56 (0,93)	-1,01 (0,69)

O teste de Friedman , e análise por quartis, para baciloscopia do exame histológico, mostrou haver diferença significativa tanto para o grupo controle como para o grupo teste (tabelas 2).



Figura 5. ROM - Pré-tratamento



Figura 6. ROM - após 1 ano de tratamento



Figura 7. ROM - após 2 anos de tratamento

Figura 8. Média da medida do IB, nos dois grupos, antes do tratamento, ao final do primeiro e do segundo ano.

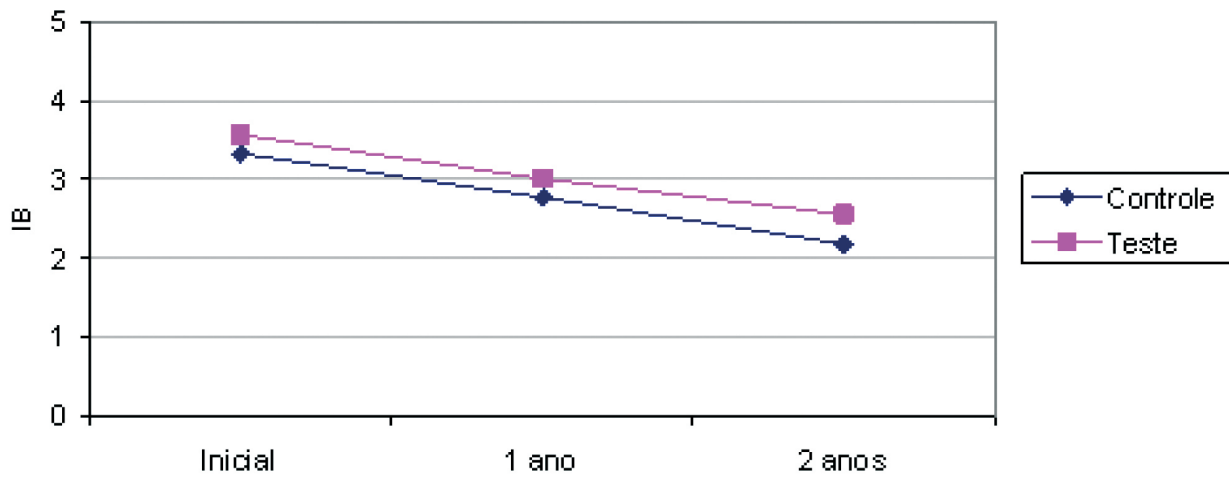


Tabela 2. Mediana (m), 1º Quartil (1q) e 3º Quartil (3q) da baciloscopia do exame histológico, nas três fases (inicial, 1 ano e 2 anos pós tratamento), e da variação entre 2 anos menos inicial.

Fase	Controle			Teste		
	m	1ºq	3ºq	m	1ºq	3ºq
Inicial	6	5	6	6	5	6
1 ano	4	3	5	4,5	4	5,5
2 anos	3	2	4	4	4	5

A análise demonstra que não houve diferença significativa entre os grupos, porém a redução da baciloscopia no exame histológico foi maior no grupo controle.

Tabela 3. Comparações múltiplas entre as fases, pelo teste de Student-Newman-Keuls, para os dois grupos.

Comparação	Controle	Teste
	p	p
Inicial x 1 ano	<0,05*	<0,05(*)
Inicial x 2 anos	<0,05*	<0,05
1 ano x 2 anos	<0,05*	>0,05 ns

ns = diferença não significativa

* = diferença significativa (p<0,05)

DISCUSSÃO

A PQT-OMS é eficaz, com taxas de recidivas menores que 0,1% por ano para pacientes paucibacilares e menores que 0,06% por ano para pacientes multibacilares^{20,21}.

