

13º CONGRESSO INTERNACIONAL SOBRE HANSENÍASE
Haia, Holanda - Set.1988
RESUMOS SOBRE TERAPÊUTICA

DFS, UMA DROGA ANTI-HANSÊNICA SEM EFEITOS COLATERAIS

B.J. Ambrose, M. Mester, N.H. Antia, T.J. Birdi, N.F. Mistry e J.B. Banerji.

Desoxifrutose serotonina mostrou bons resultados em duas experiências clínicas com pacientes L L e com respostas logo no início do tratamento. A farmacologia pré-clínica demonstrou ausência de efeitos colaterais e toxicidade até 200 vezes a dose clínica.

Testes "**in vitro**" mostram que a DFS aumenta a resposta imune celular. Receptores para anticorpos anti-eritrócitos em macrófagos L L são demonstrados pela formação de rosetas de eritrócitos. A infecção com o *M. leprae* reduz acentuadamente a formação de rosetas, mas na presença de DFS esta redução na formação de rosetas não é observada. Os linfócitos do sangue periférico dos pacientes, sensibilizados com o antígeno da hanseníase, mostram um baixo nível de formação de rosetas com macrófagos de pacientes. DFS aumenta acentuadamente a interação macrófago-linfócito.

A capacidade dos linfócitos do sangue pe-

riférico em responder a fitohemaglutinina está deprimida em voluntários que receberam DDS por 7 dias (Sanguota et al.). Isto foi confirmado pelos autores. Um tratamento preliminar com DFS mostra, em testes preliminares, nenhuma redução na resposta a fitohemaglutinina. A evidência de que a multidrogaterapia (MDT) tem algum efeito depressor sobre a resposta imune junto com a impossibilidade do índice baciloscópico chegar a zero mesmo com tratamento prolongado em alguns casos, sugere que a DFS, talvez com a melhora da nutrição terá um papel importante na MDT. Ela tem atividade anti-stress. Das Neves et al. mostraram que úlceras gástricas induzidas em ratos por restrição da dieta foram reduzidas em 50% com a DFS. Os autores estão sintetizando análogos de DFS para ampliar o número dessas drogas que consideram muito importantes.

ATIVIDADE "IN VITRO" E "IN VIVO" DE MACROLÍDEOS CONTRA O *MYCOBACTERIUM LEPRAE*.

Scott G. Franzblau, Nalini Ramasesh, Eugene B. Harris, e Robert C. Hastings.

Nós temos avaliado rapidamente a atividade "**In vitro**" de cerca de 40 agentes microbianos contra o *M. leprae* intra e extracelular medindo o nível de energia (ATP) e a capacidade catabólica (oxidação do palmitato) e anabólica (síntese do PGL - I) do bacilo. Excepcionalmente a eritromicina foi ativa nesses sistemas enquanto que dois novos macrolídeos possuindo propriedades farmacocinéticas superiores no homem, a roxitromicina e a claritromicina, demonstraram uma atividade muito mais alta contra o *M. leprae* extracelular. Quando administrada na ração do camundongo na concentração de 0,01 e 0,1% (w/w), a eritromicina não foi detectável (200 ng/ml)

no soro, a roxitromicina foi detectável somente em camundongos recebendo as dosagens mais altas enquanto a claritromicina foi detectável em ambas as dosagens.

Quando administrada na concentração de 0,01% (w/w) em um teste cinético modificado na pata do camundongo, a eritromicina foi completamente inativa, a roxitromicina foi inativa ou parcialmente ativa e a claritromicina foi altamente ativa. A claritromicina está atualmente sendo submetida a experiências clínicas contra outras infecções e sua atividade "in vitro" e "in vivo" contra o *M. leprae* justificam uma avaliação clínica na hanseníase também.

PEFLOXACIN OU OFLOXACIN NA HANSENÍASE VIRCHOVIANA EM ADZOPE (COSTA DO MARFIM): II RESULTADOS BIOLÓGICOS

J. Grosset, C.C. Guelpe-Lauras, L.N: 'Deli, E. Perani

A 10 pacientes virchovianos, sem tratamento anterior, receberam oralmente 400 mg de pefloxin, duas vezes por dia, durante 6 meses, para se avaliar a atividade bactericida de um tratamento diário com a droga. A atividade bactericida foi avaliada inoculando-se diluições seriadas de bacilos colhidos de biopsias no coxim plantar de camundongos normais e desnudos, tiradas em intervalos regulares: antes do início do tratamento e após 2,4 e 6 meses de tratamento. A proporção de organismos viáveis recuperados de biopsia pré tratamento varia de 0,06 por cento a 5 por cento. O *M. leprae* das biópsias colhidas após 2 meses de tratamento em 9 pacientes não se

multiplicou nem no camundongo normal nem no desnudo. Uma biopsia produziu organismos que se multiplicaram em 4 de 10 camundongos normais mas em nenhum dos 10 camundongos desnudos inoculados. Após 4 meses de tratamento nenhuma biopsia continha *M. leprae* capaz de se multiplicar tanto no camundongo normal como no desnudo. A perda de viabilidade estudada com o camundongo normal pode ser presumida entre 60.32 a 99,58 por cento e quando estudada com o camundongo desnudo entre 96,6 a 99.99 por cento.

Uma taxa bactericida tão importante levamos a realizar outro ensaio com o ofloxa-

cin, outra fluorquinolona cuja atividade em camundongos foi melhor do que aquela do pefloxacin. Vinte pacientes foram alocados ao acaso em dois grupos iguais e foram tratados ou com pefloxacin ou com ofloxacin. O tratamento foi iniciado com uma dose única de

800 mg de uma das duas drogas seguido de nenhum tratamento nos 7 dias seguintes e depois 56 dias de tratamento diário ou com 800 mg de pefloxacin ou com 400 mg de ofloxacin. O estudo está ainda em andamento.

