

# PREVALÊNCIA DE SULFONO RESISTÊNCIA EM PACIENTES HANSENIANOS DO MUNICÍPIO DE BAURU, ESTADO DE SÃO PAULO

Holmes Campanelli COSTA \*  
 Diltor Vladimir Araujo OPRMOLLA \*\*  
 Suzana MADEIRA \*  
 Flávio Badin MARQUES \*\*\*  
 Antonio Carlos Ceribelli MARTELLI\*\*\*  
 Sommei URA \*\*\*

**RESUMO** - O presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência de sulfono-resistência na população de pacientes hansenianos virchovianos do município de Bauru, Estado de São Paulo. Em uma população total de 349 pacientes virchovianos, em registro ativo no município, dos quais 205 já estavam com mais de 5 anos de tratamento (pacientes com risco de resistência), 30 (14,63%) apresentaram suspeita clínica de resistência (Índice Baciloscópico igual ou maior que 3+). 10 pacientes mostraram seus bacilos resistentes a diamino difenil sulfona (DDS), evidenciando uma proporção de 2,86%. Em função dos dados os autores concluem e recomendam a urgência no processo de implantação da poliquimioterapia no país.

**Palavras Chave:** Prevalência, Sulfono-resistência, Hanseníase, *Mycobacterium leprae*.

## 1. INTRODUÇÃO

FLOCH, em 1948, foi um dos primeiros a chamar a atenção sobre a possibilidade da resistência do Bacilo de Hansen as sulfonas.

Depois vários hansenologistas (4,6,11,12,14,16, 18,19,21,22,28)

demonstraram suas preocupações, discutindo e levantando dados sobre a possível emergência de resistência do *Mycobacterium leprae* à sulfona.

Em 1953, no CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA DE MADRID, foram discutidos alguns casos de recaídas e no

CONGRESSO DE TOKIO, em 1958, outros casos são apresentados, salientando-se então a necessidade de mais estudos a esse respeito.

SOUZA LIMA & ARANTES, em 1963, apresentaram um estudo sobre sulfono-resistência sob o ponto de vista clínico, alertando para as consequências desastrosas dessa situação, preconizando, já naquela época, o emprego de terapêutica com múltiplas drogas.

Apesar disso o assunto não despertou a atenção da maioria dos autores porque não havia ainda como provar experimentalmente esse fenômeno.

\*Biólogos do Instituto Lauro de Souza Lima.

\*\*Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto Lauro de Souza

\*\*\*Lima. Médicos Dermatologistas do Instituto Lauro de Souza Lima.

Mis, em 1964, isso foi conseguido graças a PETTIT & REES que utilizaram atécnica de inoculação de bacilos em coxim plantar de camundongos desenvolvida por SHEPARD, em 1960.

Nos anos seguintes pesquisadores de muitos países demonstraram experimentalmente a sulfono-resistência, apresentando em suas publicações dados sobre incidência e prevalência da mesma <sup>(1,2,3,5,15,17,20,24,26)</sup>

O Brasil, apesar de ter sido um dos primeiros países que aleitou para o problema da sulfono-resistência, ainda não possui dados experimentais sobre a sua prevalência. O único estudo experimental utilizando a técnica de inoculação dos bacilos em coxim plantar foi o de DAMASCO et al., em 1986.

O Instituto Lauro de Souza Lima, depois disto, também conseguiu demonstrar experimentalmente a sulfono-resistência e agora realizou um estudo com o objetivo de demonstrar sua prevalência que é o motivo da presente comunicação.

## 2. MATERIAL E METODOS.

De um total de 471 pacientes (349 virchovianos), registrados no Serviço de Saúde da Secretaria Estadual do Município de Bauru, Estado de São Paulo, foram selecionados pela equipe médica, 205 pacientes que estavam com mais de 5 anos de tratamento sulfônico (pacientes com risco de resistência). Destes 30 ainda apresentavam um índice Baciloscópico (IB) maior

ou Igual a 3+, independentemente do fato de terem realizado ou não outro esquema terapêutico anteriormente.

Os pacientes que se enquadraram nos requisitos do protocolo foram examinados por um médico dermatologista para avaliação clínica dermatológica. Das lesões mais ativas destes pacientes foram coletados esfregaços para o exame de baciloscopia (índice Bacilar e Morfológico). As lesões que apresentaram maior índice bacilar e com presença de bacilos típicos foram biopsiadas.