McNair *et al.*⁴³, em 1987, avaliaram do ponto de vista clínico, histológico e baciloscópico 73 pacientes MB, que fizeram esquema PQT-OMS. Vinte e dois pacientes trataram por um ano e 51 por dois anos. No grupo que fez um ano de tratamento, apenas dois estavam inativos, quatro mostravam lesões de atividade e 16 estavam com lesões regressivas. No grupo que fez dois anos, 14 estavam inativos, 29 com lesões regressivas e oito ainda apresentavam lesões ativas.

Mane *et al.*⁴⁴, em 1997, trataram 220 pacientes, entre MB (118) e PB (102), com esquema ROM. Não observaram efeitos colaterais. Houve ocorrência de ENH, como na poliquimioterapia convencional. Dos 118 multibacilares, 62 tinham características clínicas similares aos do presente estudo. Foram incluídos pacientes que reativaram após monoterapia com a sulfona. A melhora clínica foi satisfatória e não foi observada a pigmentação cutânea.

Villahermosa *et al.*⁴⁵, em 2004, fizeram estudo comparativo semelhante ao presente estudo, com 11 pacientes no grupo PQT-OMS e 10 no grupo com administração de rifampicina, ofloxacina e minociclina (ROM) em pulsos mensais. Os resultados foram similares aos deste estudo. A melhora clínica foi igual nos dois grupos não sendo relatados efeitos colaterais. A ocorrência de ENH foi igual nos dois grupos e ocorreu a pigmentação cutânea em todos pacientes do grupo PQT-OMS. Os autores concluíram que o esquema ROM tem a mesma segurança e eficácia do PQT-OMS, sem o inconveniente da pigmentação cutânea. Suneetha⁴⁶, relatou um paciente borderline lepromatoso (BL) que tomou 22 doses do esquema ROM e apresentou melhora clínica significativa aos 18 meses de tratamento.

No presente estudo, os achados foram similares aos dos estudos acima, tanto no aspecto de regressão das lesões cutâneas, quanto na ocorrência das manifestações reacionais. Todos estavam clinicamente regressivos, mas nenhum dos pacientes estava completamente inativo ao final dos dois anos. A ocorrência do eritema nodoso hansênico igual nos dois grupos contraria a idéia de que poderia haver maior ocorrência de ENH nos pacientes com esquema ROM, pela ausência do efeito anti-inflamatório da clofazimina.

Kishore *et al.*⁴⁷, avaliando a redução da carga bacilar em 60 pacientes, com IB em torno de 2,5 e tratados com a PQT-OMS, verificaram que o tempo mínimo de negatificação foi de 1 ano e o máximo foi de 6,75 anos. A média de redução do IB por ano foi de 0,67. A redução do IB é diretamente proporcional ao IB inicial e variou de 0,46 por ano para IB menor que 1, e até 0,81 por ano para IB entre 4 e 6. Os autores também compararam a

redução do IB em pacientes que fizeram monoterapia com a sulfona, antes da introdução da PQT e verificaram que a redução foi de 0,68 por ano, praticamente igual a dos que fizeram a PQT.

Nenhum dos casos de Li Huang Ying *et al.*⁴⁸ e Katoch *et al.*⁴⁹ alcançaram a negatificação do IB em 2 anos de tratamento com MDT. Ramesh *et al.*⁵⁰, em 100 casos avaliados, verificaram que 48% negatificaram em 2 anos. Negatificação dentro dos dois anos foi também observada por Naik *et al.*⁵¹ (53%), Ganapati⁵² (67%) e Sheela⁵³ (76%).

Vijayakumaram *et al.*⁵⁴, avaliaram 262 pacientes multibacilares tratados com a PQT/OMS por 2 anos. Destes, 60,7% tinham IB menor ou igual a dois, e 39,3% tinham IB maior que 2. Dentre os com IB menor ou igual a 2,71, 6% negatificaram em 3 anos, e dentre os com IB maior que 2,26, 2% negatificaram nesse período.