ATIVIDADE DO PEFLOXACIN E OFLOXACIN CONTRA O *M. LEPRAE* NO CAMUNDONGO

C.C. Guelpa-Lauras, E.G. Perani, C. Beoletto, J.H. Grosset

600 camundongos normais foram infectados com 5000 *M. Leprae* sensíveis a dapson e foram alocados ao acaso em 5 grupos de tratamento para comparar a atividade experimental do ofloxacin, pefloxacin e dapson. Dois meses mais tarde 4 grupos de 120 camundongos foram tratados por 3 meses ou com 50mg ou 150mg de ofloxacin por quilo de peso, ou 150mg de pefloxacin por quilo de peso ou 0,01g por 100g de ração com dapson. O 5º grupo foi deixado sem tratamento para atuar como um controle. A multiplicação do *M. Leprae* nos camundongos tratados e nos controles não tratados foi avaliada pela colheita mensal a partir de 10 camundongos. O tratamento de camundongos com 50 mg/kg de ofloxacin, pefloxacin ou dapson resultou em um retardo de multiplicação de 4 meses

comparado com a multiplicação do *M. leprae* nos controles não tratados. Pelo fato do retardo da multiplicação ser um mês maior do que a duração da administração da droga, todos esses tratamentos podem ser considerados como bacteriopausais ou levemente bactericidas (75% de morte bacilar). O tratamento de camundongos com 150 mg/kg de ofloxacin resultou em não crescimento de organismos até 24 meses após a inoculação. Pelo fato de que somente 5 *M. leprae* viáveis podem dar lugar a multiplicação no coxim plantar do camundongo, o ofloxacin precisa ter morto uma grande quantidade de *M. leprae*, talvez todos os organismos viáveis.

Uma tal atividade destruidora foi observada somente com a rifampicina.

O PROJETO E O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS COMPOSTOS ANTIMICOBACTERIANOS DE LARGO ESPECTRO A PARTIR DAS TIOUREAS

S.V. Davasthale, M. Hooper, S.N. Kulkarni, e M.D. Yates

Uma relação estrutura-atividade quantitativa inicial derivada de uma série de N.N.' - Diariltiureas (R = aril) indicaram que a extensão do substituinte R' correlacionava-se

com atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*. A extensão ótima de R' correspondia e O-n-C4h9 e a O-n-C6H13. As fracas propriedades farmacocinéticas das tioureas corren-

tes, suas propriedades bacteriostáticas limitadas e a toxicidade associada com a porção tiourea todas militam contra seu uso como drogas para tratar doença micobacteriana. Nós levamos em consideração todos esses problemas na projeção de novas moléculas nas quais tanto os grupos R como R' foram manipulados para fornecer compostos ativos

com melhores propriedades farmacocinéticas e ou possíveis propriedades bactericidas. Adicionalmente nós identificamos um fragmento molecular alternativo para substituir a porção tiourea.

A estratégia do projeto, a síntese do composto e o resultado dos testes serão relatados.

EFEITO DO OFLOXACIN NA HANSENÍASE EXPERIMENTAL

Kenji Kaohsaka, Yasuyo Miyata e Tonetaro Ito

O ofloxacin, um composto quinolona e um antibiótico sintético que tem um largo espectro e sua atividade anti-micobacteriana "in vivo" e "in vitro" foi relatada. O efeito do ofloxacin na hanseníase experimental com o camundongo desnudo e o camundongo normal foi examinado.

M. leprae originado de um paciente virchoviano e passado em série I através do coxim plantar do camundongo desnudo foi inoculado no coxim plantar posterior direito dos camundongos desnudos e normais. Os camundongos infectados foram tratados com ofloxacin administrando a droga na dieta ou por gavagem uma vez por dia.

Os resultados sugerem que o ofloxacin é efetivo para suprimir o crescimento do *M. le*

prae tanto no camundongo desnudo como no camundongo normal. No camundongo desnudo o tratamento do ofloxacin com a droga na dieta na concentração de 0,025% por 100 dias foi levemente efetiva, e com 0,05% ou 0,075% da droga na ração por 100 dias mostrou efeito supressivo no crescimento do *M. leprae*. A dose resposta da droga foi observada em sub-grupos de camundongos tratados. Em camundongos normais contudo, mesmo no grupo tratado com 0,075% da droga na ração não mostrou nenhum efeito. Por outro lado, camundongos normais tratados com ofloxacin 1mg por gavagem 6 vezes por semana por 100 dias (equivalente a 0,025% na dieta) mostrou efeito significativo para suprimir o crescimento do *M. leprae*.

A ATIVIDADE DA MINOCICLINA EM CAMUNDONGOS INFECTADOS COM O *M. LEPRAE*

Robert Gelber, Patricia Siu, Mabel Tsang e Lydia Murray

Trabalhos anteriores demonstraram em camundongos que a tetraciclina era inativa contra o *M. leprae*. Contudo certas tetraciclinas, doxiciclina e essencialmente minociclina

são ativas "in vitro" contra micobactérias cultiváveis e em algumas dessas infecções tem sido demonstrado ser efetiva no homem também. Em nosso primeiro estudo com es-

ses derivados da tetraciclina, grupos de camundongos infectados com *M. leprae* foram tratados pela técnica cinética (terapia do dia 60 até o dia 150 após infecção no coxim plantar) com doxiciclina (0,02%) e minociclina (0,04%).

