

ÍNDICES BACILOSCÓPICOS E MORFOLÓGICO NA HANSENÍASE APÓS DOZE DOSES DO ESQUEMA POLIQUIMIOTERÁPICO (PQT/OMS)

Joel Carlos Lastória¹
 Maria Stella Mello Ayres Putinatti²
 Suzana Madeira Diório³
 Lazara Moreira Trino⁴
 Carlos Roberto Padovani⁵

Bacilloscopic and morphologic indexes in leprosy after twelve doses of multidrug therapy (WHO/MDT)

RESUMO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* e que ainda apresenta altas taxas de prevalência nas regiões norte, nordeste e centro-oeste do Brasil. Atualmente, o esquema poliquimioterápico (PQT) preconizado para os pacientes multibacilares tem duração de 12 meses; após o término da última dose esses pacientes recebem alta, sem a necessidade de qualquer avaliação bacteriológica. No presente estudo avaliou-se os índices baciloscópico (IB) e morfológico (IM) de 73 pacientes multibacilares, no momento do diagnóstico e ao final de 12 doses da PQT. Após o término das 12 doses, o IM foi positivo em 20,54% deles, sendo todos virchovianos; esses pacientes continuaram a receber a medicação até 24 meses, persistindo a positividade em 4,11% deles; estes continuaram com a medicação até a negatificação do IM. Neste sentido, os autores sugerem que os IB e IM deveriam ser realizados ao final do tratamento e, nos casos de positividade do IM, os pacientes poderiam continuar recebendo a medicação por 24 meses ou mais, evitando, assim, possíveis recidivas e transmissão. A mesma recomendação é feita para pacientes portadores de alguma imunodeficiência.

Palavras-chave: hanseníase, tratamento, índice morfológico

Lastória JC, Putinatti MSMA, Diório SM, Trino LM, Padovani CR. Índices baciloscópicos e morfológico na hanseníase após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). *Hansen Int* 2006; 31(1): 15-21.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, highly prevalent in Brazil. The recommended treatment for the multibacillary forms is the 12 months of the multidrugtherapy, afterwards patients are discharged without any need of bacteriological evaluation. The authors evaluated 73 multibacillary leprosy patients and evaluated the morphologic index before and after treatment. All borderline forms were negative and 20.54% of the bacilloscopic indexes were positive in the lepromatous form. These patients continued to receive the medication up to 24 months, and still 6.97% were positive. The authors suggest that the bacilloscopic and morphologic indexes should be done at the end of the treatment and in the positive morphologic index cases. Such patients should continue receiving the medication for 24 months, avoiding thus possible relapses and transmission. The same is recommended for immunosuppressed patients.

Recebido em 13/04/2006.
 Última correção em 20/04/2007.
 Aceito em 23/04/2007

- 1 Joel Carlos Lastória. Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP. Departamento de Dermatologia e Radioterapia. Distrito de Rubião Júnior, s/nº. Botucatu-SP. CEP 18.618-000. lastoria@fmb.unesp.br. Prof. Assistente Doutor do Depto de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP
- 2 Médica. Profa. colaboradora do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.
- 3 Bióloga, Pesquisadora Científica V, chefe da Equipe Técnica de Microbiologia do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru.
- 4 Bióloga da Equipe Técnica de Microbiologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru.
- 5 Livre Docente. Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, granulomatosa, causada pelo bacilo álcool-ácido-resistente, *Mycobacterium leprae*,¹⁻⁴.

Pode apresentar-se sob quatro formas clínicas, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro: indeterminada (I) e dimorfa (D), e as estáveis, polarizadas, tuberculóide (T) e virchoviana (V). Com finalidade operacional e para facilitar o diagnóstico e tratamento, hoje se utiliza a classificação baseada na quantidade de bacilos, isto é, na possibilidade menor ou maior do risco de infecção, sendo consideradas as formas paucibacilares (PB) e multibacilares (MB)^{5,6}.