Amenu *et al.*⁵⁵, avaliando 220 pacientes que fizeram PQT-OMS por 2 anos, verificaram que a redução do IB foi de 0,85 por ano. Quanto mais tardiamente diagnosticados, menor a redução do IB. Em 172 pacientes, seguidos até a negatificação, 72 negatificaram antes dos 3 anos, e 100 negatificaram após 3 anos. Nestes, quanto maior o IB e mais próximo ao pólo virchoviano mais lenta a negatificação. No caso relatado por Suneetha⁴⁶, o IB inicial era 3, ao final do primeiro ano 1 e aos 18 meses 0,5.

Kumar *et al.*⁵⁶, analisando a negatificação baciloscópica em pacientes tratados com a PQT-OMS verificaram que pacientes com IB >2 levam mais tempo para negatificar. Pacientes com IB entre 2 e 3 levam em média 45,1 meses; com IB 4,61, 5 meses e com IB entre 5 e 6, 69,1 meses. Verificaram também dos pacientes do pólo virchoviano, como os do presente estudo, menos de 6,5% negatificaram ao final de 24 meses.

No estudo de Villahermosa *et al.*⁴⁵, todos pacientes tinham IB inicial maior que 2, apenas um negatificou ao final dos dois anos e este pertencia ao grupo ROM.

No presente estudo, a redução do IB foi igual nos dois grupos. No grupo controle foi de 0,5 por ano e 0,67 por ano no grupo teste, similar ao dos estudos acima. Com base nos estudos, pode-se verificar que a redução da carga bacilar não depende unicamente do tratamento realizado, mas também da capacidade imunológica do paciente.

No presente estudo a melhora histológica foi mais evidente e precoce, que a melhora clínica e baciloscópica. Do aspecto inicial de hanseníase virchoviana ativa, com bacilos íntegros, verifica-se já ao final do primeiro ano de tratamento um quadro regressivo. Embora ainda se encontrem uma grande quantidade de bacilos, estes se apresentam morfológicamente fragmentados (granulosos).

Avaliações histológicas semelhantes ao deste estudo são escassas. McNair *et al.*⁴³, estudando pacientes tratados com a PQT-OMS, verificaram que de 19 pacientes tratados por um ano apenas um caso estava inativo, 13 regressivos e 5 ainda apresentavam quadro ativo; em 41

pacientes tratados por dois anos, 18 estavam inativos, 21 regressivos e apenas 2 ainda estavam ativos. No grupo que fez 2 anos de tratamento de 8 casos clinicamente ativos apenas 2 mostravam atividade na histopatologia.

A negativação baciloscóptica nos esfregaços cutâneos (IB) é mais rápida que nos cortes histológicos. Wabitsch e Meyers⁵⁷, estudando 782 biópsias coletadas de 195 pacientes verificaram a presença de bacilos ou de fragmentos de bacilos até 66 meses após o início do tratamento.

Sharma *et al.*⁵⁸ estudando 25 pacientes que negatavam a bacilosopia cutânea após 24 a 39 meses de PQT-OMS, verificaram que 16 casos (64%) apresentavam bacilos fragmentados nos cortes histológicos.

Também nos cortes histológicos a regressão dos granulomas ocorreu mais rapidamente que a negativação bacilar, segundo Cree *et al.*⁵⁹. No caso relatado

por Suneetha⁴⁶, a biopsia inicial mostrava hanseníase dimorfa-virchoviana ativa, com granulomas atingindo 70% do fragmento cutâneo. Um ano após tratamento houve redução de 40% da extensão do granuloma.

No presente estudo, os achados baciloscópicos, histológicos e clínicos foram similares aos da literatura. O esquema alternativo com associação de três drogas bactericidas utilizado neste estudo, e também por Mane *et al.*⁴⁴ e Villahermosa *et al.*⁴⁵, demonstram a mesma eficácia e segurança da PQT-OMS, podendo ser utilizada em pacientes com intolerância à sulfona e principalmente para pacientes que se recusam a tomar a clofazimina devido a pigmentação cutânea.

Novos estudos devem ser realizados, com um número maior de pacientes, para confirmação destas observações.