A doxiciclina foi inativa mas a minociclina retardou a multiplicação por 270 dias após a interrupção da terapêutica o que surge que a minociclina é bactericida para o *M. leprae*. Em nosso segundo estudo pelo método cinético nós encontramos que a minociclina na dieta a 0,02%, 0, 03% e 0,04% era bactericida e mesmo a minociclina a 0,004% e 0,01% era ativa. Por um método de difusão em agar utilizando uma cepa do *Bacillus cereus*, ATCC 11718, sensível a minociclina, nós estabelecemos que a concentração inibitória mínima sérica no camundongo para a minociclina é menos do que 0,2 ug/ml a qual é excedida vá-

ria vezes pela terapêutica oral padrão com esta tetraciclina disponível no comércio. Também nesse estudo a atividade da minociclina contra o *M. leprae* foi verificada ser aditiva aquela com dapsona, kanamicina e rifampicina. Em nosso estudo final utilizando a técnica bactericida proporcional verificou-se que a minociclina era impressionantemente bactericida, $99,2 \pm 0,7\%$ sozinha e $99,7 \pm 0,2\%$ quando combinada com dapsona. Esta profunda atividade bactericida é provavelmente o resultado de lipofilia da minociclina que é uma característica única entre as tetraciclinas e daí sua capacidade de penetrar a capsula mais externa intensamente lipídica da parede celular do *M. leprae*. De particular importância para sua possível aplicação na terapêutica da hanseníase é que a minociclina penetra apreciavelmente a pele e o tecido neural.

PEFLOXACIN OU OFLOXACIN NA HANSENÍASE VIRCHOVIANA EM ADZOPE (COSTA DO MARFIM): I RESULTADOS CLÍNICOS

L.N. Deli, C.C. Guelpa-Lauras, J. Grosset

Para avaliar no homem, a atividade do pefloxacin uma nova fluorquinolona, contra o *M. leprae*, 10 pacientes com hanseníase virchoviana sem tratamento prévio receberam por via oral 400mg de pefloxacin duas vezes ao dia por 6 meses. A atividade terapêutica foi avaliada em intervalos regulares por exames clínicos, amostras de sangue e urina, esfregaços cutâneos e biopsias para inoculações no coxim plantar do camundongo. A resposta clínica foi boa com melhora das lesões e, aplanamento das infiltrações logo os dois meses de tratamento. A tolerância foi satisfatória com 1 caso de dor articular, 1 caso de prurido, 2 casos de tonturas e outros 2 casos de dor

abdominal sem necessidade da retirada da droga. O índice bacteriano (IB) permaneceu estável com valores médios antes do tratamento de 4,77 e no fim do tratamento de 4,57. O índice morfológico (IM) decresceu de um valor médio antes do tratamento de 38% para 5,7% dentro de dois meses sem alteração ulterior. Porque uma outra quinolona, o ofloxacin teve uma atividade contra o *M. leprae* no camundongo melhor do que o pefloxacin foi comparada a atividade do ofloxacin e do pefloxacin. 20 pacientes foram alocados ao acaso em dois grupos iguais e foram tratados ou com uma dose diária de 800mg de pefloxacin ou 400 mg de ofloxacin, por 56 dias. A respos-

ta clínica foi boa para todos os pacientes com nenhuma diferença entre os dois grupos terapêuticos. A tolerância foi satisfatória com exceção de um episódio de distúrbio mental em uma mulher tratada por 40 dias com pefloxacin. A paciente recuperou-se 2 dias após

a retirada da droga. O IB permaneceu estável e o IM caiu significativamente de 19% antes do tratamento para 5% dentro de 28 dias em ambos os grupos terapêuticos, sem nenhuma alteração ulterior até o dia 56.

POSSÍVEL USO DE ANTIBIÓTICOS B-LACTAMICOS NO TRATAMENTO DA HANSENÍASE

K. Prabhakaran, Eugene B. Harris, Rita M. Sanchez e Robert C. Hastings

Nós demonstramos que o *Mycobacterium leprae* exposto "**in vivo**" e "**in vitro**" a um antibiótico b-lactâmico sintetiza b-lactamase. A bactéria retinha a capacidade de produzir b-lactamase mesmo quando passada em tatus não tratados com a droga, indicando que o que está envolvido é depreensão e não simples indução. A enzima não podia ser induzida "**in vivo**" e "**in vitro**"; a bactéria tinha que se multiplicar para ter lugar qualquer biosíntese. Os bacilos usados no estudo foram separados de tecidos colhidos assepticamente e todos os procedimentos preparatórios foram feitos a 0-4°C para excluir organismos contaminantes. A síntese da b-lactamase é o principal mecanismo da resistência

b-lactâmica na maioria das bactérias. Infecções causadas por muitos organismos produtores de b-lactamase estão agora sendo tratadas com êxito por combinações de b-lactâmicos com inibidores de b-lactamase. A enzima no *M. leprae* foi quase completamente inibida pelo sulbactam, mas o clavulato mostrou somente 50% de inibição. Outro composto efetivo que nós tentamos foi o YTR-830H (TAIHO). Combinações de inibidores da b-lactamase com penicilinas ou cefalosporinas poderiam prover um tratamento alternativo para a hanseníase e a administração parenteral das drogas (por ex. por via intravenosa ou intramuscular) diminuiria sua inativação.

RELAÇÃO ESTRUTURA FARMACOCINÉTICA EM UMA SÉRIE DE DERIVADOS DA DAPSONE

K. Visser, P. Weitzel, e J.K. Seydel

As constantes farmacocinéticas (taxa de eliminação constante, volume de distribuição, clearance) de 13 derivados da dapsone com atividade anti-hansênica potencial foram verificadas a partir de experimentos com ratos. Sob condições "**in vivo**" e "**in vitro**" as pro-

priedades farmacocinéticas de uma droga determina sua concentração no sítio receptor apropriado. Essas propriedades podiam ser diferentes daquelas que levam a resposta farmacodinâmica. Neste caso seria possível sintetizar drogas com ótimo comportamento

farmacocinético sem perda de atividade. A análise dos dados foi realizada utilizando análise de regressão linear múltipla e componente principal. Os resultados mostraram que

a lipofilia (10g P) daqueles compostos que eram filtrados pelos glomérulos deram uma boa correlação com vários parâmetros farmacocinéticos.

