

RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA MÚLTIPLA SECUNDÁRIA NA HANSENÍASE

Diltor Vladimir Araújo OPROMOLLA
Holmes C. COSTA
Paulo Roberto Dutra de OLIVEIRA

RESUMO - São apresentados 4 pacientes com resistência a mais de uma das drogas que fazem parte dos esquemas terapêuticos preconizados pela OMS contra a hanseníase. Os autores discutem o modo de aparecimento dessa múltipla resistência e consideram a possibilidade de ocorrer esse fenômeno de maneira inicial, isto é, pacientes que se infectam com bacilos já resistentes a mais de uma droga. Lembram o que está acontecendo nos Estados Unidos com a tuberculose, onde aumentou consideravelmente o número de casos com resistência inicial a múltiplos fármacos e admitem a possibilidade da AIDS que é responsável pela maior parte dessa situação, vir a ter papel semelhante na hanseníase. Alertam também para o fato de drogas ainda em fase experimental e que já se acham disponíveis no comércio, começarem a ser utilizadas indevidamente, comprometendo o seu uso no futuro.

Palavras-chave: Rifampicina, Dapsona, Resistência

1. INTRODUÇÃO

O problema cada vez maior da sulfono-resistência tanto secundária como inicial, e os vários relatos de resistências também a rifampicina fizeram com que a OMS em 1981⁽⁸⁾ preconizasse novos esquemas terapêuticos, mudando radicalmente o panorama do tratamento da hanseníase.

Com uma terapêutica parcialmente supervisionada e com dose fixa, 6 meses para os pacientes paucibacilares e 2 anos para os multibacilares, sucedem-se as altas e vem caindo ano a ano a prevalência da moléstia. Os resultados tem sido tão bons em todo o mundo, que a OMS se comprometeu na Assembléia Mundial da Saúde em 1992, a eliminar a hanseníase como problema de Saúde pública no ano 2000, isto é, reduzir a taxa da prevalência a 1 paciente para cada 10.000 habitantes.

Os 12 a 13 milhões de doentes

estimados no início da década de 80, se reduziram atualmente a 5 milhões de pacientes, e aqueles 5 milhões que se achavam em registro ativo se converteram hoje em 3 milhões⁽¹¹⁾.

Mas, continuam sendo diagnosticados ainda cerca de 600.000 casos novos no mundo, anualmente⁽¹¹⁾, e ao lado disso, aqueles que recebem alta após o término do seu tratamento, ainda albergando restos bacilares, continuam propensos a sofrerem reações imunológicas que os mantem doentes e com risco de apresentarem incapacidades.

Existe também um outro problema, cuja extensão não se conhece e que se refere àqueles pacientes que são resistentes a mais de uma droga, das que compõem os esquemas atualmente utilizados.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O objetivo da presente comunicação é discutir

essa ocorrência em 4 pacientes virchovianos, em tratamento da hanseníase há muitos anos e ainda com lesões ativas.

3. RESULTADOS CASUÍSTICA

Caso 1 (O.G.O.) 57 anos, masculino, branco. Procedente de Assis S.P. Descobriu ser portador de hanseníase há 27 anos, quando iniciou tratamento com sulfona, que usou de forma irregular. Conseguiu contudo, negativar a baciloscopia depois de vários anos. Há 2 anos começou a apresentar nódulos e "feridas" em tronco e membros, por vezes acompanhados de febre e dores generalizadas. Recebeu rifampicina 600mg/dia sem melhora e aí foi encaminhado ao nosso Instituto. Na admissão o paciente apresentava madarose superciliar e ciliar, infiltração difusa nas orelhas, tronco e membros; e, sobre as áreas infiltradas havia placas de coloração violácea medindo entre 1 e 6 cm de diâmetro (Fig. 1). Os músculos interósseos da mão



Fig. 1. - Caso 1. Paciente com lesões ativas. Resistência à Rifampicina e sulfona.

esquerda apresentavam amiotrofias. O exame histopatológico de uma lesão cutânea demonstrou um quadro de hanseníase dimorfa na faixa virchoviana, com +++++ de bacilos. A baciloscopia realizada no esfregaço de 6 lesões apresentou ++ a +++ de bacilos com 2 a 4% de típicos. A reação de Mitsuda foi negativa e demais exames de rotina sem alterações. O material de uma das lesões foi inoculado no coxim plantar de camundongos Balb/c e revelou crescimento de bacilos resistentes a dapsone e a rifampicina.