A susceptibilidade do *Mycobacterium leprae* à dapsona foi determinada por métodos já publicados <sup>(9,10,25)</sup>. Brevemente, 10° *M. leprae* dos pacientes foram inoculados em cada coxim plantar de 25 camundongos estirpe BALB/c isogênicos que foram distribuídos em 4 caixas com as seguintes dietas:

Caixa Controle (Camundongos sem medicamento) ..... 10  
 Caixa Dieta com DDS 10-2 g% ...5  
 Caixa Dieta com DDS 10-3 g% ...5  
 Caixa Dieta com DDS 10-4 g% ...5

Após 180 dias da inoculação, os camundongos da caixa controle foram sacrificados e quando o número de bacilos ultrapassou 105 (positividade) nos seus coxins plantares traseiros, todos os outros camundongos, das caixas com dietas incorporadas com as drogas foram sacrificados.

A interpretação dos resultados, quanto ao tipo de resistência seguiu o seguinte quadro:

**QUADRO 1** - Interpretação dos resultados de resistência do *M. leprae* dos pacientes à Diamino Difenil sulfona.

Crescimento em Dietas com DDS			Tipos de Resistência
10-2 g%	10-3 g%	10-4 g%	
+ *	+	+	Resistência total
- **	+	+	Resistência intermediária
-	-	+	Resistência parcial

\* Quando o número de bacilos ultrapassou 105

\*\* Quando o número de bacilos não ultrapassou 105

\*\*\* O resultado foi considerado inconclusivo quando não houve crescimento nem na caixa controle.

### 3. RESULTADOS

Dos 471 pacientes em registro ativo em Bauru, foram selecionados 30 dentre os 349 virchovianos, e que constituíam o grupo de risco para sulfono-resistência de acordo com o protocolo da Organização Mundial da Saúde<sup>(32)</sup>.

Os resultados da avaliação da susceptibilidade à dapsona dos bacilos colhidos dos 30 pacientes estão resumidos na tabela 2. Desse total, 7 cepas mostraram-se sensíveis ao DDS e em 13 o resultado foi inconclusivo, isto é, os bacilos não multiplicaram nem nos camundongos alimentados com ração misturada com a droga e nem nos grupos controle. Quanto a existência de cepas sensíveis em pacientes com mais de 5 anos de tratamento e ainda com índice baciloscópico (BI) igual ou maior que 3+, uma explicação possível seria a ausência de

tratamento ou tratamento irregular. Com relação aos casos em que não houve crescimento nem nos grupos controle poder-se-ia admitir que os bacilos estavam mortos e que o BI não havia ainda caldo para uma cifra menor que 3+ devido a uma insuficiência no clareamento bacilar.

Os bacilos dos 10 pacientes restantes mostraram-se resistentes a DDS, sendo 4 com resistência parcial, 2 com resistência intermediária e 4 com resistência total.

Desta maneira, considerando-se a população de pacientes em risco de desenvolver resistência, ou seja os 349 virchovianos com mais de 5 anos de tratamento com a DDS, esses pacientes resistentes correspondem a 2,86% dela, constituindo a prevalência desse fenômeno no município de Bauru onde está matriculada a maior parte dos casos da região.

**TABELA I** - Resultados do teste de sensibilidade ao DDS de 30 cepas de *Mycobacterium lepras* em pacientes hansenianos do município de Bauru, Estado de São Paulo, Brasil.

Resistência ao DDS				
Inconclusivo	Sensível	Parcial	Intermediária	Total
13 (43,4%)	7 (23,3%)	4 (13,3%)	2 (6,7%)	4 (13,3%)

### 4. COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES.

Prevalências altas de sulfono-resistência, comprovadas experimentalmente, foram verificadas em vários países e isto deu origem a reformulação dos esquemas de tratamento com a conseqüente introdução da terapêutica multidroga proposta pela OMS.

O aparecimento da resistência a sulfona tem sido atribuído à vários fatores. No início os derivados sulfônicos eram administrados diariamente durante 20 dias com um descanso de 10 dias ou 45 dias com descanso de 15 dias, devido a falta de experiência que se tinha ainda com a utilização dessas drogas. Outros fatores

seriam; a monoterapia, a irregularidade do tratamento, o uso de doses muito baixas de sulfona, a interrupção da terapêutica durante as reações tipo eritema nodoso hanseniano, e o aumento progressivo e lento do medicamento, a partir de doses bem baixas com o intuito de evitar essas mesmas reações<sup>(1)</sup>.