A SITUAÇÃO GLOBAL DA HANSENÍASE E A IMPLEMENTAÇÃO DO CONTROLE DA HANSENÍASE ATRAVÉS DA MULTIDROGA TERAPIA

S.K. Noordeen e L. Lopez-Bravo

A situação atual global com relação a hanseníase permanece séria. Enquanto que a disponibilidade de melhor tecnologia para o controle da hanseníase através da terapêutica multidroga como recomendada pela OMS resultou em reduções acentuadas na prevalência da hanseníase pelo menos em áreas de alguns países, em outros a situação permanece inalterada. Contudo os dados globais para os casos registrados, e o número de casos atualmente com a terapêutica multi-droga e o número de casos que completaram essa terapêutica mostram que a situação está melhorando e que pela primeira vez está sendo vista uma baixa na tendência dos casos registrados. Como está sendo demonstrado por

inúmeros programas de terapêutica multi-droga é agora possível reduzir a prevalência da hanseníase de até 50 a 80% em um período de 3 a 5 anos.

Apesar das reduções na prevalência deve ser reconhecido que outros problemas permanecem por longo tempo tais como as incapacidades entre os pacientes curados e uma continua, mesmo que reduzida, incidência de novos casos frutos de infecções adquiridas muitos anos antes. Daí a necessidade de se concentrar em atividades tais como prevenção de incapacidades, diagnóstico precoce e tratamento através de cuidados primários de saúde.

PROBLEMAS TÉCNICOS RELACIONADOS COM A TERAPÊUTICA MULTIDROGA NO CONTROLE DE HANSENÍASE.

Hubert Sansarrico

Os regimes padrões de multi-droga segundo a OMS para o controle da Hanseníase, tem sido ou estão sendo administrados a cerca de 1.800.000 pacientes.

Os principais problemas técnicos enfrentados serão discutidos.

Os regimes MDT da OMS provaram ser bem aceitos e não tóxicos.

Com relação a sua eficácia as recidivas pós-terapêuticas tanto em pacientes paucibacilares (PB) como multibacilares (MB) foram negligíveis quando observados por períodos

de 1 a 3 anos.

Para evitar que alguns pacientes MB sejam classificados erroneamente como pacientes PB recomenda-se agora que para o objetivo da MDT todos os casos com esfregaços positivos sejam incluídos no grupo MB.

Quando novas lesões aparecerem em paciente PB que completaram a MDT é frequentemente difícil distinguir entre reação reversa tardia e recidiva. E agora importante elucidar a duração do tratamento necessário para eli-

minar todos os mutantes resistentes a droga, a relação entre a presença e o número de persistentes e o risco de recidiva após a parada do tratamento. Baseados na resposta a estas questões os regimes atualmente recomendados de MDT poderão ser modificados. Contudo enquanto estes pontos não forem esclarecidos o regime MDT para o controle da hanseníase precisa continuar a ser aplicado de acordo com as presentes recomendações da OMS.

CONTROLE DA HANSENÍASE ATRAVÉS DE TERAPÊUTICA MULTIDROGA USANDO A ABORDAGEM DOS CUIDADOS PRIMÁRIOS DE SAÚDE.

Dr. L. Lopez-Bravo

Os conceitos de cuidado primário de saúde e controle de hanseníase através de serviços especializados tem evoluído independentemente através dos altos com complementaridade apenas limitada, Enquanto a terapêutica multidroga nos seus primeiros dias foi considerada muito complexa para implementação dentro dos cuidados primários de saúde, experiências recentes sugerem que isso pode não ser verdadeiro: A necessidade para aumentar a cobertura da terapêutica multidroga está reforçada pelas possibilidades de reduções rápidas na prevalência da hanseníase combinada com experiências positivas com a terapêutica multidroga relacionadas a baixa frequência de efeitos colaterais, altos níveis de aceitabilidade, colaboração aumentada no tratamento, redução do estigma, apresen-

tação espontânea aumentada dos pacientes e baixas taxas de recidiva. A necessidade de fazer uso completo dos serviços de cuidados primários de saúde para aumentar a cobertura da terapêutica multidroga é enfatizada. A abordagem da integração não implica no desaparecimento total de elementos especializados mas sua incorporação nos serviços gerais de saúde dependendo da situação local. A consciência da doença na comunidade e a participação da comunidade são muito importantes para o êxito do controle da hanseníase, e os cuidados primários de saúde oferecem excelentes oportunidades para isso. O elemento crítico no êxito da integração é o treinamento do pessoal de saúde em todos os níveis e a inclusão do ensino da hanseníase nas escolas médicas e outras escolas de treinamento em saúde.

TERAPÊUTICA MULTIDROGA UMA ARMA EFICAZ NO PROGRAMA DE CONTROLE DA HANSENÍASE

B. Raja Rao

Srikakulam é um distrito hiperendêmico que está sob a proteção de MDT desde 1983 quando a prevalência de era 16,2% (20740). Com uma população rural de 2 milhões está com monoterapia com Dapsone por mais de 25 anos e, com 37,5% de casos resistentes a Dapsone.

23.860 (11,9%) casos foram selecionados e receberam MDT durante os últimos 5 anos. 18.643 (83%) foram liberados após o tratamento adequado reduzindo a quantidade de casos para 3.808 (2,0%) um feito que não foi nunca sonhado com a monoterapia com a Dapsone.

Os resultados do MDT e um sistema embutido de interromper a terapêutica quase no início inspirou confiança nos pacientes e com isso taxas muito altas de comparecimento e colaboração no tratamento, (90%).

As alterações nos índices operacionais e epidemiológicos estão reforçando a eficácia do MDT quase chegando aos índices visados pelo controle de hanseníase, e ajudando também na integração com os serviços gerais de saúde.

Por isso o MDT é uma arma muito efetiva nos Programas de Controle da Hanseníase.

IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DA TERAPÊUTICA MULTIDROGA NA ÁREA DE CONTROLE DE GUDIYATAN, KARIGIRI

P.S.S. Rao, K. Jesudasan, V.K. Pannikar e M. Christian

O impacto epidemiológico da terapêutica multidroga (MDT) no Programa do Controle de Hanseníase em Gudiyatan Taluk foi medida em uma amostra de uma população de cerca de 35.000 através de exames anuais durante 1982 - 1987. A MDT foi introduzida na área durante 1983 para os casos multibacilares (MB) e em 1984 para a hanseníase paucibacilar (PB). A taxa de incidência (número de casos novos que ocorrem cada ano a partir da população previamente examinada) foi de 1,46 por mil durante 1982-84 e declinou para 0,85 por mil em 1985-87, mostrando uma redução de 80%. O perfil dos novos casos é descrito. Dois por cento eram MB e não havia deformidade de grau igual ou maior que 2. Apesar dos censos anuais e das atividades de

educação sanitária, alguns casos foram perdidos cada ano e detectados depois. Considerando a detecção de casos por ano a taxa foi 1,90 por mil durante 1982-84 a qual declinou para 1,21 por mil em 1985-87, o quantum de redução sendo o mesmo que para a incidência. As características dos casos perdidos são descritas. As taxas de incidência entre os contatos domiciliares de casos MB e PB submetidos a MDT também são mostrados. Embora seja cedo afirmar um declínio na incidência, há sinais de muita esperança em controlar a transmissão da hanseníase através da MDT muito mais cedo do que aquela observada com a monoterapia.

Esta experiência foi apoiada pelo UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.

OS RESULTADOS APÓS 5 ANOS DE TERAPÊUTICA MULTIDROGA (MDT) DE ACORDO COM AS RECOMENDAÇÕES DA OMS PARA PACIENTES COM HANSENÍASE EM CURUPAITI (BRASIL)

V.L.G. Andrade, A.G. Marques, J.R. Avelaira, R.R. Vianna

Desde 1983 a terapêutica multidroga foi implementada no Hospital Estadual de Curupaiti no Brasil de acordo com as recomendações da OMS. Em 31 de Janeiro de 1988, 261 pacientes ambulatoriais, isto é 224 multibacilares (MB) e 37 paucibacilares (PB) receberam tratamento ou com dapsona diária e doses supervisionadas mensais de rifampicina e clofazimina por 24 meses ou um tratamento de 6 meses com dapsona diária e rifampicina mensal.

A evolução clínica e bacteriológica foi registrada. A resposta clínica ao tratamento foi

boa em ambas as categorias de pacientes. O comparecimento foi aceitável, 155 pacientes foram regulares (56% MB e 78% PB), 63 foram irregulares (28% MB e 3% PB) e 43 foram faltosos (16% MB e 19% PB). Até agora 75 MB e 23 PB completaram seu tratamento. A aceitabilidade foi boa e somente 4% dos pacientes rejeitaram a clofazimina. Os episódios de reação ocorreram em 127 pacientes, dos quais 97 tinham sido tratados previamente. A introdução do esquema MDT da OMS foi um sucesso nesta área do Brasil e contribuiu para sua implementação em todo o país.

TERAPÊUTICA MULTIDROGA SEGUNDO A OMS - UMA REVISÃO DE 956 DOMICILIARES QUE COMEÇARAM A MDT ENTRE DEZEMBRO DE 1981 E DEZEMBRO DE 1987.

Ruth Benjamin-Huntley e Patricia Rose

Entre dezembro de 1981 e dezembro de 1987, 956 pacientes domiciliares iniciaram o esquema multidroga preconizado pela OMS. Alguns desses pacientes receberam tratamento previamente mas todos os novos pacientes a partir de dezembro de 1981 receberam somente a MDT segundo a OMS. Este trabalho faz uma revisão do progresso destes 637 pa-

cientes paucibacilares e 329 multibacilares desde o início do tratamento de MDT até o fim de junho de 1988 com referência particular e ocorrência de reações, recidivas e efeitos colaterais. Os resultados até agora tem sido satisfatórios e a taxa de retratamento permanece baixa.

RESULTADOS APÓS 8 ANOS DE UMA TERAPÊUTICA MULTIDROGA DIÁRIA PARA PACIENTES COM HANSENÍASE EM GUADALUPE, NOVA CALEDÔNIA E POLINÉSIA.

J.L. Cartel, P. Bobin, C. Guidi e J.H. Groseet

Desde 1980 uma terapêutica multidroga (MDT) foi implantada em Guadalupe, Nova Caledônia e Polinésia. No dia 31 de dezembro de 1987, 832 pacientes iniciaram tratamento: 369 desses eram pacientes multibacilares (MB) e 463 eram pacientes com hanseníase paucibacilar (PB). A MDT consistiu para os pacientes PB de 10mg/kg por dia de rifampicina e 100 mg de dapsona durante seis meses e para os pacientes MB de rifampicina diária e dapsona na mesma dosagem durante 24 meses suplementados por 10mg/kg de uma tioamida durante os primeiros 2 meses (Polinésia) ou 12 meses (Guadalupe). As drogas foram entregues mensalmente para auto administração e a cooperação dos pacientes foi avaliada na sua visita mensal à clínica. A eficácia a curto prazo da MDT foi excelente: todos os pacientes responderam favoravelmente, as lesões cutâneas pregueram-se rapidamente e desapareceram e não foram no-

tadas, nem evolução para neurite periférica grave, nem incapacidades de grau maior do que 1. Nos pacientes MB com hanseníase ativa, a pesquisa de bacilos típicos (sólidos) foi negativa no fim do segundo ano de tratamento. A eficácia a longo termo foi excelente também: nem uma única recidiva foi notada em 607 pacientes (238 MB e 369 PB) no seguimento após a interrupção do tratamento em dezembro de 1987. O principal problema foi a ocorrência de hepatites tóxicas observadas somente em pacientes MB recebendo tioamida com uma frequência de 15% em Guadalupe e 9% na Polinésia. Todos os pacientes com exceção de um recuperam-se após ter sido interrompida a administração de rifampicina e tioamida. Com exceção de um caso a hepatite não recidivou quando a rifampicina foi reiniciada. A incidência e a importância das reações hansênicas também são apresentadas.

CINCO ANOS DE EXPERIÊNCIA COM MDT NO PROGRAMA DE CONTROLE DE HANSENÍASE NO ALERT

Zerihun Desta e Marijke Becx-Bleumink

Em janeiro de 1983 a terapêutica multidroga de acordo com as recomendações da OMS foi introduzida no Programa de Controle da Hanseníase no ALERT.