Caso 2 (E.M.) 64 anos, masculino, branco, procedente de Jaú SP. Foi atendido neste Instituto pela primeira vez, em 1955, quando foi feito o diagnóstico de hanseníase virchoviana, e iniciado o tratamento com sulfona. Em 1981 voltou a procurar atendimento em nosso hospital devido a presença de úlcera trófica em um dos seus pés, com osteomielite. Em 1982 foram detectadas algumas placas eritemato-ferruginosas de tamanhos variáveis localizadas no tronco. Os nervos ulnares estavam espessados e apresentava garra ulnar bilateral. O exame histopatológico de uma das lesões demonstrou um quadro de hanseníase virchoviana em regressão com +++++ de bacilos, de aspecto granuloso. Foi tratado com dapsone 100 mg/dia mais rifampicina 600mg/dia durante 4 meses e com a medicação específica para sua osteomielite. Passou então a apresentar melhora gradual das lesões hanseníase acompanhada de surtos repetidos de eritema nodoso. Uma baciloscopia realizada em 1985 foi negativa. Em janeiro de 1989 retornou com pápulas e nódulos eritematosos pouco dolorosos no tronco e membros de permeio a placas eritemato-violáceas. A baciloscopia de seis lesões revelou +++ de bacilos com 1% de típicos. A inoculação do material de uma das lesões em coxim plantar de camundongo demonstrou desenvolvimento de bacilos resistentes a dapsone e a rifampicina.

Caso 3 (I.M.O.) 59 anos, masculino, branco, procedente de Sorocaba SP. Em 1955 descobriu que tinha hanseníase. Iniciou o tratamento com sulfona continuando-o porém, por apenas 2 meses. Após algum tempo foi internado no Hospital Pirapitingui onde permaneceu por 12 anos sob

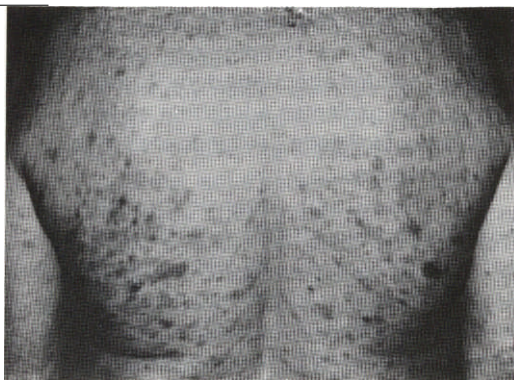


Fig. 2. - Caso 3. Lesões específicas. Resistência múltipla à sulfona, rifampicina e etionamida.

tratamento com sulfona oral e por via endovenosa. Apresentou vários surtos de eritema nodoso hansênico durante os quais era interrompida a medicação específica e iniciado o tratamento com corticoesteroides. Recebeu alta após a negatização baciloscópica e manteve tratamento com sulfadimetoxina e sulfadoxina. Piorou após algum tempo e foi medicado com rifampicina 600 mg/dia, por 4 meses com melhora da sintomatologia. Em seguida voltou a ingerir a sulfona e depois disto, em 1988 tornou a piorar com o surgimento de lesões disseminadas. Fez novo uso da rifampicina porém sem melhora e aí foi encaminhado a este serviço. Na admissão o paciente apresentava-se em bom estado geral, sem alterações sistêmicas. No seu exame notava-se madarose superciliar, parcial, bilateral; placas eritemato-violáceas e eritemato-ferruginosas no tronco e extremidades; amiotrofias nas mãos com nervos ulnares espessados. O exame histopatológico de uma das lesões cutâneas demonstrou um quadro de hanseníase virchoviana ativa e em progressão com eritema nodoso hansênico, e com baciloscopia de +++++. A baciloscopia de 6 esfregaços de várias lesões foi de + a +++++ de bacilos com 2% de típicos. Exames laboratoriais de rotina sem alterações. Foi coletado material para inoculação em coxim plantar de camundongos e iniciado o esquema da PQT/OMS alternativo, isto é a etionamida substituiu a clofazimina porque o paciente se negava a tomar esta última devido a pigmentação que