No Brasil, muitos desses fatores não chegaram a atuar pois há muitos anos, ainda com a monoterapia sulfônica, a dapsona era administrada para indivíduos adultos na dose de 100 mg diários sem períodos de repouso e sem nenhuma alteração na sua administração durante os estados reacionais. Mesmo quando foi tentada a utilização do DADDS (Diacetil diamino difenil

sulfona), cuja administração intramuscular cada 75 dias era equivalente a ingestão de uma dose diária de 5 mg de DDS, o fato não passou de uma experiência de curta duração em uma ou duas regiões do norte do país.

Por este motivo, apesar de sempre se admitir entre nós a existência de sulfono-resistência e de se conseguir inclusive comprová-la experimentalmente, a sua prevalência não parecia ser alta como estava acontecendo em outros países.

O resultado deste nosso estudo porém demonstra que as nossas previsões provavelmente não estavam corretas pois uma prevalência de 2,86% entre os casos com risco

de sulfono-resistência é muito alta. É verdade que Bauru tem um número pequeno de pacientes e que entre eles um número considerável já esteve internado em nosso Hospital, na época da internação compulsória, o que constitui uma causa de erro, e, por isso é importante que novos estudos sejam realizados visando estabelecer a real prevalência em nosso meio. Mesmo assim, apesar desses dados sujeitos a críticas, seria prudente promover-se a aceleração da implantação dos esquemas poliquimioterápicos preconizados pela OMS em nosso país.

Agradecimentos: Os autores agradecem o apoio financeiro do CNPq, ALM (American Leprosy Mission).

**SUMMARY-** *The aim of this study was to determine the prevalence of DDS resistance in lepromatous leprosy patients in Baum, São Paulo. In a population of 349 of such patients (205 with more than 5 years of treatment and thus in a high risk of developing resistance) 30 (14.63%) showed clinical signs of possible resistance (BI of 3+ or higher). 10 patients presented bacilli resistant to DDS (2,86%). For this reason, authors conclude that nationwide implementation of MDT is of utmost importance.*

**Key-words:** *DDS, Resistance, Mycobacterium Leprae.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ALMEIDA, J.G.; CHRISTIAN, M.; CHACKO, C.J.G.; TAYLOR, P.M. & FRITSCH, E.P. Studies on dapsone resistant *Mycobacterium leprae* in leprosy patients of Gudiyatham Taluk, the leprosy control area of the Schieffelin Leprosy Research and Training Center, Karigiri. 2. A progress report. **Leprosy Rev.** **56**: 265-78, 1985.
- BAOHONG, J.; JIAKUN, Z.; YUHONG, H.; GUOXING, N.; & RENBAO, Z. Secondary dapsone resistant leprosy in Shangai municipality. **Leprosy Rev.** **54**:197-202, 1983.
- BAQUILON, G.; FERRACCI, C.; VAN-LOO, G.; PATTYN, S.R. Further results on dapsone-resistant leprosy in Bamako (Mali). **Leprosy Rev.** **54**:19-21, 1983.
- BECHELLI, L.M. Experiência brasileira com a sulfonoterapia: relatório do Dispensário nº 2 da sede do D.P.L. **Arq. min. Leprol.** **12**(4):286-294, 1953.
- BOURLAND, J.; VAN-LOO, G.; & PATTYN, S.R. Dapsone resistant leprosy in Burundi. **Leprosy Rev.** **54**:239-42, 1983.
- CHAUSSINAND, R. Aspect atue) du probleme de la lepra. **Mt. J. Leprosy****20**(2): 229-238, 1952.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 6°, MADRID, 1953, **Memórias**, Madrid, 1953.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 7°, TOKIO, 1958, **Memórias**. Toldo, 1958.
- COSTA, H.C.; SOUZA, L.C.D.; SAVRON, V.B.; PRADO, D.A.C. & LOSNAK, L.M. Procedimentos utilizados para a manutenção de linhagem isogênica de