Em 1999, Opromolla⁷ chamou a atenção para as mudanças na definição do paciente considerado MB. A princípio, o índice baciloscópico (IB) – estimativa do número de bacilos no esfregaço que segue a escala logarítmica de Ridley⁸ – era menor ou igual a dois; depois, todos os indivíduos com baciloscopia positiva e, finalmente, todos os pacientes com baciloscopia negativa, mas que apresentassem mais de cinco lesões cutâneas^{5,7,9}. Relatou ainda que, já enfrentávamos a dificuldade da coleta da baciloscopia em campo, bem como sua avaliação laboratorial.

Em 1990, o Ministério da Saúde/Brasil¹⁰⁻¹¹, seguindo orientações da Organização Mundial de Saúde (OMS), iniciou a poliquimioterapia (PQT) para o tratamento da hanseníase, sendo indicado para as formas PB seis doses em até nove meses e, para as MB, 24 doses em até 36 meses. A partir de 1998, com base em dados clínicos, laboratoriais e operacionais¹², entrou em vigência o tratamento com 12 doses, em até 18 meses, para os MB, sem a necessidade da realização da baciloscopia no término da última dose⁹.

Uma das razões para a não realização da baciloscopia é a queda lenta e gradual do IB decorrente da eliminação, também lenta, dos bacilos pelo sistema imunológico; nestes casos ele se mantém positivo por mais algum tempo, especialmente naqueles pacientes com IB inicial maior que 4+. Outra razão é que o índice morfológico (IM) – utilizado para descrever o aspecto morfológico dos bacilos no esfregaço; bacilos sólidos, considerados viáveis, apresentam-se intensa e uniformemente corados e o percentual destes, em relação ao total de bacilos examinados, representa o IM⁸ – provavelmente torna-se negativo durante o período de tratamento, sugerindo a morte bacilar. Estes fatos, aliados a problemas técnicos/operacionais, principalmente para a realização do IM, contribuíram para que a baciloscopia não fosse mais realizada como forma de controle de cura da hanseníase. Os pacientes recebem alta após o término do tratamento, sem a necessidade do resultado desse exame¹²⁻¹³. A

observação de que alguns de nossos pacientes, no final do tratamento com 12 doses, apresentaram IM positivo e, com a finalidade de avaliá-los, de acordo com o tratamento, realizamos o presente estudo.

OBJETIVO

Avaliar o IB e o IM no tratamento de hanseníase, comparando-se os resultados após a 12ª e a 24ª doses do mesmo.

Pacientes e Métodos

Pacientes: foram avaliados, no total, 193 pacientes portadores de hanseníase atendidos no Ambulatório de Referência para Hanseníase da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP-Unesp, que iniciaram tratamento nos anos de 2001 a 2005, de ambos os sexos e com idades variando de nove a 84 anos. Destes, 113 (58,5%) eram do sexo masculino e 80 (41,4%) do feminino. Quanto à baciloscopia, 120 (62,18%) foram classificados como MB e 73 (37,82%) como PB. Entre os MB, 73 completaram o período de análise.

Métodos: material proveniente de esfregaços dérmicos de lesões cutâneas ou de lóbulos das orelhas, joelhos e cotovelos dos 73 pacientes (n=73), classificados como MB, foi coletado para análise do IB e IM. A classificação inicial obedeceu aos critérios adotados pelo VI Congresso Internacional de Leprologia, Madri, 1953¹⁴. Pacientes classificados como T em reação tipo 1¹⁵ foram considerados PB^{1,6,14,16-18}. O material foi coletado antes do início do tratamento e na 12ª dose^{5-6,12}. Os indivíduos que apresentaram IM positivo na 12ª dose, mantiveram o esquema padrão (PQT/MB) até a 24ª dose, quando novamente foi coletado material para baciloscopia; os pacientes que persistiram com a positividade do IM, mantiveram o tratamento até a negativação do mesmo.

Os exames baciloscópicos, com determinação do IB e IM, foram realizados no Instituto “Lauro de Souza Lima”, Bauru, SP, de acordo com as técnicas preconizadas^{5,6}.

Avaliação dos resultados: foram avaliados estatisticamente¹⁹, utilizando-se distribuição de freqüências de ocorrências com intervalos de 95% de confiança para a proporção de positividade nos períodos de tempo de tratamento e teste de duas proporções para a comparação da positividade do IM, segundo o sexo.

