

Persistência de bacilos viáveis em pacientes de hanseníase multibacilar altamente bacilíferos após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS)

João Carlos Regazzi Avelleira¹
Francisco Reis Vianna²
Alfredo Marques Boechat³
Larissa Mitraud Alves⁴
Suzana Madeira⁵

RESUMO:

Trabalho de investigação, com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento de doze doses com o esquema poliquimioterápico proposto pela Organização Mundial de Saúde em 10 pacientes de hanseníase virchoviana com índice baciloscópio igual ou maior que 4. Os pacientes foram submetidos ao tratamento por 12 meses, regularmente. Após o final do tratamento, foi feita retirada de material e inoculação em coxim plantar de camundongos, conforme a técnica de Shepard. Os resultados mostraram persistência de bacilos viáveis em três pacientes. Os autores, apesar da amostra pequena, observam que os mesmos resultados têm sido encontrados por outros autores sugerindo que talvez seja necessário tratar os pacientes com altos índices baciloscópio no início do tratamento, por mais tempo, na tentativa de evitar possíveis recidivas.

Unitermos: Hanseníase; terapêutica; inoculação.

INTRODUÇÃO

Recentemente o Ministério da Saúde (MS), baseado nas conclusões da reunião de peritos em hanseníase da Organização Mundial de Saúde – OMS (WHO, 1998), recomendou que o esquema poliquimioterápico (PQT/OMS) para tratamento da hanseníase em pacientes multibacilares (MB) poderia ter sua duração reduzida para doze doses (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2000). A recomendação da OMS baseava-se em dados clínicos, laboratoriais e operacionais, resumidos em editorial da *Leprosy Review*, pelo Dr. Ji Bahong, em 1998. Nesse, o autor referia que as mudanças ocorridas no decorrer dos anos nos critérios de classificação operacional para fins de tratamento dos pacientes em MB e paucibacilares (PB), acabaram por alocar no grupo MB um grande número de pacientes baciloscopicamente negativos. Por outro lado, dificuldades na realização do exame baciloscópio em algumas áreas endêmicas apontaram pela sua substituição na classificação dos pacientes em MB e PB pelo critério clínico do número de lesões, isto é, seriam considerados pacientes PB aqueles com menos de 5 lesões, e MB aqueles com 5 ou mais lesões. Ao mesmo tempo, havia sido verificada a regressão clínica da doença em casos de abandono de tratamento, recuperados posteriormente, e ausência de recaídas em pacientes tratados com 12 ou 24 doses, apesar do seguimento de 1 a 5 anos ainda ser considerado muito curto. (Ganapati et al., 1992)

Reforçando a argumentação, pesquisas laboratoriais e clínicas (Jl et al., 1996), demonstraram o poder bactericida do componente dapsona-clofazimina do esquema PQT, capaz de eliminar os mutantes resistentes a rifampicina em 3-6 meses, o que favoreceria um esquema de tratamento mais curto.

Finalmente, argumentava-se que operacionalmente esquemas mais curtos proporcionariam maior adesão ao tratamento, assim como o pequeno número de pacientes altamente bacilíferos não representariam aumento significativo nas taxas de recaída.

¹ Dermatologista, Diretor do IEDS-RJ - R. Diamantina 20/101 - Jardim Botânico - CEP: 22461-150, Tel: 22943387
e-mail: avelleira@unikey.com.br

² Médico do IEDS-RJ Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária, Rio de Janeiro

³ Médico do IEDS-RJ

⁴ Médico do IEDS-RJ

⁵ Pesquisadora Científica III do ILSL-SP

OBJETIVO

Avaliar a eficácia do esquema PQT/OMS na duração de 12 doses no tratamento de pacientes de hanseníase com índice baciloscópico igual ou maior que 4.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes:

Foram estudados 10 pacientes do sexo masculino, virgens de tratamento, com diagnóstico clínico, baciloscópico e histopatológico de hanseníase virchoviana (HV) e hanseníase borderline-virchoviana (HBV). Todos apresentavam índice baciloscópico (IB) igual ou maior que 4 com presença de bacilos íntegros (Tabela 1). O exame baciloscópico foi realizado segundo as normas preconizadas pelo MS, 1989. O material para exame histopatológico foi retirado com punch de 6 mm, processado e corado pela hematoxilina-eosina e Wade.