provoca. Houve melhora das lesões durante algum tempo mas depois de um ano, o quadro se manteve estacionário e ainda com a presença de bacilos típicos nos esfregaços. Nessa ocasião o resultado das inoculações no coxim plantar demonstrava o crescimento de bacilos resistentes a sulfona e a rifampicina. Devido a isso uma nova inoculação foi realizada, desta vez para testar a sensibilidade dos bacilos a etionamida, pois estava claro que o paciente havia sido tratado até então com esta droga como monoterapia. O resultado depois de alguns meses, após o início de um novo esquema terapêutico, confirmou a suspeita da resistência dos bacilos também a etionamida (Fig.2)..

Caso 4 (M.P.C.) 75 anos, masculino, pardo. Procedente de Casa Branca SP. Iniciou há 40 anos tratamento para a hanseníase com diazona e uma outra medicação injetável(?). Veio encaminhado a este serviço devido estar apresentando "feridas" nas pernas há dois anos. Na admissão o paciente se encontrava em regular estado geral, mas descorado e com adenomegalia generalizada. Apresentava madarose superciliar bilateral, desabamento da pirâmide nasal, e infiltração difusa na face e lóbulos auriculares e nos cotovelos. Úlceras em membros inferiores com odor fétido. Mãos com "garra" mediano-ulnar. Um exame histopatológico de lesão cutânea revelou hanseníase virchoviana ativa e em progressão com +++++ de bacilos. A baciloscopia de 6 esfregaços para a realização do índice baciloscópico foi de +++ a +++++ com 1 a 3 % de bacilos típicos. Entre os exames laboratoriais de rotina vários apresentavam algumas alterações tais como eosinofilia de 17 % no hemograma, uma velocidade de hemossedimentação de 73 mm (1ª hora), sorologia positiva para doença de Chagas e achados eletrocardiográficos compatíveis com esta moléstia. Uma radiografia de torax revelou imagens compatíveis com lesões residuais de tuberculose. Na verdade, depois de contactado o Centro de Saúde de onde veio o paciente, verificou-se que o mesmo havia feito tratamento para tuberculose entre maio de 1980 e dezembro de 1982. O material de uma das lesões foi inoculado em coxim plantar de camundongo e o resultado foi a demonstração do crescimento de bacilos resistentes a dapsone e a rifampicina.

4. DISCUSSÃO

Um dos grandes problemas no tratamento de portadores de doenças infecciosas crônicas como a tuberculose e a hanseníase, é a falta de regularidade na ingestão dos medicamentos.

Isso fica bem evidente em nossos casos. O caso 1 fez tratamento irregular com sulfona, disse ter conseguido negativar mas voltou a piorar. Quando foi introduzida a rifampicina, esta não funcionou, provavelmente porque foi usada de maneira irregular, proporcionando o aparecimento da resistência. O caso 2, quando iniciou o esquema com a rifampicina mais a dapsona, já devia ser sulfonoresistente, e, então quando passou a utilizar a rifampicina também, o fez como monoterapia, daí o aparecimento da resistência. O caso 3 é semelhante ao anterior mas há uma terceira droga envolvida. Provavelmente o paciente, quando ingeriu a rifampicina pela primeira vez utilizou-a já como monoterapia porque era resistente a sulfona. Na segunda vez em que fez uso da rifampicina esta já não funcionou mais, porque já havia se instalado a resistência a esse medicamento também. Os exames mais tarde comprovaram isto. Quando iniciou o esquema alternativo da OMS com a etionamida, então utilizou essa droga como monoterapia, pois já era resistente a dapsona e a rifampicina. O resultado foi a resistência também a etionamida. O caso 4 foi também curioso, porque envolveu o tratamento de outra moléstia no aparecimento da resistência medicamentosa. O paciente reativou devido provavelmente a bacilos resistentes a dapsona, mas os exames revelaram bacilos resistentes a sulfona e também a rifampicina. Esta última droga havia sido utilizada para o tratamento de uma tuberculose pulmonar contraída há algum tempo antes e tratada com rifampicina com toda a certeza de maneira irregular.