RESULTADOS

Os resultados do IM após a 12ª dose, entre os pacientes MB, de acordo com a faixa etária e sexo, estão expressos na tabela 1.

Tabela 1. Distribuição do índice morfológico entre os pacientes multibacilares de acordo com a faixa etária e sexo, na 12ª dose da poliquimioterapia (n=73).

Idade (anos)	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	^a IM -	^b IM +	IM -	IM +
< 15	-	-	1(4,55%)	1(33,33%)
15 – 29	2(5,55%)	-	5(22,73%)	-
30 - 39	4(11,12%)	2(16,67%)	4(18,18%)	-
40 - 49	10(27,78%)	8(66,66%)	2(9,09%)	-
>50	20(55,55%)	2(16,67%)	10(45,45%)	2(66,67%)
Total	36	12	22	3

Fonte: Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

a = índice morfológico negativo; b = índice morfológico positivo

De acordo com a tabela acima, observou-se que 48 (65,75%) dos pacientes eram do sexo masculino e 25 (34,25%) eram do feminino. No total, 15 (20,54%) apresentaram IM positivo ao final das 12 doses; a positividade, em relação ao sexo, foi de 12 (16,43%) e três (4,10%), para masculino e feminino, respectivamente.

Nos pacientes do sexo masculino, com IM positivo, a ocorrência se deu a partir de 30 anos de idade, sendo que a faixa entre 40 e 49 anos apresentou a maior frequência de casos; no feminino, a faixa etária predominante

foi acima de 50 anos. Na faixa etária abaixo de 15 anos, observou-se dois pacientes do sexo feminino.

Antes do início do tratamento, entre os pacientes PB, apenas três (2,5%), que foram classificados como T reacionais, apresentaram IB positivo e entre os MB, todos (100%); 23 (31,50%) dos pacientes MB apresentaram IM positivo.

A figura 1 mostra o comportamento dos IB e IM, entre os pacientes MB, de acordo com o tempo do tratamento.