Após intensos preparativos a MDT foi gradualmente expandida. Dos preparativos constaram a liberação do tratamento de pacientes que de acordo com critérios definidos forem considerados terem sido tratados suficiente-

mente com a dapsona como monoterapia.

No início de 1988, quando a MDT foi implementada em toda a região, cerca de 11.000 pacientes passaram a receber o novo tratamento. Cerca de 90% dos pacientes paucibacilares e cerca de 80% dos pacientes multibacilares completaram seu tratamento com MDT.

A importância da análise dos resultados do

tratamento com coortes de pacientes será discutido. A cooperação com o tratamento que foi testada com os testes na urina para detectar a presença de dapsone, mostraram resultados significativamente melhores durante o MDT quando comparados com a monoterapia com dapsone. Algumas recidivas com dapsone foram diagnosticadas; estas

serão discutidas. A ocorrência de reações, principalmente do tipo 1, que é sistematicamente avaliada desde a introdução do tratamento ambulatorio das neurites, será discutida. Um estudo a longo prazo sobre a frequência da ocorrência de recidivas, reações e comprometimento das funções dos nervos está sendo realizado em uma parte da região.

TERAPÊUTICA MULTIDROGA A CURTO PRAZO EM PACIENTES DE HANSENÍASE MULTIBACILARES REVISÃO DE 80 CASOS EM DUAS PROVÍNCIAS DA CHINA.

Li Hunying, Yu Xiulu, Zhang Maosheng, Duan Zhixue **et al.**

Trinta e três pacientes multibacilares ativos de 12 distritos da Prefeitura de Weifang Província de Shangdong e 47 casos ativos do distrito de Menla Província de Yunnan foram tratados por 24 e 27 meses respectivamente com NDT (OMS 1982) durante 1983. Avaliações clínicas, exames de esfregaços e histopatológicos foram realizados independentemente por equipe de estudo dos Institutos de Dermatologia dessas duas províncias. Reexames aos 12-14 meses e no término da te-

rapêutica mostraram melhora acentuada e houve melhoras ulteriores no fim de 18 meses. A conversão do BI a riegativitlatle foi 41/33, 5/47 na época do término da terapêutica e 19/33, 17/47 nos 18 meses de seguimento. A regressão da infiltração específica foi cerca de 60% após 24-27 meses da MDT com regressão posterior nos 18 meses de seguimento. Serão apresentadas informações detalhadas junto com os resultados aos 30-36 meses de seguimento.

MULTIDROGATERAPIA EM ZIMBAWE

Bob. O. Matemera

O controle da hanseníase foi interrompido durante a revolução que trouxe a independência em 1980. Em janeiro de 1984 o Programa Nacional de Controle da Hanseníase iniciou medidas de controle para todo país baseadas na Multidrogaterapia recomendada pela OMS, cobrindo quase 100% dos 3200 casos detectados. Os pacientes multibacilares foram tratados por somente 24 meses. Os

pacientes foram seguidos por 3 a seis meses com avaliação clínica completa. Nas investigações foi incluída uma pesquisa sobre o valor dos níveis de anticorpo Igm na classificação. O trabalho discute os resultados do programa de controle após 4 e 1/2 anos de seguimento em termos de taxas de cooperação, recidivas, reações e outras complicações bem como o desfecho da pesquisa.

AValiação DE TRÊS REGIMES A CURTO PRAZO CONTENDO RIFAMPICINA PARA O TRATAMENTO DA HANSENÍASE PAUCIBACILAR.

Kiran Katoch; Gopal Ramu e Usha Ramanathan

Três regimes contendo Rifampicina foram testados em 273 pacientes com hanseníase paucibacilar selecionados pelos critérios da OMS. No regime I, a Rifampicina 600mg (supervisionada) é administrada uma vez por mês durante 6 meses juntamente com Dapsone 100mg diariamente.

O regime II é o mesmo que o regime I mas é suplementado com um tratamento adicional de 6 meses com dapsone 100 mg diariamente.

O regime III é o mesmo que o regime II exceto que a Rifampicina é administrada diariamente nos primeiros 7 dias no primeiro mês. O tratamento é interrompido aos 6 meses no Regime I e aos 12 meses nos Regimes II e III. No fim do período do tratamento

72,2% dos pacientes no regime I, 95,5% dos pacientes do Regime II e 96,8% no Regime III tornaram-se inativos. Todos os pacientes com atividade residual nos Regimes II e III regressaram espontaneamente e após a interrupção do tratamento, enquanto que 18 de 25 casos ativos do Regime I pioraram após a interrupção do tratamento e necessitaram de re-tratamento. A taxa de recidivas em casos regressados foi de 13,9% no regime I; 1,2% no regime II e 1% no Regime III nos dois e meio anos de seguimento após a parada da terapêutica. Além do mais 9% dos casos no Regime I tiveram reações tardias nos primeiros 6 meses após a interrupção do tratamento.

O TRATAMENTO DA HANSENÍASE RURAL COM UMA DOSE ÚNICA DE RIFAMPICINA COMPLETADA COM A ASSOCIAÇÃO SULFONA E CLOFAZIMINA AUTO ADMINISTRADAS.

Languillon

Uma publicação recente ria ILEP indica que os membros da associação se encarregaram em 1986 do tratamento de 637.000 doentes de hanseníase, dos quais 22% somente se beneficiaram da poliquimioterapia clássica. Os outros doentes recorreram a sulfona cem os perigos de uma sulfono-resistência primária ou secundária. A regularidade do tratamento dos pacientes rurais e mesmo urbanos é difícil de obter. Falta de pessoal qualificado, condições geográficas e climáticas, modo de vida, tratamento vigiado muito longo. Depois

dos ensaios terapêuticos realizados em Dakar em 1977 eu propuz o tratamento seguinte que é eficaz, pouco custoso, aplicável a todos os doentes. Desde o diagnóstico o doente recebe uma dose única de rifampicina de 30 mg/kg e recebe para um auto tratamento de 6 meses a quantidade de sulfona e clofazimina. Ele é examinado cada 6 meses e continua a associação sulfona clofazimina até a negatificação bacilar. Os paucibacilares recebem os três medicamentos nas mesmas doses durante 5 meses.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA EM PACIENTES DE HANSENÍASE COREANOS COM COMBINAÇÃO ISOPRODIAM E RIFAMPICINA.