Tratamentos muito prolongados fazem com que os pacientes, ou os abandonem depois de algum tempo ou acabam fazendo-os, com frequentes interrupções e em dosagens muitas vezes insuficientes. Esses são alguns dos principais fatores que levam a resistência dos micróbios as drogas utilizadas.

Foi por isso que a OMS concebendo os novos esquemas terapêuticos parcialmente supervisionados e com uma duração prevista, fez com que os pacientes aderissem ao tratamento com mais facilidade, evitando assim aqueles inconvenientes.

No Brasil, quando os esquemas poliquimioterápicos (PQT) da OMS começaram a ser utilizados por volta de 1986, estabeleceram-se critérios para o tratamento dos pacientes de acordo com a sua situação clínico baciloscópica atual e com os esquemas previamente utilizados, se houve algum outro.

Assim a PQT seria administrada a todo o paciente recém diagnosticado. Aqueles que apresentassem baciloscopia negativa e tivessem sido tratados por mais de 5 anos com o antigo esquema da Divisão de Dermatologia Sanitária (DNDS) (DDS 100mg/dia + Rifampicina 600mg/dia por 3 meses e a continuação com o DDS isolado para os casos Virchowianos e Dimorfos; e, somente o DDS 100mg/dia para os casos Tuberculóides e Indeterminados), receberiam alta. Os outros que haviam feito somente o tratamento com DDS em regime monoterápico, deveriam receber a PQT/OMS mesmo se tivessem a baciloscopia negativa.

A cobertura com a PQT em nosso país, hoje, é da ordem de 30% e ainda há muitos pacientes que só tomaram a sulfona e com baciloscopia positiva ou não, se negam a seguir as normas atuais e há outros que já utilizaram muitas drogas anti-hansênicas, isoladas e irregularmente, e que ainda apresentam lesões em atividade clínica e baciloscópica.

Grande parte destes últimos pacientes já esteve internada nos antigos Sanatórios em outros tempos, e aqueles, dos mais abonados financeiramente, já se trataram ou tratam-se em consultórios particulares e utilizaram os esquemas mais variados. Outros ainda, pelo simples fato de terem ouvido falar que uma determinada droga é ativa contra a hanseníase, tentam utilizá-la de qualquer forma. Quando o tal medicamento está disponível no comércio, a sua aquisição então é fácil, mas muitas vezes é onerosa, fazendo com que aqueles doentes com poucas posses o utilize em doses insuficientes ou interrompam sua ingestão depois de algum tempo. O resultado de

tudo isso é a seleção de bacilos resistentes as várias drogas usadas.

Por outro lado, além da resistência secundária a algumas drogas anti-hansênicas^(2,3,6,7), já se demonstrou resistência inicial⁽⁵⁾ a sulfona, isto é pacientes que iniciam o seu tratamento já resistentes a esse medicamento. Isto não foi ainda demonstrado com a rifampicina mas temos que admitir que seria possível ocorrer com ela também e por que não, com 2 ou 3 medicamentos de uma vez? Esse fato já vem ocorrendo com a tuberculose há tempos. Frieden et al. referem que na última década a incidência da tuberculose aumentou nos Estados Unidos e mais do que dobrou na cidade de Nova Iorque onde tem havido surtos recentes de tuberculose hospitalar resistente a múltiplas drogas. Referem que entre os pacientes que nunca haviam sido tratados, a proporção com resistência a uma ou mais drogas aumentou 10% de 1983 a 1984 e até 23% em 1991. A proporção daqueles resistentes tanto a isoniazida como a rifampicina aumentou de 3% para 7%. Goble et al.⁽¹⁰⁾ também referem que durante o período entre 1982 até 1986, 8,8% de pacientes não tratados previamente nos Estados Unidos, estavam excretando *M.tuberculosis*

resistentes a no mínimo uma droga antituberculosa.