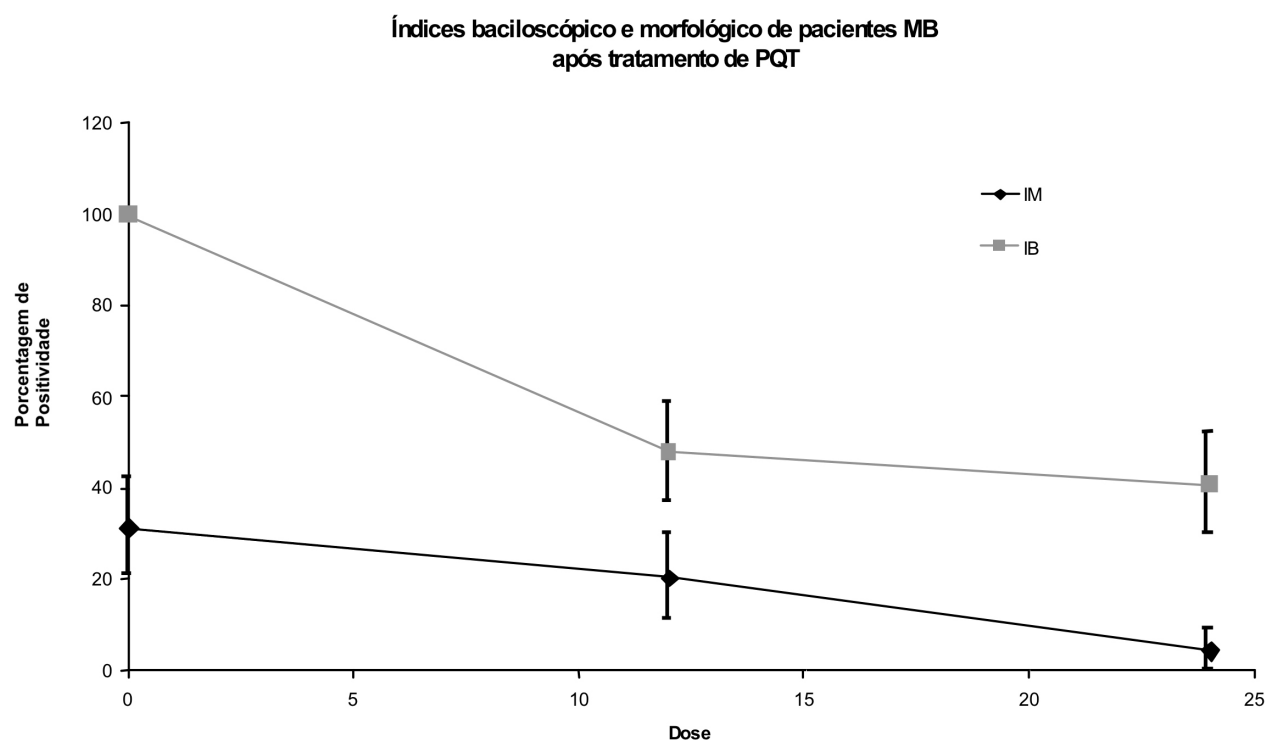


Figura 1. Índices baciloscópico e morfológico de 73 casos multibacilares após tratamento com doze e vinte e quatro doses da poliquimioterapia.

Tabela 2. Limites de confiança da porcentagem dos índices morfológico e bacilosκόpico segundo o momento de avaliação (n=73).

Antes	12º dose	24º dose
IM(+) = 31,50%	IM(+) = 12M + 3F = 15 = 20,54%	IM(+) = 3 = 3,11%
IM(-) = 68,50%	IM(-) = 36M + 22F = 58 = 79,45%	IM(-) = 70 = 95,84%
IM(+) = 31,50%	IM(+) = 20,55%	IM(+) = 4,11%
20,84% ≤ IM(+) ≤ 42,16%	11,28% ≤ IM(+) ≤ 29,82	0,00% ≤ IM(+) ≤ 8,66%
Antes	12º dose	24º dose
IB(+) = 100%	IB(+) = 58,90	IB(+) = 41,09%
IB(-) = 0%	IB(-) = 41,10%	IB(-) = 58,90%
IB(+) = 100%	IB(+) = 58,90%	IB = 41,09%
100% ≤ IB(+) ≤ 100%	40,19% ≤ IB(+) ≤ 47,61%	29,80% ≤ IB(+) ≤ 52,38%

Pelos limites de 95% de confiança verificou-se queda significativa dos índices nos momentos avaliados.

Em relação ao IB, na 12ª dose, 43 (58,90%) dos pacientes MB apresentaram baciloscopia positiva. Esses pacientes foram acompanhados até a 24ª dose, sendo que 30 (41,1%) ainda permaneceram com positividade.

Quanto ao IM, na 12ª dose, 15 (20,54%) dos pacientes MB, apresentaram positividade. Estes continuaram a receber a PQT, sendo novamente avaliados na 24ª dose; três (4,11%) deles ainda mantiveram essa positividade e, portanto, continuaram a receber o tratamento. A PQT foi mantida até a negatificação do IM, o que ocorreu somente entre a 30ª e 36ª doses. Em todos os pacientes observou-se melhora clínica após o término das 12 doses.

A tabela 3 mostra a distribuição dos indivíduos MB de acordo com o IM, sexo e forma clínica, na 12ª dose da PQT.

Tabela 3. Distribuição do índice morfológico de acordo com sexo e forma clínica, na 12ª dose da poliquimioterapia (n=73).

Forma Clínica	Masculino		Total masc.	Feminino		Total fem.
	IM+	IM-		IM+	IM-	
D	0	17	17	0	15	15
V	12	19	31	3	7	10
TOTAL	12	36	48	3	22	25

Fonte: Ambulatório da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP

Observou-se que apenas os pacientes da forma V apresentaram positividade do IM ao final da 12ª dose medicamentosa.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que 62,18% dos pacientes (n=193) eram da forma MB e 37,82% da PB. Em relação ao sexo, 58,5% eram do masculino e 41,5% do feminino; entre os pacientes MB (n=73), 65,75% eram homens e 34,25% mulheres. Esses índices estão de acordo com os descritos na literatura, com proporção semelhante de três masculinos para um feminino²⁰⁻²³. Quanto à faixa

etária, as idades variaram de nove a 84 anos, com maior incidência da doença na faixa de idade produtiva dos indivíduos. Essas observações também estão de acordo com os dados da literatura que evidenciam grande variação nesse aspecto²⁰⁻²³.