Shi Ryong Choi

De setembro de 1982 a agosto de 1987, 97 casos de hanseníase, novos não tratados previamente, foram tratados por um período de 6-60 meses com 2 dragas de Isoprodian diariamente e 600mg de Rifampicina diariamente nos primeiros 3 meses seguido por 600 mg mensais. Melhora clínica acentuada e moderada foi notada em 68,3% (41 pacientes) após 6-24 meses mas 71,4% (56 pacientes) melhoraram após 25-60 meses. A taxa de conversão

de positivo bacteriológicamente a negativo foi, 75,8% após 6-24 meses mas 79,2% após 25-60 meses, revelando que quanto maior o tempo de tratamento maior a taxa de conversão. Não ocorreram efeitos colaterais graves nem recidivas.

O Isoprodian parece adequado como uma droga anti-hansênica para tratamento ambulatorio de pessoas de pele clara.

ESTADO ATUAL DO PROGRAMA DE HANSENÍASE E TUBERCULOSE NO PARAGUAI

A. Alvarenga e O. Leguizamón

O programa de luta anti-hanseníase com ISOPRODIAM-RMP vem se desenvolvendo desde outubro de 1979. A eficácia e tolerância do ISOPRODIAM-RMP já foram largamente demonstradas tanto no Projeto de Malta como no do Paraguai apresentados no congresso de Delhi (1984) e no IX Congresso Mundial de Enfermidades Infecciosas e Parasitárias (Munich, 1986). Atualmente se desenvolve em 31 centros de atenção no Paraguai substituindo-se paulatinamente a monoterapia sulfônica. Até dezembro de 1987 a situação era: Altas por cura (mais de 3 anos de controle pós tratamento) - 571 casos; sob tratamento: 1144; em controle pós tratamento: 1090 casos;

ainda com sulfonoterapia. 1729. Taxa de abandono ao tratamento: 3,4%. O programa de luta contra a tuberculose começou em 1979. Com Isoprodian-RMP o tratamento dura 3 a 5 meses. Além do Ministério de Saúde participam outros organismos públicos e privados. A taxa de morbidade se modificou pouco, com altos e baixos, o que se deveria a recente cobertura total do país. A taxa de mortalidade mostra queda sustentada: 13x100.000 em 1979 a 5x100.000 em 1987. Nos 9 anos se detectaram 8.707 casos dos quais curaram-se 4.607, abandonaram o tratamento 269 (17,5%) e faleceram 22 (1,5%).

Taxa de recaídas: 3%.

O DESENVOLVIMENTO DE NOVAS DROGAS ANTI-HANSENÍASE E OS INIBIDORES DA TIROSINASE COMO NOVAS DROGAS CONTRA HANSENÍASE

E.G. Beveridge, S.P. Hiremath, M. Hooper, R. Jagannathan, P.R. Mahadevan, M.G. Pruohit, S. Rjasekar, D. VaraDkar, e S.K. Yeap-Morpeth.

Estudos prévios identificaram o diflunisal e o ácido 2, - carboxílico - indol como drogas potenciais contra hanseníase. Testes iniciais contudo no coxim plantar da pata do camundongo foram inconclusivos. Nós temos realizados estudos posteriores com estes e outros

compostos relacionados incluindo estudos **in vitro** e **in vivo** contra o *M. leprae*. Os resultados preliminares são encorajadores. Dados posteriores **in vivo** juntamente com um estudo mais detalhado da relação estrutura - atividade foram apresentados.

O DESENVOLVIMENTO DE ANÁLOGOS DO ÁCIDO DIAMINOPIMÉLIO COMO AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS DE LARGO ESPECTRO.

A. Hasmers, D.C.M. Leysen, S.R. Pattyn, I. van Assche, E.G. Beveridge. M. Hooper e M.D. Yatas.

Uma série de novos análogos do ácido diaminopimélico foram desenvolvidos como agentes antimicobacterianos de largo espectro. Alguns dos compostos estão sendo estudados **in vitro** contra um grande número de micobactérias na Antuérpia e Londres.

A estratégia do projeto, os métodos de síntese e os resultados dos testes com as drogas foram relatados. Compostos ativos identificados nesses testes serão preparados em quantidades suficientes para testes contra *M. leprae* no coxim plantar da pata do camundongo.

UMA SÉRIE DE ANÁLOGOS DA CLOFAZIMINA ATIVOS CONTRA O. *M. LEPRAE* IN VITRO E IN VIVO E ATIVOS CONTRA UM *M. SMEGMATIS* 607 RESISTENTE A CLOFAZIMINA IN VITRO.

J.F.O' Sullivan, M.L. Conalty e Joan Byrne

Foram sintetizados análogos da Clofazimina ativos contra uma cepa de *Mycobacterium smegmatis* tornado resistente ao agente anti hanseníase. A atividade (isto é menor ou igual a 2 ug/ml causando inibição completa do crescimento), requer que haja um nitrogênio básico na cadeia lateral "rimino" e que o maior espaço entre este nitrogênio e o nitrogênio imino seja no mínimo 3 átomos de

carbono.

Os compostos demonstraram uma atividade inibitória do crescimento de *M. leprae* derivado do ser humano em macrófagos de camundongos em cultura. No teste do Coxim plantar da pata do camundongo, numerosos agentes mostraram atividade contra o *M. leprae* quando administrados aos animais na dieta numa concentração de 0,01%.