Tabela 1. Relação dos pacientes estudados e seus resultados de baciloscopia e histopatologia inicial.

Paciente	Baciloscopia	Histopatologia
JD	5,0	MHV
SCO	6,0	MHV
JRZS	4,0	MHV
LAN	4,0	MHV
JAS	4,3	MHV
NDF	4,5	MHV
JMR	5,25	MHV
LAS	5,25	MHV
JGSB	4,25	MHBV
JLCA	6,0	MHV

Regime de tratamento e acompanhamento:

Foi instituído o esquema padrão PQT/OMS para MB (rifampicina 600 mg e clofazimina 300 mg em dose mensal supervisionada mais dapsona 100 mg e clofazimina 50 mg auto-administradas diariamente), com duração de 12 meses, para todos os pacientes do estudo. Estes concluíram o tratamento com regularidade (12 doses em 12 meses), sendo avaliados clinicamente pelos médicos em consulta mensal.

Inoculação:

Ao término do tratamento, foi retirado um fragmento de biópsia, para inoculação em coxim plantar de camundongos (técnica de Shepard); após a coleta, o material foi imediatamente enviado ao Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru/SP, para processamento de acordo com protocolo descrito em Laboratory Techniques for Leprosy (WHO - 1987). Brevemente, a biópsia foi macerada em um homogenizador de tecidos contendo solução salina balanceada de Hank's; 10 µl da suspensão foram depositadas em uma lâmina de microscopia previamente marcada com 03 círculos de 1cm de diâmetro cada. O número de bacilos presentes na suspensão foi estimado através de cálculos matemáticos, e o valor ajustado para 10.000 (10⁴) bacilos/0,03ml. A inoculação foi realizada por via intradérmica, no coxim plantar traseiro esquerdo de 40 camundongos BALB/c, jovens e de ambos os sexos.

Dapsona (DDS) nas concentrações de 0,01%, 0,001%, 0,0001% foi incorporada à dieta (ração) e administrada diariamente. A rifampicina (10mg/kg) foi administrada uma vez por semana, durante 06 meses, através da técnica de gavage. O grupo controle não recebeu nenhuma droga.

Os animais foram sacrificados após 08 meses de inoculação, tempo em que o bacilo atinge o *plateau* máximo da curva de crescimento. O tecido do coxim plantar foi excisado e macerado de acordo com o protocolo utilizado para a biópsia do paciente, com posterior contagem do número de bacilos.

Avaliação dos resultados:

Foi considerado multiplicação bacilar significativa, o índice de = 100.000 (10⁵) bacilos/coxim plantar. O crescimento bacilar indica a presença de bacilos viáveis na biópsia que deu origem à inoculação. Multiplicação bacilar no grupo controle e ausência de multiplicação nos animais que receberam DDS ou rifampicina, sugerem que os bacilos são sensíveis às drogas; multiplicação bacilar em um animal que recebeu a droga, é sugestivo de resistência. Finalmente, quando não ocorre multiplicação bacilar em nenhum dos animais inoculados (controle e tratados), não é possível avaliar a sensibilidade ou resistência, por que existe a possibilidade dos bacilos já estarem mortos quando foram inoculados.

RESULTADOS

Evolução clínica:

Em todos os pacientes, ao final do período de tratamento, observou-se melhora clínica, representada por desinfiltração, pigmentação e redução acentuada do tamanho das lesões cutâneas.



Figura 1. Paciente JD antes do tratamento.
Figure 1. Patient JD before treatment.



Figura 2. Paciente JD após 12 meses de tratamento.
Figure 2. Patient JD after 12 doses treatment.



Figura 3. Paciente SCO antes do tratamento.
Figure 3. Patient SC before treatment.



Figura 4. Paciente SCO após 12 meses de tratamento.
Figure 4. Patient SC after 12 doses treatment.

Evolução baciloscópica:

Ao final de 12 meses houve redução do IB nos 10 pacientes. A média dos IB foi de 4,8 ao início do tratamento e de 3,4 ao final dos 12 meses (Tabela 2).