É verdade que o recente aumento da tuberculose nos Estados Unidos e uma boa parte dos casos com resistência a múltiplas drogas se deve a AIDS, mas os casos sorologicamente negativos constituem uma parcela considerável.

No Brasil há uma incidência grande de pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida(AIDS), mas até agora a influencia que ela possa ter na evolução da hanseníase ainda não está muito bem definida. Mas, se ocorrer nesta moléstia o que está acontecendo com a tuberculose atualmente, então a nossa preocupação com o aparecimento da resistência a múltiplas drogas na hanseníase deverá ser maior ainda.

Essa é uma possibilidade que temos que evitar a qualquer custo e é por isso que há necessidade de uma avaliação da real extensão daqueles casos com resistência secundária a múltiplas drogas. Trata-se de um risco real para os esquemas terapêuticos atualmente em uso e inclusive para as novas drogas, tão potentes e que se encontram ainda em fase experimental, pois elas estão a venda no comércio para outras finalidades e já estão sendo receitadas para a hanseníase, em muitos consultórios médicos.

ABSTRACT- *Four patients with leprosy bacilli secondarily to two and three drugs of WHO-MDT are reported. The authors discuss the way of appearance of this multidrug resistance and the possibility of its primary occurrence. They remind what is happening in US regarding tuberculosis where cases with initial multidrug resistance has been shown, probably in most cases due to AIDS and admit the risk of the appearance of this same situation in leprosy. Finally, they warn to the undue use of new drugs, easily available in pharmacies, which are yet under experiment for leprosy treatment.*

Key-words: *Secondary multidrug resistance.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAOHONG, J. Drug resistance in leprosy. A review. *Leprosy Rev.*, **56**: 265-78, 1985.
2. BAOHONG, J. ;JIAKUN, C.; JIALIN, Z.; YUHONG, H.; GUOXING, N. & RENBAC, Z. Secondary dapsone resistant leprosy in Shangai municipality. *Leprosy Rev.*, **54**:197-202, 1983.
3. BAQUILON, G.; FERRACI, C.; VAN LOO, G. & PATTYN, S.R. Further results on dapsone resistant leprosy en Bamako (Mali). *Leprosy Rev.*, **56**:265-78, 1983.
4. DAMASCO, M.H.S.; TALHARI, S.; VIANA, S.M.; SIGNORELLI, M.; SAAD, M.H.F. & ANDRADE, L.M.C. Secondary dapsone resistant leprosy en Brazil. A preliminary

- report. **Leprosy Rev.** **51**: 5-8, 1986.
- 5.** GUINTO, S.R.; CELLONA, R.V.; FAJARDO, T.T. & Cruz, E.D. de la. Primary dapsone-resistant leprosy in Cebu, Philippines. **Int. J. Leprosy**, **49**: 427-39, 1981.
- 6.** JACOBSON, R.R. Rifampin-resistant leprosy. **Lancet**, 2 1304-05, 1976.
- 7.** WARNDORFF-VAN DIEPEN, T. Clofazimine-resistant leprosy, a case report. **Int J. Leprosy**, **5U** 139-42, 1982.
- 8.** WORLD HEALTH ORGANIZATION STUDY GROUP. Chemotherapy of leprosy for control programs. **WHO technical report series 675**: Geneva, 1982.
- 9.** FREIDEN ET AL. The emergence of Drug-resistant tuberculosis in New York city. **The New England Journal of Medicine** **vol.328 nº 8**, February 25, 1993.
- 10.** GOBLE ET AL. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin. **The New England Journal of Medicine**.
- 11.** NOORDEN, S.K. Worldwide Implementation of WHO/MDT and Experiences Gained. **Paper for Conference on Chemotherapy of Leprosy**, Greenville, 6-8 April, 1992.