REFERÊNCIAS

- 1 Faget GH et al. The promin treatment of leprosy: a progress report. *Int j lepr other mycobact dis* 1966; 34(3):298-310.
- 2 Opromolla DVA. Contribuição ao estudo da terapêutica da lepra (hanseníase)[tese]. Bauru: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru; 1972.
- 3 Souza Lima L. Histórico e importância da Sulfonoterapia. In: Brasil. Ministério da Educação e Saúde. Departamento Nacional de Saúde. Serviço Nacional de Lepra. Estado atual da terapêutica da lepra. São Paulo: Imprensa Oficial; 1953. p.23-9.
- 4 Jacobson RR, Trautman JA. The treatment of leprosy with sulphones: the original Faget's 22 patients: a follow up of thirty years under sulphonotherapy. *Int j lepr other mycobact dis* 1971; 39:71-8.
- 5 Jacobson RR. Treatment. In: Hastings RC. *Leprosy*. Edimburg: Churchill Livingstone; 1985. p. 193-222.
- 6 Shepard CSC. Multiplication of "*Mycobacterium leprae*" in the foot-pad of the mouse. *Int j lepr* 1962; 30: 291-3.
- 7 Rees JRW, Valentine RC. The appearance of dead leprosy bacilli by light and electron microscopy. *Int j lepr*. 1962; 30:1-9.
- 8 Ridley DS, Hilson GR. A logarithmic index of bacilli in biopsies. I. Method. *Int j lepr other mycobact dis* 1967; 35(2):184-6.
- 9 Waters, M.F, Rees, R.J. Changes in morphology of *Mycobacterium leprae* in patients under treatment. *Int j lepr* 1962; 30:266-77.
- 10 Browne SG, Hogerzeil LM. "B- 663" in the treatment of leprosy: preliminary report of a pilot trial. *Lepr rev* 1962; 33:6-10.
- 11 Opromolla D.V.A. Primeiros resultados com a "Rifamicina SV" na lepra lepromatosa. In: Congresso Internacional de Leprologia, 8, Rio de Janeiro, 1963 Anais. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de de lepra, 1963; 2:346-55.
- 12 Belda W, Margarido LC, Marlet JL, Martinez EALW, Kliemann TJA, Lombardi C, et al. Estudo comparativo das médias móveis dos índices baciloscóptico e morfológico em pacientes de hanseníase virchoviana tratados pela Rifampicina e pel Diamino-Difenil Sulfona. *Rev. saúde pública* 1979; 13:80-91.
- 13 Rees JRW. Experimental and clinical studies on rifampicin in the treatment of leprosy. *Br med j* 1970; 1:89-92.
- 14 Shepard, C.C.; Levy, L.; Fasal, P. Rapid bactericidal effect of Rifamycin on the experimental infection by *M. leprae*. *Am j trop med hyg* 1972; 21:446-9.
- 15 Waters MFR, Rees RJW, Pearson JMH, Laig ABG, Helmy HS, Gelber RH. Rifampicin for lepromatous leprosy: nine years experience. *Br med j* 1978; 1(6106):133-6.
- 16 Opromolla, DV, Tonello, CJ, McDougall AC, Yawalkar SJ. A controlled trial to compare the therapeutics effects of dapsone in combination with daily or once-monthly rifampin in patients with lepromatous leprosy. *Int j lepr other mycobact dis* 1981; 49:393-7.