Inoculação:

Foi observada multiplicação bacilar (= 10⁵ bacilos/coxim plantar) em material proveniente de três pacientes entre os dez do total da amostra estudada. Não houve multiplicação bacilar em nenhum dos camundongos que receberam DDS ou rifampicina, sugerindo que os bacilos não eram resistentes às drogas utilizadas. (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os estudos nos quais se baseiam as recomendações para a diminuição da duração do tratamento fundamentam-se na probabilidade de que o novo esquema seja eficaz na grande maioria dos pacientes MB.

A hipótese apóia-se, fortemente, no poder bactericida do componente dapsona-clofazimina em eliminar os

Tabela 2. Demonstração da redução do índice baciloscópico (IB), por paciente, através da comparação dos índices baciloscópicos iniciais e ao término do tratamento.

Paciente	IB inicial	IB final	
JD	5,0	4,25	
SCO	6,0	5,0	
JRZS	4,0	2,5	
LAN	4,0	0,25	
JAS	4,3	4,0	
NDF	4,5	4,0	
JMR	5,25	NR	*2,5
LAS	5,25	4,0	
JGSB	4,25	4,25	
JLCA	6,0	3,25	
Média	4,8	3,4	

*realizado 1 ano após a alta

Tabela 3. Resultados de multiplicação bacilar após inoculação em coxim plantar de camundongo.

Paciente	Grupo Controle	Grupo Tratado
JD	POSITIVO	NEGATIVO
SCO	NEGATIVO	NEGATIVO
JRZS	NEGATIVO	NEGATIVO
LAN	NEGATIVO	NEGATIVO
JAS	POSITIVO	NEGATIVO
NDF	NEGATIVO	NEGATIVO
JMR	NEGATIVO	NEGATIVO
LAS	NEGATIVO	NEGATIVO
JGSB	NEGATIVO	NEGATIVO
JLCA	POSITIVO	NEGATIVO

mutantes resistentes a rifampicina. Embora isto possa ser verdadeiro em populações reduzidas do *Mycobacterium lepræ*, o mesmo pode não ocorrer em pacientes abrigando 10^{10} a 10^{12} bacilos. Nos trabalhos apresentados com pacientes MB recuperados após abandono do tratamento de 24 doses, além de não haver referência a baciloscopia inicial dos pacientes, observou-se melhores resultados no grupo que tomou entre 10 e 20 doses em comparação com o grupo que tomou até 10 doses, demonstrando o benefício do tratamento mais longo (Jl, 2001).

A possibilidade de alguns pacientes com carga bacilar elevada apresentarem recidiva, é real. Jamet *et al.* (1995), relatou 7 (20%) recidivas em 35 pacientes que haviam feito 24 doses com um seguimento de $72,7 \pm 17,3$ meses. Isto mostra que pacientes com IB igual ou maior que 4 apresentam maior risco de recidiva, mesmo quando tratados por mais tempo. Estes resultados foram confirmados por Girdhar *et al.* (2000), que acompanharam o número de recidivas em um grupo de 561 pacientes. Os mesmos autores observaram também que o número de recidivas continua aumentando à medida que se aumenta o tempo de seguimento. Portanto, pode ser que careçam de tempo maior de seguimento os estudos que não mostraram recidivas após 1-5 anos de acompanhamento em grupos tratados com 12 e 24 doses.

Poderíamos ainda dizer que os bacilos que se multiplicaram eram sensíveis às drogas do tratamento poliquimioterápico padrão, sugerindo assim que possa ter havido insuficiência de doses e não resistência bacilar.

Ji (2001), em recente editorial na *Leprosy Review*, cita os trabalhos anteriores e reconhece a necessidade de um tratamento mais prolongado neste grupo de pacientes. Observa que existe grande correlação entre a carga bacilar ao início do tratamento e recidiva, e que o IB ≥ 4 é considerado o mais importante fator de risco. Relata que, este grupo de recidivas observado em regime de tratamento de 24 doses,

provavelmente aumentará nos regimes de 12 doses. Refere, ainda, que se o tamanho deste sub-grupo de MB for grande, a política de eliminação e de tratamento mais curto para a hanseníase deve ser revista.

A questão em pauta, agora, é saber se é significativo o percentual de pacientes com IB ≥ 4 . Um estudo retrospectivo dos últimos 10 anos, realizado no Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária (IEDS), incluindo 788 pacientes MB, mostrou que este percentual não é desprezível, variando de 15,5 % a 31,8% por ano (média de 23,2%) (Tabela 4).