EXPERIÊNCIA CLÍNICA COM DESOXIFRUTO SEROTONINA NA HANSENÍASE VIRCHOVIANA

M. Uplekar, N.H. Antia, E.J. Ambrose, P.R. Mahadevan, L. Mester, R.J.W. Rees e A.C. Mc Dougall

A desoxifrutoserotonina mostra atividade anti-hansênica **In vitro** e na pata do camundongo. Pode ter uma ação imuno-potenciadora e neuroprotetora. A primeira experiência humana foi conduzida de acordo com um protocolo da THELEP (OMS) em 12 pacientes virchovianos não tratados. Enquanto 8 pacientes mostraram melhora significativa, regressão parcial foi observada em 2, e 2 não responderam após 6 meses de monoterapia com DFS. Em vista de sua melhora notável 2 pacientes continuaram com a droga por 1 ano. Não foram observados efeitos colaterais da droga em nenhum paciente com uma dose de 10 mg/kg. A experimentação

conclusivamente indica que o DFS tem atividade anti-hansênica definida, demonstrada pela melhora clínica, bacteriológica e histológica e ausência de crescimento na pata do camundongo.

O trabalho discute os achados da experimentação e a possibilidade de incorporar DFS com componentes imunossupressores na terapêutica multidroga como dapsona e rifampicina para um "clearance" bacilar mais rápido.

Pode também ser usada no tratamento de casos resistentes a uma ou mais drogas usadas atualmente nos regimes multidrogas.

NOVOS INIBIDORES DA DEHIDROFOLATO REDUTASE DO *M. LEPRAE* RESULTADOS IN VIVO E IN VITRO

Joachim K. Seydel, Manfred Kansy, Michael Wiese, Arvind M. Dhople

Foram desenvolvidos em nossos laboratórios novos inibidores da dihidrofolato redutase micobacteriana. (DHFR). Eles foram testados em extratos livres de células da cepa micobacteriana cultivável o *M. lufu* para testar a interação com a enzima alvo.

O *M. lufu* mostra sensibilidade semelhante para os inibidores de folato quando comparados ao *M. leprae*. A inibição das células foi determinada por testes da concentração inibitória mínima usando várias cepas micobacterianas. Os resultados mostram que as benzilpirimidinas podem ser inibidores potentes da DHFR micobacteriana mas que além disso são necessários requisitos estruturais especiais para a permeação da parede celular que não estão presentes no trimetoprim mas sim no brodinoprim e especialmente no composto

K-130. Estes inibidores mostram intensos efeitos sinérgicos em combinação com a dapsona e outras drogas. Os resultados **"in vitro"** estão em excelente concordância com aqueles experimentos no coxim plantar da pata do camundongo.

O brodimoprim interrompeu a multiplicação do *M. leprae* com uma concentração na ração de 0,1% e em combinação com dapsona 10,001%) na concentração de 0,05%. Após 4 meses de tratamento com 0,03% de K-130 sozinho não foram detectados mais nenhum *M. leprae* viável. Os controles para verificar recidiva permaneceram negativos. Os dados farmacocinéticos do DDS e do brodimoprim isolado e em combinação em seres humanos foram também apresentados.

HIDRAZONAS HETEROCÍCLICAS, INIBIDORES DO *M. LEPRAE*.

K.J. Schaper, A.M. Dhople, J.K. Seydel e M. Kansy

Começando com 2-acilpiridinotiosemicarbazonas foi desenvolvida uma nova classe de antimicobacterianos altamente ativos derivados de 2-acilpiridino-2' - piridil-hidrazona, I. Estes compostos são inibidores da ribonucleotidio redutase bacteriana e mostram forte potenciação sinérgica de atividades antimicobacterianas "**In vitro**" quando combinados com outros inibidores da via da síntese de DNA.

Quando o desenvolvimento da droga foi realizado utilizando-se as cepas modelo para hanseníase (*M. lufu*, *M. smegmatis*, *M. maririum*, *M. tuberculosis*) o efeito de vários derivados de (I) sobre o *M. leprae* foi testado

"In vitro" medindo-se sua atividade inibitória sobre a produção de ATP e a captação de 3H-timidina pelo *M. leprae*.

O composto mais promissor desta série foi sintetizado em quantidades maiores e seu efeito inibitório sobre a multiplicação "**In vivo**" do *M. leprae* foi testado em camundongos pelos testes da pata. Em uma concentração de 0,1% na ração dos camundongos o 1-26 reduz significativamente a multiplicação do *M. leprae*.

Experimentos semelhantes foram iniciados com derivados adicionais e com combinações do 1-26 com compostos que demonstraram previamente ser potenciadores sinérgicos.

UM NOVO GRUPO DE COMPOSTOS QUÍMICOS COM ATIVIDADES CONTRA A HANSENÍASE

N.G. Urlyapova, A.A. Juscenko, V.V. Simonov

Foram estudadas as atividades anti-hansênicas de novos compostos químicos pertencentes aos derivados do ácido policlorocarbônico. Cinco compostos de 17 demonstraram uma acentuada capacidade em suprimir a multiplicação do *M. leprae* em camundongos alimentados com os compostos estudados. Os MED contra o *M. leprae* dos derivados mais eficientes do ácido policlorocarbônico foram iguais a 0,01% - 0,00005%. O método cinético demonstrou que após a retirada dos compostos em estudo, a multiplicação do *M. leprae* no coxim plantar da pata dos camundongos não recomeçou, sugerindo atividade bactericida dos compostos. Foi encon-

trada dependência do efeito antibacteriano e toxicidade dos derivados do ácido policlorocarbônico da sua estrutura química. Três compostos (códigos de laboratório 202, 203 e 205) provaram ser os mais adequados para a terapêutica de pacientes com hanseníase. Foi estudada a possibilidade de se usar o composto N 202 em combinação com a dapsona. Os dados obtidos demonstraram ação sinérgica satisfatória do composto e efeito antibacteriano aumentado da combinação. Foram discutidas as perspectivas de desenvolver uma nova droga contra a hanseníase baseada no ácido policlorocarbônico.