- 17 Ministério da Saúde (BR). Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde. Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária. Normas Técnicas e Procedimentos para Utilização dos Esquemas de Poliquimioterapia no Tratamento da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 1989
- 18 Who Study Group. Chemotherapy of leprosy for control programmes. Geneva: World Health Organization, 1982. Tech Rep Ser 675.
- 19 Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional de Saúde. Guia de controle da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 1994.
- 20 World Health Organization. Global leprosy situation. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82(25):225-32.
- 21 Penna GO. Treatment of leprosy with WHO's standard fixed duration chemotherapy. *Rev soc bras med trop* 1995; 28(3):167-8.
- 22 Grosset JH. Progress in the Chemotherapy of leprosy. *Int j lepr other mycobact dis* 1994; 62(2):268-77.
- 23 Shaw IN, Cristian M, Jesudasan K, Kurian N, Rao GS. Effectiveness of multidrug therapy in multibacillary leprosy: a long term follow-up of 34 multibacillary leprosy patients treated with multidrug regimes til skin smear negativity. *Lepr rev* 2003; 74:141-7.
- 24 World Health Organization. Global leprosy situation. *Wkly epidemiol rec* 2005; 80(34):289-95.
- 25 Ji B, Perani EG, Petinon C, Grosset JH. Bactericidal Activities of Combinations of New Drugs against *Mycobacterium leprae* in Nude Mice. *Antimicrob agents chemother* 1996; 40(2):393-9.
- 26 Ji B, Perani EG, Grosset JH. Bactericidal activities of single or multiple dose of various combinations of new anti-leprosy drugs and/or Rifampicin against *M. leprae* in mice. *Int j lepr other mycobact dis* 1992; 60 (4):556-61.
- 27 Opromolla, D.V.A. Novos rumos na terapêutica da hanseníase. *An bras dermatol* 1990; 65(2): 86-90.
- 28 Grosset JH, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, Beoletto C. Activity of Ofloxacin against *M. leprae* in the mouse. *Int j lepr other mycobact dis* 1988; 56:259-64.
- 29 Grosset JH, Ji B, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, N'Deli LN. Clinical trial of Pefloxacin and Ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int j lepr other mycobact dis* 1985; 58:581-6.
- 30 Guelpas-Lauras CC, Perani EG, Giroir AM, Grosset JH. Activities of Pefloxacin and Ciprofloxacin against *M. leprae* in the mouse. *Int j lepr other mycobact dis* 1987; 55:70-7.
- 31 Monk JP, Campoli-Richards DM. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic and therapeutic use. *Drugs* 1987; 33:346-91.
- 32 Wolfson JS, Hooper D. The fluorquinolones: structures, mechanism of action and resistance and spectra of activity in vitro. *Antimicrob agents chemother* 1985; 28:581-6.
- 33 N'Deli L, Guelpas-Lauras CC, Perani EG, Grosset JH. Effectiveness of Pefloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int j lepr other mycobact dis* 1990; 58:12-8.
- 34 Ji B, Jamet P, Perani EG, Sow S, Lienhardt C, Petinon C, et al. Bactericidal Activity of single dose of Clarithromycin plus Minocycline, with or without Ofloxacin, against *Mycobacterium leprae* in patients. *Antimicrob agents chemother* 1996; 40(9):2137-41.
- 35 Gelber R.H. Activity of minocycline in *M. leprae* infected mice. *J infect dis* 1987; 156:236-9.
- 36 Gelber RH, Siu P, Tsang M, Alley P, Murray LP. Effect of low-level and intermittent minocycline therapy on the growth of *M. leprae* in mice. *Antimicrob agents chemother* 1991; 35(5):992-4.
- 37 Gelber RH, Siu P, Tsang M, Murray LP. The minimal bactericidal dietary concentration of minocycline for *M. leprae* infected mice is very low and similar to its minimal inhibitory dietary concentration. *Int j lepr other mycobact dis* 1992; 60:276-7.
- 38 Gelber RH, Fukuda K, Byrd S, Murray LP, Tsang M, Rea TH. A clinical trial of minocycline in lepromatous leprosy. *Br med j* 1992; 304 (6819):91-2.
- 39 Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int j lepr other mycobact dis* 1966; 34(3):255-73.
- 40 Ridley DS. Bacterial indices. In: Cochrane R & Davey TF. *Leprosy in theory and practice*. 2 ed., Bristol: John Wright; 1964. p.620-22.
- 41 Ridley DS, Job CK. The pathology of leprosy. In: Hastings RC. *Leprosy*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1985. p. 100-33.
- 42 Zar JH. *Biostatistical analysis*. 3 ed. New Jersey: Prentice Hall; 1996.