Entre os pacientes PB, apenas 2,5% apresentaram IB positivo antes do início do tratamento. Eram da forma T com reação tipo¹⁵. Esses pacientes, de acordo com alguns autores, são considerados T reacionais^{6,14,16,18,24} e podem ser superpostos aos BT da classificação de Ridley e Jopling²⁵ e aos T secundários, posteriormente considerados por Ridley²⁶, em 1987^{18,27}. São ocasiões em que a baciloscopia pode estar positiva, com bacilos em pequeno número e granuloso, ou seja, inviáveis^{18,28}. No presente estudo foram encontrados um ou dois bacilos granuloso por esfregaço. Os indivíduos T reacionais podem permitir uma multiplicação bacilar ou ter um reconhecimento mais tardio dos antígenos e, no momento em que o fazem, promovem uma reação do tipo 1; são capazes de destruir e eliminar os bacilos, como um verdadeiro T^{6,16-18,26,28}, podendo ser considerados como PB¹⁸.

Todos os MB (100%) (n=73) apresentaram baciloscopia positiva antes do início do tratamento, no entanto, apenas 23 (31,5%) apresentaram IM positivo. O baixo índice de positividade do IM pode ser decorrente de problemas no momento da coleta do material, como a profundidade do corte, quantidade de tecido removido, o tamanho e espessura do esfregaço e, principalmente, o local da coleta. Os locais mais adequados são as áreas com lesões ativas (periferia) e com alteração de sensibilidade, onde a probabilidade de se encontrar bacilos é maior. Todas essas variáveis podem influenciar tanto no resultado do IB como no IM. Outro fator importante a ser considerado é que os bacilos variam muito em relação à coloração, podendo ocorrer diferenças em sua intensidade. Variações de tamanho, no comprimento e na largura de suas extremidades, também ocorrem com muita frequência. Mesmo em condições ideais, as opiniões podem divergir em relação à viabilidade do bacilo ou ao termo íntegro e bem corado, pois se sabe que os

critérios utilizados para avaliação da morfologia bacilar são muito subjetivos, levando invariavelmente a erros²⁹. Entretanto, se estas variáveis forem reduzidas, os resultados poderão ser confiáveis, quando as lâminas forem examinadas por técnicos bem treinados. O Ministério da Saúde recomenda que o IM seja realizado apenas nos centros de referência e, principalmente, nos casos MB com suspeita clínica de recidiva¹⁰.

Observou-se um predomínio de positividade do IM nos pacientes do sexo masculino, dado não comparável a literatura, provavelmente por falta de estudos desse tipo. É possível que esteja simplesmente relacionado ao fato dos indivíduos do sexo masculino, das formas MB, serem mais acometidos pela hanseníase.

A maioria dos pacientes (43/73 = 58,90%) apresentou IB positivo na 12ª dose, mas esse índice foi declinando no decorrer do tratamento; os demais pacientes (30/73 = 41,10%) apresentaram IB negativo durante esse período. Mesmo tendo sido suspensa a medicação, após a 12 doses, exceto naqueles com IM positivo, os 73 pacientes foram acompanhados até 24 meses, com positividade do IB ainda em 30 (40,09%) deles, diminuindo progressivamente, de acordo com os dados da literatura^{12,13,30}.

Em relação ao IM, 15 (20,54%) pacientes ainda permaneceram com positividade após a 12ª dose e, portanto, com bacilos considerados viáveis, mantendo possível a capacidade de transmitir a doença. Avelleira et al.³¹, 2003, ao avaliarem 10 pacientes altamente bacilíferos (IB maior ou igual a 4+), observaram que 30% deles ainda apresentavam bacilos viáveis ao final das 12 doses, comprovados por inoculação em coxim plantar de camundongos.