Tabela 4. Numero de pacientes e percentual de casos novos MB com índice baciloscópico ≥ 4 diagnosticados no IEDS – 1991 a 2000.

ANO	IB < 4	IB ≥ 4		Total de pacientes MB
		N	%	
1991	58	16	21,6	74
1992	62	29	31,8	91
1993	64	25	28,0	89
1994	71	17	19,3	88
1995	82	31	27,4	113
1996	53	18	25,3	71
1997	47	09	16,0	56
1998	38	07	15,5	45
1999	63	15	19,2	78
2000	67	16	19,2	83
TOTAL	605	183	23,2	788

Por este motivo, baseados em nossos resultados iniciais e nas publicações citadas acima, vemos com cautela o fato de que pela portaria do MS 200/2000 o exame baciloscópico não faz mais parte da rotina dos serviços que atendem os pacientes hansenianos. Acreditamos que estes resultados demonstram que se não forem criados novos parâmetros para reconhecimento deste grupo de MB, conforme proposto por Lemaster *et al.* (2001), existirão pacientes em risco de recidiva. É também claro, que por serem MB, continuarão a transmitir a hanseníase dificultando, assim, os esforços para a eliminação da endemia.

CONCLUSÃO

O presente trabalho apresenta 10 casos de pacientes MB, altamente bacilíferos, tratados com 12 doses de PQT/OMS. Foi demonstrada a presença de bacilos viáveis após o término do

tratamento em três pacientes (30%), por meio da técnica de inoculação em coxim plantar de camundongo. Este resultado é corroborado pelo que vem sendo constatado por outros pesquisadores, isto é, que pacientes altamente bacilíferos poderão necessitar de mais de 12 doses de tratamento.

ABSTRACT

The present study evaluate the efficacy of twelve doses of multidrug therapy, as suggested by World Health Organization, in ten lepromatous leprosy patients with mean

bacilloscopic index equal or higher than 4. The patients have taken the doses in twelve month-doses regularly. At the end of treatment a specimen was collected by punch biopsy and inoculated into mouse hind footpads according to Shepard's technique. Persistence of viable bacilli was demonstrated in three patients. In spite of the small number of patients, the same results have been found by other authors, showing that in highly bacilliferous leprosy patients, at the beginning of treatment, more doses may be required to prevent relapses.

Key-words: Leprosy, therapeutic, inoculation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. *Portaria 1073/GM*, 26 de setembro de 2000, Brasília.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. SNEPES-DNDS. *Normas Técnicas e Procedimentos para o Exame Baciloscópico em Hanseníase*. Brasília. 1989.
3. GANAPATI, R., SHROFF, H.J., GANDEWAR, K.L.L. *et al*. Five year follow-up of multibacillary leprosy patients after fixed duration chemotherapy. *Quaderni de Cooperazione Sanitaria*, n. 12, p. 223-229, 1992.
4. GIRDHAR, B.K.; GIRDHAR, A.; KUMAR, A. Relapses in multibacillary leprosy patients: effect of length of therapy. *Leprosy Rev.* v.71, p.144-53, 2000.
5. JAMET, P.; JI, B. and MARCHOUX CHEMOTHERAPY GROUP. Relapse after long-term follow-up of multibacillary patients treated by WHO multidrug regimen. *Int J Leprosy*, v. 63, n. 1, p.195-201, 1995.
6. JI, B. Why multidrug therapy for leprosy can be shortened to 12 months. *Leprosy Rev.* v. 69, p.106-109, 1998.
7. JI, B, PERANI, E.G.; PETINOM, C.; GROSSET, J.H. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mouse. *Antimicrob Agents Chemother.* n. 40, p. 393-399, 1996.
8. JI, B. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Leprosy Rev.* v. 72, n.1 p. 3-7, 2001.
9. LEMASTER, J.W.; SHWE, T.; BUTLIN, C.R.; ROCHE, P.W. Prediction of "highly skin smear positive" cases among MB leprosy patients using clinical parameters. *Leprosy Rev.* v.72, n.1, p. 23-28, 2001.
10. SHEPARD, C.C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *J. Exper Méd.*, n.112, p, 445-454, 1965.
11. WHO. *Laboratory Techniques for Leprosy*. World Health Organization, Geneva. 1987.
12. WHO. Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. WHO Technical Report Series, No.874. *World Health Organization*. Geneva, 1998.