- 43 McNair NA, Revankar CR, Ganapati R. Clinical, bacteriological and histopathological assessment of multibacillary leprosy cases after 1 and 2 years multidrug therapy. Preliminary communication. *Lepr rev* 1987; 58(2):182-6.
- 44 Mane I, Cartel JL, Grosset JH. Field trial on efficacy of supervised monthly dose of 600mg rifampin, 400mg ofloxacin and 100mg minocycline for the treatment of leprosy; first results. *Int j lepr other mycobact dis* 1997; 65:224-9.
- 45 Villahermosa LG, Fajardo TF, Abalos RM, Cellona RV, Balgon MV, Dela Cruz EC, Walsh GP and Walsh DS. Parallel assessment of 24 monthly doses of Rifampin, Ofloxacin, and Minocycline versus two years of World Health Organization Multi-Drug Therapy for Multi-Bacillary Leprosy. *Am j trop med hyg* 2004; 70(2):197-200.
- 46 Suneetha S, Reddy R. Histological resolution and bacterial clearance with pulse ROM therapy in borderline lepromatous leprosy. *Int j lepr other mycobact dis* 2001; 69(1):53-4.
- 47 Kishore BN, Shetty JN. Bacterial clearance with WHO – recommended multidrug regimen for multibacillary leprosy. *Indian j lepr* 1995; 67(3):301-8.
- 48 Li Huan-Yng, Yu Xio-Lu, Zhang Mao-Sheng. Short term MDT in MB leprosy- Review of 80 cases of two provinces of China. *Int j lepr other mycobact dis* 1989; 57:622-7.
- 49 Katoch K, Ramu G, Ramanathan U. Follow-up of BL/LL patients on a slightly modified WHO regimen of MDT. *Indian j lepr* 1987; 59:36-43.
- 50 Ramesh V, Misra RS, Saxena U. Multidrug therapy in multibacillary leprosy; experience in a urban leprosy center. *Int j lepr other mycobact dis* 1992 March; 60(1):13-7.
- 51 Naik SS, Bhanage ND, Sawant K. A bacteriological assessment of multibacillary cases in leprosy colonies after 4 1/2 years of MDT. *Indian j lepr* 1988; 60:393-9.
- 52 Ganapati R, Pai VV, Shrof HJ, Gandelwar K. Rate of decline in bacterial index in leprosy; observations after three different chemotherapeutic interventions. *Int j lepr other mycobact dis* 1997; 65(2):364-6.
- 53 Sheela GR, Gopa AK, Gandelwar KL. Multidrug therapy in multibacillary leprosy cases in a urban context- a study in Bombay. *Indian j lepr* 1989; 61(2):190-5.
- 54 Vijayakumaran P, Jesudasan K, Manimozhi N. Fixed-duration therapy (FDT) in multibacillary leprosy; efficacy and complications. *Int j lepr other mycobact dis* 1996; 64(2):123-7.
- 55 Amenu A, Saunderson P, Desta K, Byass P. The pattern of decline in bacillary index after 2 years of WHO recommended multiple drug therapy: the AMFES cohort. *Lepr rev* 2000; 71(3):332-7.
- 56 Kumar A, Girdhar A, Girdhar BK. Pattern of bacillary clearance in multibacillary leprosy patients with multidrug therapy. *Acta leprologica* 2003;12(3):123-8.
- 57 Wabistsch KR, Meyers WM. Histopathologic observations on persistence of *Mycobacterium leprae* in the skin of multibacillary leprosy patients under chemotherapy. *Lepr rev* 1988; 59(4): 341-6.
- 58 Sharma A, Sharma VK, Rajwashi A, Das A, Kaur I, Kumar B. Presence of *M. leprae* in tissues in slit skin smear negative multibacillary (MB) patients after WHO- MBR. *Lepr rev* 1999; 70(3):281-6.
- 59 Cree IA, Coghill G, Subedi AMC, Abbot NC, Butlin SR, Samson PD, et al. Effects of treatment on the histopathology of leprosy. *J clin pathol* 1995; 48:304-7.