Esses resultados demonstram que entre um percentual importante de pacientes, a doença se mantém ativa e com possibilidade de transmissão. A suspensão da PQT e a conseqüente alta desses pacientes, precoces nesses casos, poderiam contribuir futuramente para o aparecimento de recidiva da doença, além de constituir-se em fator de risco para o desenvolvimento da resistência medicamentosa. Esses dados também sugerem que a maioria dos pacientes pode receber alta, mas naqueles casos em que o IM mostra-se positivo, talvez seja necessário manter o esquema padrão, realização avaliações periódicas, para acompanhar a evolução clínica da doença. Em todos os pacientes avaliados, inclusive naqueles com IM positivo ao término do tratamento, observou-se melhora clínica; essa melhora também foi observada por Avelleira et al.³¹.

Apesar da melhora clínica, os autores consideram importante a realização da baciloscopia, principalmente do IM, ao final das 12 doses da medicação. Por ser um exame pouco invasivo e de baixo custo, ele poderia ser útil na conduta clínica daqueles pacientes que ainda apresentassem IM positivo. Esses indivíduos poderiam continuar a receber a medicação até a 24ª dose, sendo avaliados periodicamente. De acordo com recomendação do Ministério da Saúde, alguns casos MB que iniciarem o tra-

tamento com numerosas lesões e/ou extensas áreas de infiltração cutânea, poderão apresentar pouca melhora clínica, necessitando de 12 doses adicionais de PQT³².

No presente estudo, isso foi realizado e observou-se que após esse período de medicação, apenas três (2,5%) pacientes ainda mantinham IM positivo. Esses indivíduos foram acompanhados e continuaram recebendo a medicação até a negatificação do IM, o que ocorreu entre a 30ª e 36ª doses de tratamento. Salzano et al.³³, também observaram a presença de bacilos viáveis ao exame anátomo-patológico corado por Ziehl-Neelsen/Faraco, em dois pacientes MB (DT e V) mesmo após a realização de 32 e 36 doses, respectivamente, da PQT/MB³³. Assim, os autores consideram o IM importante mesmo após esse período de tratamento, pois em um país considerado de alta endemia, todos os esforços para se evitar contágio, recidiva ou resistência aos medicamentos devem ser feitos.

Por outro lado, o IM inicial dos MB (n=73) foi positivo em apenas 31% dos casos. Isso pode significar que, em decorrência de problemas técnicos já descritos, esse valor de 20,54% encontrado ao final de um ano de tratamento pode estar subestimado, reforçando a necessidade do rigor técnico, tanto na coleta do material, como na análise laboratorial.

Observou-se, também, que esses resultados foram diretamente proporcionais à carga bacilar, no momento do diagnóstico. O IB dos pacientes da forma V foi, inicialmente, maior que 3+ em 100% dos casos. Os da forma D, por sua vez, apresentaram IB entre zero e 6+, sendo que todos os que apresentaram IB maior que 3+ (seis pacientes), sofreram episódios de reação tipo 1 ou reversa. Assim, de acordo com os resultados observados no presente estudo, os indivíduos da forma D mostraram IM negativos em 100% dos casos após a 12ª dose e apenas os V mantiveram esse índice positivo em 20,54% e, após 24 doses, 4,10%. No entanto, considerando-se apenas os pacientes V (41), obteríamos, respectivamente, 43,33% e 36,58%, índices considerados elevados. É possível que os indivíduos da forma D, por apresentarem algum nível de resistência intermediária entre as formas T e V, respondam melhor e mais rapidamente à terapêutica. A julgar pelos resultados, talvez o IM pudesse ser dispensado nos indivíduos da forma D, mas não nos da V. Por segurança, pela própria classificação operacional em MB e pela real dificuldade em diferenciar totalmente esses casos, os autores sugerem que deva ser realizado em todos os MB.