- camundongos *Mus musculus*, estirpe BALB/c, para o uso no estudo da resistência do *Mycobacterium leprae* à Diamino difenil sulfona (DDS) **Salusvita** 8(1):69-71, 1989.
10. COSTA, H.C.; LOSNAK, L.M.; MADEIRA, S.; COELHO, A.A.M.; WINCE, P.S.; SAVRON, V.B. Curva de crescimento padrão do *Mycobacterium leprae* em coxim plantar de camundongos *Mus musculus*, estirpe BALB/c, isogênicos, do biotério do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, Estado de São Paulo. **Salusvita** 9(1):01-07, 1990.
  11. DAVEY, T.F. Progress with new anti-leprosy drugs. In: International Leprosy Congress, 7º, Tokio, 1958, **Transactions**, Tokio, 1959. p. 252-259.
  12. DAVIDSON, J.A. Isoniazid alone and combined with triosemicarbazone. **Leprosy Rev.** 24:104-106, 1955.
  13. FLOCH, H. La sulfone resistance de bacile de Hansen. **Arch. Inst. Pasteur Guyane French.** 429: 1947.
  14. GARROD, J.M.B. Colonial Medical Research Committe, 15th Annual Report, 1959, 1960. nº 2 da sede do D.P.L. **Arq. min. Leprol.** 12(4):286,1953.
  15. GUINTO, R.S.; CELLONA, R.V.; FAJARDO, T.T. & CRUZ, E.C. dela. Primary dapsone resistant leprosy in Cebu, Philipines. **Int. J. Leprosy** 49(4): 427-430, 1981.
  16. JOPLING, R. The treatment of leprosy. **Pos graduated Medical Journal** 136: 634, 1960.
  17. LEVY, L.; RUBIN, G.S. & SHESKIN, J. The prevalence of dapsone resistant leprosy in Israel. **Leprosy Rev.** 48:107-12, 1977.
  18. LOWE, J. The treatment of leprosy with TBI/ 698: A report based on 38 months experience. **Leprosy Rev.** 24:186-199, 1954.
  19. MARIANO, J. Dez anos de experiência com a sulfonoterapia. **Arq. min. Leprol.** 16(2):93-107, 1956.
  20. MEADE, T.W.; PEARSON, J.M.H.; REES, R.J.W. & NORTH, W.R.S. The epidemiology of sulphone resistant leprosy. **Int. J. Leprosy** 41(4):684, 1973.
  21. MIRANDA, R.N. Recaída de caso de lepra lepromatosa. **Arq. Paranaense de Leprol.** 2(2):51, 1953.
  22. MOURA, A.M. & ROCHINE, S. Vinte casos de recaída entre doentes transferidos para tratamento ambulatorial. **Arq. Paranaense de Leprol.** 2(2): 47, 1953.
  23. OPROMOLLA, D.V.A. Terapêutica multidroga. **An. bras. Dermatol** 65(1):37-40, 1990.
  24. PEARSON, J.M.H.; HAILE, G.S.; BARNETSON, R.St.C. & REES, R.J.W. Dapsone-resistant leprosy in Ethiopia. **Leprosy Rev.** 50:183-99, 1979.
  25. PEARSON, J.M.H.; REES, R.J.W.; WATERS, M.F.R. Sulphone resistance in leprosy. A review of one hundred proven clinical cases. **Lancet** 2.69-72, 1975.
  26. PETERS, J.H.; SHEPARD, C.C.; GORDON, G.R.; ROJAS, A.V. & ELIZONDO, D.S. The incidence of DDS resistance In lepromatous patients in Costa Rica: their metabolic disposition of DDS. **Int. J. Leprosy** 44:143-51, 1976.
  27. PETTIT, J.H.S. & REES, R.J.W. Sulfone resistance in leprosy. An experimental and clinical study. **LANCET** 2. 673, 1964.
  28. QUAGLIATO, R. O problema das reativações nos dispensários de lepra. **Rev. bras. Leprol.** 23(1): 83-113, 1955.
  29. RABELLO, F.G. Simpósio sobre experiência brasileira com a sulfonoterapia. **Arq. min. Leprol.** 12(4):285-426, 1953.

30. SHEPARD, C.C. The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. *J. exp. Med.* 112:445-54, 1960.
31. SOUZA LIMA, L. & ARANTES, F.R. Resistência do bacilo de Hansen à quimioterapia. in *Anais do VIII Congresso Internacional de Leprologia*. Rio de Janeiro, 1963. pgs. 414-437.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dapsone-resistant leprosy-The THELEP approach. *Int. J. Leprosy* 49(4):421-25, 1981.