Avaliando-se cada caso individualmente, observou-se que dois pacientes com IM positivo (13,33%), haviam recebido tratamento anterior com monodose (Departamento Nacional de Dermatologia Sanitária), com IB negativo no momento da alta, há cerca de 10 anos; esse dado pode mostrar que, às vezes, mesmo com IB negativo, há possibilidade de recidiva da doença, fato ainda não bem explicado tratar-se de recidiva, reinfecção ou resistência medicamentosa. São casos que deverão ser avaliados

com maior seguimento e cuidado. Esse fato pode trazer a necessidade do seguimento clínico e até mesmo laboratorial desses pacientes, por maior tempo, pelo menos por cinco anos, conforme recomenda a norma técnica⁷. Um destes chegou à 30ª dose com IM positivo, havendo necessidade de se prolongar o tratamento; este paciente forneceu material para a verificação de possível resistência e recebeu a medicação até a comprovação desses resultados, que ocorreu na 36ª dose, com confirmação de não haver bacilos resistentes a droga.

Outros dois pacientes eram portadores de diabetes e um destes, ainda, transplantado renal. Embora não haja referências específicas em relação à hanseníase e diabetes, sabe-se que o diabetes mellitus pode propiciar ou agravar processos infecciosos em geral. Há relatos de observações da eclosão de quadros reacionais tuberculóides coincidindo com o diagnóstico de diabetes mellitus³⁴. Acredita-se que na reação tipo 1 haja uma multiplicação bacilar, eventualmente propiciada pelo diabetes, afirmação esta que deve ser confirmada com outros estudos desse tipo. Em relação ao indivíduo transplantado renal, também diabético, houve resposta terapêutica, mais demorada, com negativação do IM na 24ª dose. Nesse caso, em especial, não houve pronta resposta terapêutica em termos de IM, conforme relatos da literatura³⁵. É possível que fatores que levem a imunossupressão possam estar facilitando essas condições. Os autores sugerem que nesses casos, o tratamento

também deva ser continuado até a 24ª dose, ou que no mínimo, seja realizado o IM após a 12ª dose. Ainda, nos casos com IM positivo após a 24ª dose, o tratamento talvez deva ser continuado até a definição do mesmo. Finalmente, os autores enfatizam que todos os pacientes que fizeram parte deste estudo continuam em observação, na tentativa de verificação de cura completa.

CONCLUSÕES

Com base nos resultados do presente trabalho, conclui-se que:

- a) o esquema PQT de doze doses pode ser considerado satisfatório para a grande maioria dos pacientes (79,46%);
 - b) após 12 doses de PQT, 58,90% e 20,54% dos pacientes MB apresentaram, respectivamente, IB e IM positivos;
 - c) após 12 doses de PQT, apenas os pacientes da forma V apresentaram IM positivo;
 - d) após 24 doses de PQT, 4,10% dos pacientes apresentaram IM positivo;
 - e) crê-se de importância a avaliação do IB e do IM após 12 doses de PQT, para a continuidade ou não do tratamento.
- Finalmente, sugere-se que pacientes com IM positivo, podem completar 24 doses de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Opromolla DVA. *Mycobacterium leprae*. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de Hanseníase*. Bauru: Centro de Estudo Dr. Reynaldo Quagliato; 1981. p.36.
2. Lombardi CFJ. Hanseníase epidemiologia e controle. In: *História natural da hanseníase*. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo; 1990. p.13-20.
3. Bryceson ADM. Leprosy. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FLG. *Textbook of dermatology*. 5 ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1992. p.1065-83.
4. Nogueira MES, Vilani-Moreno FR, Arruda MSP, Baptista IM. *Imunologia*. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.27-42.
5. Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional da Saúde. *Guia de controle da hanseníase*. Brasília (DF); 1994.
6. Fleury, RN. *Patologia e manifestações viscerais*. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.63-71.
7. Opromolla DVA. Questão das 12 doses da PQT para Hanseníase. *Hansen int* 1999; 24(2):97-9.
8. *Guia Técnico Baciloscopia da Hanseníase*, 2nd ed. Wurzburg: D.L. Leiker & A.C. McDougall; 1987.
9. World Health Organization. Expert Committee on Leprosy. WHO Geneva; 1998. (Technical Seventh Report Series, n.874).
10. Ministério da Saúde (BR). *Normas técnicas para a eliminação da hanseníase no Brasil*. Brasília (DF); 2001.
11. Ministério da Saúde (BR). *Hanseníase: atividades de controle e procedimento*. Brasília (DF); 2001.
12. Ji B. Why multidrug therapy for leprosy can be shortened to 12 month. *Lepr rev* 1998; 69:106-9.

13. Gallo MEN, Alvim MFS, Nery JAC, Albuquerque ECAA. Estudo comparativo com dois esquemas poliquimioterápicos (duração fixa) em hanseníase multibacilar. *Hansen int* 1997; 22(1):5-14.
14. Memória do 6o. Congresso Internacional de Leprologia; 1953; Madri. 1344p.
15. Jopling WH. Leprosy reactions (reactional states). In: *Handbook of leprosy*. 2nd ed. London: Heinemann Medical Books; 1978. p.66-74.
16. Opromolla DVA. As reações tipo I [editorial]. *Hansen int* 2001; 26(2):89-90.
17. Lastória JC. A Reação de Mitsuda seriada na identificação das formas reacionais Tuberculóide e Dimorfa da hanseníase [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista de Botucatu, Faculdade de Medicina; 1990.
18. Lastória JC, Opromolla DVA, Fleury RN, Habermann F, Curi PR. Serial Mitsuda tests for identification of reactional borderline leprosy forms. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998;66(2):190-200.
19. Norman GR, Streiner DL. *Biostatistics: the bare essentials*. St. Louis: Mosby Years; 1994. p.260.
20. Cestari TF, Ferreira J, Loureiro R. Epidemiologia da hanseníase no Rio Grande do Sul. *An Bras Dermatol* 1989; 64(5):271-4.
21. Lana FCF. Situação epidemiológica da hanseníase no município de Belo Horizonte – MG – Período 92/97. *Hansen int* 2000; 25(2):121-31.
22. Santos LP, Rabay FO. Perfil epidemiológico da hanseníase no Município de Taubaté, SP, 1999. *Hansen int* 2001; 26(2):112-6.
23. Lastória JC, Macharelli CA, Putinatti MSMA. Hanseníase: realidade no seu diagnóstico clínico. *Hansen int* 2003; 28(1):53-5.
24. Souza Lima L, Souza Campos N. *Lepra tuberculóide: estudo clínico-histopatológico*. São Paulo: Renascença; 1947.
25. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity, a five-group system. *Int j lepr other mycobact dis* 1966; 34:255-73.
26. Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy. Histological interpretation and clinical application*. 2nd ed. Basle: Ciba; 1987. p.63.
27. Barreto JA. Manifestações de padrão tuberculóide reacional na hanseníase dimorfa: estudo histoquímico e imunohistoquímico comparativo, em biópsias cutâneas, entre reações tipo1 ocorridas antes e durante a poliquimioterapia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
28. Fleury RN. Dificuldades no emprego da classificação de Ridley e Jopling: uma análise morfológica. *Hansen int* 1989;14(2):102-6.
29. Madeira, S. Aspectos microbiológicos do *Mycobacterium leprae*. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.66-9, 126.
30. Albuquerque ECA, Gallo MEN; Nery JAC. A negativação baciloscóptica em hansenianos multibacilares após 12 e 24 doses de poliquimioterapia. *Rev Soc Bras Med Trop* 2001; 34(Suppl):91.
31. Avelleira JCR, Viana FR, Boechat AM, Alves LM, Madeira S. Persistência de bacilos viáveis em pacientes de hanseníase multibacilar altamente bacilíferos após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS). *Hansen int* 2003; 28(1):126-200.
32. Ministério da Saúde (BR). *Guia para o controle da hanseníase*. Brasília (DF); 2002.
33. Salzano V et al. Persistência de bacilos viáveis após tratamento multibacilar. *Anais do 10º Congresso Brasileiro de Hansenologia*. In: *Hansen int* 2005; 30(1): 128.
34. Fleury RN, Barreto JÁ, Bispo MD, Nakandakari S, Martelli ACC. Hanseníase: episódio reacional tuberculóide desencadeado precocemente após instalação de poliquimioterapia, em indivíduo inicialmente diagnosticado como multibacilar. *Hansen int* 2005; 30(2):195-200.
35. Scollard DM et al. The Continuing Challenges of Leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(2):338-81.

